

HİPERKALSİYÜRİK VE HİPEROKZALÜRİK SIÇANLARDA KRİSTALÜRİ İLE SİYALİK ASİT İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN CRYSTALURIA AND SIALIC ACID IN HYPERCALCIURIC AND HYPEROXALURIC RATS

YENCİLEK F.*, KALKAN M.**, UZUN H.**, AKKUŞ E.**, ÖNER A.**, SOLOK V.**

* *Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL*

** *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL*

ABSTRACT

Introduction: Glycosaminoglycans (GAG) play as a promotor and inhibitor in some phases of stone formation. Sialic acid (SA) is a low-molecular weight aminosaccharide and found in the molecular structure of GAG and on the surface of many cells. Plasma SA level increases in inflammatory diseases, glomerulonephritis and metabolic abnormalities. Unfortunately, there are only a few studies investigating the relationship between SA level in urine and urological diseases. In this study, the relationship between calcium oxalate crystalization and free, total and complex sialic acid levels in urine and plasma has been investigated. Additionally, possible effect of potassium citrate on this relationship was also studied.

Material and Methods: Thirty wistar female rats were included in this study. They were randomly divided in three groups. 0.12 ml of %5 ethylene glycole was dissolved in water and given to the rats in group 1 by feeding tube two times a day and every other day 0.5 microgram vitamin D3 was added to their drinking water to expose them hyperoxaluric and hypercalciuric, respectively. Rats in group 2 were exposed to the same procedure as group1. Additionally, 5 mg/day K-Citrat was added to their diet. No special diet program was applied in group 3 (control group). At the end of 30 days, 24 hours urine samples were collected by using metabolic cages and blood samples were taken from each rat. Free and total SA levels were calculated by the technique of measuring thiobarbituric acid as mmol/liter (Warren's method). One way ANOVA test was applied for statistical analysis.

Result: Calcium levels measured in plasma and urine were higher in group 1 and 2 than the control group. Similarly, oxalate levels in urine were also higher in group 1 and group 2. The differences were statistically significant when compared with the control group ($p<0.05$). Plasma complex and total SA levels were almost the same in all groups but free SA was significantly lower in group 1 and 2 than the controls ($p<0.05$). Low levels of total and complex SA in the urine were statistically significant in group 1 and 2 compared to the controls ($p<0.05$). In contrary, there was no significant difference between group 1 and 2. There was no statistical significance in urine free SA levels among 3 groups.

Conclusion: In this experimental study, significant correlation is found between crystaluria and urine and plasma SA levels. In our opinion, SA can make a complex with crystals in urine and acts as a promotor in stone formation. Consequently, urine levels of SA can change in crystalluric cases. However, potassium citrate has not any significant effect on urine and plasma SA levels.

Key Words: Crystaluria, Sialic acid, Potasyum citrate

ÖZET

Glikozaminoglikanlar taş oluşumunun bazı aşamalarında promotor, bazı aşamalarında ise inhibitör gibi davranmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı bir aminosakkarid olan sialik asit (SA) glikozaminoglikanların yapısında bulunur.

Kontrollü deney grupları oluşturarak kalsiyum-okzalat kristalizasyonu ile idrarda serbest ve bağlı SA ilişkisini ve potasyum sitratın bu ilişki üzerine etkisini araştırdık.

Çalışmamızda Wistar cinsi dişi sıçanlardan 10'arlı 3 ayrı grup oluşturuldu. Grup 1'e 0.12 ml %5 etilen glikol 1 ml normal çeşme suyuyla çözündürülerek 2x1 feeding tüple verilip hiperoksaltirik ve gūnaşı 0.5 mikrogram vitamin D₃ sularına karıştırılıp hiperkalsiyirik hale getirildi. Grup 2, Grup 1'den farklı olarak sularına 5mg/gūn K-Sitrat eklendi. Grup 3'e normal beslenme yapıldı. Bütün sıçanlardan 30. gūnde metabolik kafesler kullanılarak 24 saatlik idrar ve kan örnekleri alındı. İdrarda serbest ve total SA düzeyleri Warren'ın tarif ettiği tiobarbitirik asit tekniği ile standart eğrilere göre mmol/litre cinsinden hesaplandı. İstatistiksel analizde One way ANOVA test'i kullanıldı.

Serum ve idrar kalsiyum, idrar okzalot düzeyleri grup 1 ve 2'de grup 3'e göre artmış olup istatistiksel anlamlı bulundu. Serum total ve bağı SA düzeyi üç grupta normal sınırlar içerisinde fakat serbest SA grup 1 ve 2'de kontrol grubuna göre düşük bulundu ve bu istatistiksel anlamlı idi. İdrar total ve bağı SA düzeyleri grup 1 ve 2'de grup 3'e göre azalmış bulundu ve bu istatistiksel anlamlı iken kendi aralarında istatistiksel anlamlılık yoktu. Her üç grup idrar serbest SA düzeyi arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı.

Kristalürü ile idrar ve serum SA düzeyleri arasında anlamlı ilişki vardır. Potasyum sitrat'ın serum ve idrar SA üzerine anlamlı bir etkisi yoktur.

Anahtar Kelimeler: Kristalürü, sialik asit, Potasyum sitrat

GİRİŞ

Üriner sistem taş hastalığı, tüm dünyada yaygınlığı yanı sıra ülkemizde de önemli bir sağlık problemidir. Hiperkalsiüri, nefrolitiazisli hastalarda en yaygın olarak görünen metabolik bozukluktur¹⁻³. Taş oluşum mekanizmasını açıklamak amacıyla yapılan klinik ve deneysel araştırmalar sonucunda özellikle kalsiyum taşları için, taş oluşumunu kolaylaştıran promotörler ve engelleyen inhibitörler gibi kavramlar literatüre yerleşmiştir.

Kalsiyum taşları için sitrat, pirofosfat ve nefrokalsin gibi inhibitörlere yönelik çalışmalar ağırlık kazanmıştır. Nakagawa ve arkadaşları⁴ nefrokalsin'i, Sorensen ve arkadaşları⁵ osteopontin'i yeni kalsiyum oksalat kristal büyüme inhibitörleri olarak bildirmişlerdir.

Glikozaminoglikanların (GAG) taş oluşumunun bazı aşamalarında promotor, bazı aşamalarında ise inhibitör gibi davrandıkları bilinmektedir. Düşük molekül ağırlıklı bir aminosakkarid olan sialik asit (SA) glikozaminoglikanların yapısında bulunur.

SA, 9 karbon şekerli nöraminik asitten türeyen aileye verilen jenerik isimdir⁶. İnsan'da bulunan major türevi N-asetil nöraminik asittir. SA fizyolojik pH'da negatif yük taşırlar böylece glukonjugat'ların konformasyonunu etkileyerek hücre yüzeylerinin özelliklerinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Böylece konak-patojen ilişkisi de dahil olmak üzere pek çok biyolojik ilişkide SA önemli role sahiptir.

SA'nın plazma değerleri inflamatuvar olaylarda, miyokard enfarktüsünde, glomerulonefrit, metabolik hastalıklar vb. hadiselerde artar⁷. Hatta serum total SA düzeyleri tümör marker'i olarak kullanılmıştır⁸. Bütün bu özellikleri ile serum SA bir akut faz reaktanı gibi davranmaktadır. Normal insan idrarı oligosakkaritlere ve glikoproteinlere bağı SA içerir^{9,10}. SA ekskresyonu yaşa bağı olarak değişir. Oligosakkaritlere ve gliko-

proteinlere bağı SA'nın renal ekskresyonu hakkında bilgilerimiz oldukça azdır. İdrarda total SA'nın yaklaşık %30-50'si oranında serbest SA bulunur. Serbest SA'nın böbrekten klirensi aynı kreatinin gibidir. Yani glomerüllerden filtre edilir ancak tübüllerden absorbe edilmezler¹¹. Fakat idrardaki SA düzeyleri nadir araştırılan bir konudur ve üriner sistem taş hastalığındaki rolü kesin netlik kazanmamış olup tartışmalar devam etmektedir.

Çalışmada amacımız: 1) kontrollü deney grupları oluşturarak kalsiyum-okzalot kristalizasyonu ile idrarda serbest ve bağı olmak üzere 2 ayrı şekilde bulunan SA'nın ilişkisi ve 2) eğer böyle bir ilişki saptanırsa potasyum sitratın bu ilişki üzerine etkisini araştırmak.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 8 haftalık ve ağırlıkları 300 gr olan sağlıklı, 30 adet Wistar cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele seçilerek 10'arlı 3 ayrı gruba ayrılmıştır. Grup 1'deki sıçanlar 0.12 ml %5 etilen glikol 1 ml normal çeşme suyunda çözündürülerek günde 2 kere feeding tüp yardımıyla verilerek hiperoksalürik yapıldı. Ayrıca iki günde bir (her bir sıçana 0.5 mikrogram vitamin D₃ düşecek şekilde) toplam 0.5x10 mikrogram vit D₃ sıçanların suyuna karıştırılıp hiperkalsiürik hale getirildi. Grup 2'deki (K-Sitrat grubu) sıçanlar grup 1'de olduğu gibi hazırlandı. Grup 1'den farklı olarak sıçanların suyuna günde bir tablet K-Sitrat eklendi (Ürocit-K 5mg tablet). Grup 3: (Kontrol grubu) Herhangi bir özel beslenme yapılmayarak normal su ve yiyecek ile beslendi.

Bütün gruptaki sıçanlardan deneye başladıktan sonra 30'uncu günde metabolik kafes yardımıyla 24 saatlik idrar toplandı ve bütün sıçanlardan kan örnekleri alındı. Kanda CRP, lökosit, serum kreatinin, BUN, total protein, albümin, kalsiyum, fosfat ve SA, idrarda volüm, pH, krea-

tinin, fosfor, okzalit, kalsiyum, total-bağı ve serbest SA düzeylerine bakıldı.

Toplanan 24 saatlik idrardaki serbest ve total SA düzeyleri en sık kullanılan metot olan Warren'ın tarif ettiği tiobarbitrik asit tekniği ile hesaplandı¹². Her grubun idrarındaki serbest ve total SA düzeyleri standart eğrilere göre milimol/litre cinsinden hesaplandı. Sonuçlar idrar kreatinin konsantrasyonuna bölündüğünde total ve serbest SA düzeyleri milimol cinsinden hesaplandı.

Çalışmamızda parametrelerin biyoistatistiksel değerlendirilmesi için 'One way ANOVA' testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda kullanılan sıçanlardan elde edilen serum parametrelerinin sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Toplanan 24 saatlik idrar örneklerinin hiçbirinde eritrosit ve lökosit olmadığı tam idrar tabli-i ile doğrulandı. Bütün gruplarda serum CRP ve lökosit düzeylerine bakılarak sıçanlarda aktif herhangi bir enfeksiyon olmadığından emin olundu. Gruplar arasında CRP ve lökosit düzeyleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Serum kalsiyum düzeyleri grup 1 ve 2'de grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı artmış olarak bulundu ($p<0.05$). Grup 1 ve 2 arasında ise istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Serumda total ve bağı SA değerleri her iki deney grubunda normal sınırlar içerisinde olup kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmadı ($p>0.05$). Ancak serbest SA grup 1 ve 2'de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$).

Tüm sıçan gruplarında idrar parametreleri tablo 2'de gösterilmektedir.

İdrar pH'ları grup 1 ve grup 3'te asidik ve aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ($p>0.05$) grup 2'nin idrar pH'sı sıçanların alınıp olduğu potasyum sitrat nedeniyle alkali olarak ölçüldü. Grup 2'deki bu farklılık grup 1 ve 3 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$).

Tüm gruplarda idrar kreatinin ve fosfor düzeyleri istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). İdrar okzalit düzeyleri grup 1 ve 2'de, grup 3'e göre yaklaşık 10 kat artmış olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Ancak grup 1 ve 2 arasındaki okzalit düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

İdrar kalsiyum düzeyleri grup 1 ve 2'de, grup 3'e göre yaklaşık olarak 4,5 kat artmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Grup 1 ve 2 arasında kalsiyum düzeyleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

İdrardaki total ve bağı SA düzeyleri grup 1 ve 2'de kontrol grubuna göre azalmış olarak bulundu ($p<0.05$). Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Bütün gruplarda idrar serbest SA miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Normal
CRP (mg/L)	2,8±0,78	2,6±0,69	2,6±0,69	
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	10,48±0,83	10,57±1,27	10,64±1,65	6-17
Kreatinin (mg/dl)	0,44±0,17	0,49±0,17	0,50±0,21	0,2-0,8
BUN (mg/dl)	18±1,78	15±1,12	20±2,12	15-21
T. protein (gr/dl)	7±1,87	7,6±1,54	6±1,12	5,6-7,6
Albumin (gr/dl)	4±1,25	4,2±1,99	4,8±0,87	3,8-4,8
Kalsiyum (mg/dl)	17,85±0,57*	17,60±0,39*	7,85±0,78	5,3-13
Fosfat (mg/dl)	8,2±0,24	8,0±0,32	8,0±0,48	5,3-8,3
Total SA (mg/l)	881,6±12,28	857,6±4,62	787,2±5,69	
Serbest SA (mg/l)	0,110±0,006**	0,109±0,006**	0,240±0,005	
Bağı SA (mg/l)	881,49±12,28	857,49±4,62	786,96±5,68	

Tablo 1. Serum parametrelerinin ortalama sonuçları (*, **: kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark var ($p<0.05$))

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
PH	5,5±0,2	7,0±0,8	5,8±0,3
Volüm (cc/gün)	11,4±0,9	11,75±0,7	11,5±0,8
Kreatinin (mg/dl)	2,74±0,2	2,78±0,1	2,85±0,1
Fosfor (mg/dl)	3,28±0,8	3,58±0,5	4,66±0,4
Okzalit (mg/gün)	3,53±0,10*	3,50±0,08*	0,39±0,06
Kalsiyum (mg/dl)	14,95±0,63**	14,45±0,61**	3,23±0,40
Total SA ^π	32,74±0,73***	32,72±0,67***	45,43±1,09
Serbest SA ^π	16,69±0,48	16,43±0,85	16,55±0,47
Bağlı SA ^π	16,05±0,52****	16,29±0,92****	28,88±1,10

Tablo 2. İdrar parametrelerinin ortalama sonuçları (π: SA (Siyalik asit) değeri mmol/mol kreatinin cinsindendir, *, **, ***, ****: kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark var (p<0.05))

TARTIŞMA

Kalsiyum kristallerinin nefronlarda tübül epitel hücrelerine yapışması patolojik bir işlemdir. Böbrekte oluşan bu kristal retansiyonu taş gelişmesine yol açabilir. Sağlıklı epitele kristallerin yaklaşması ve yapışması söz konusu değildir. Hücrelerin proliferasyonu ve hareket etmesinin kristalleri çekmesi nedeniyle hasarlı epitel kristal yapışması için uygun zemin oluşturur. Bununla beraber bazen kristal bağlanma çalışmalarının da gösterdiği gibi normal fonksiyone eden epitel hücrelerine kristaller bağlanabilir^{13,14}.

SA ile ilgili yayınların bazıları ürolitiazis ve SA arasındaki ilişkiyi desteklerken diğerleri de herhangi bir ilişki kuramamış olup sonuçta bu konuda tam bir fikir birliğine varılamamıştır.

Lieske ve arkadaşları hücre yüzeyindeki SA moleküllerinin negatif yüklerinden dolayı kalsiyum okzalit monohidrat (COM) kristalleri için birer reseptör gibi davrandıklarını ileri sürmüşlerdir¹⁵. Çalışmalarında SA rezidülerine afinitesi olan WGA, LPL ve KLL gibi lektinleri kullandıklarında COM kristallerinin renal tübül hücrelerine yapışmasının inhibe olduğunu görmüşlerdir. Bu çalışmanın devamında SA'ye afinitesi olmayan ConA ve STL gibi lektinleri kullandıklarında ise COM'un tübül hücrelerine yapıştıklarını saptamışlardır. Ayrıca nöraninidaz içeren hücrelerde COM bağlanmasının çok güçlü bir şekilde azaldığını belirtmişlerdir. Lieske JC, bu gözlemlere dayanarak katyonik COM kristallerinin hücre yüzey glikokonjugatlarının negatif yüklü terminal SA rezidülerine yapıştığı sonucuna varmıştır. Ancak, belirtilen çalışmada COM kristalleri ile SA arasındaki ilişki fiziksel olarak

gösterilememiştir. İleri sürdüğü sonuç ikincil bulgulara dayanarak yapılmış bir yorumdur.

Biraz farklı olmakla beraber Lieske JC'nin varmış olduğu sonucu destekler çalışma 1998'de Hofbauer J. tarafından yapılmış¹⁶. Çalışmada taş yapan ve taş yapmayan hastaların renal kollektör tübülleri incelenmeye alınarak SA ile hücre yüzeyi karbhidratları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmasının sonucunda taş yapan ve taş yapmayan hastalarda sialoglikozit bağlarının farklı olduklarını ve taş yapan hastalarda α (2→3) bağları yerine α (2→6) bağlarının olduğunu bildirilmiş. Ayrıca α (2→6) bağı olan N-asetilnöraminik asitin, distal nefronlardaki glikokaliks tabakasında kalsiyum bağlayıcı potansiyellerinin arttığı ve renal epitel hücrelerine mikrokristallerin yapışmasını kolaylaştırarak taş oluşumunu başlattığı yada kolaylaştırdığı belirtilmiştir.

Daha yakın zamanlı bir başka çalışmada ise Verkoelen ve ark.'ları MDCK (Madine- Darby Canine Kidney) hücreleri kullanarak SA ile kristaller arasındaki ilişkiyi fiziksel olarak göstermek için deneysel bir çalışma yapmışlar¹⁷. Deney sonucunda yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak SA moleküllerinin direk olarak kristallerle bir bağlantıya girmedikleri, fakat belki hücre yüzeyinde olması muhtemel başka kristal bağlayıcı moleküllerle karşılaştıklarında böyle bir ilişkinin olabileceği belirtilmiştir. Deney'in devamında ise idrarda serbest SA miktarı ile kristal bağlanması arasında herhangi bir ilişki kurulamamış ve SA'nın taş oluşumu konusunda indirek bir role sahip olabileceği belirtilirken bu ilişkinin açıklanması için mutlaka daha fazla çalışmaya ihtiyaçların olduğunu vurgulanmıştır.

Van Aswegen, taşı olan ve olmayan hastaların idrarlarındaki total, bağlı ve serbest SA miktarlarını karşılaştırdığında bu parametrelerden total ve bağlı SA'ın taş yapan hastalarda daha düşük seyrettiğini ancak idrar serbest SA düzeyinin her iki grupta da fark etmediğini yayınlamıştır¹⁸. Sadece serum serbest SA'ın taş yapan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı azaldığını, diğer SA değerlerinin her iki grupta da değişmediğini belirtmiştir. Çalışmamızda hiperkalsiürik ve hiperokzalürik yaptığımız sıçanların idrarlarında total ve bağlı SA kontrol grubuna göre azalmış iken serum SA değerlerinde ise kontrol grubuna göre sadece serbest SA düzeyinde azalma görülmüştür. Çalışmamızın bu sonucu Aswegen'in çalışmasıyla uyumludur.

1994'te ise Atmani, kalsiyum okzalit taşı olan hastaların idrarlarından güçlü bir inhibitör olan UAP glikoprotein (uronic-acid-rich protein)'i izole ederek in vitro deneyde bunların inhibitör aktivitelerini taş yapmayan hastalarla karşılaştırmış ve taş yapan hastalarda UAP'ın inhibitör aktivitesinin daha düşük olduğunu bildirmiş¹⁹. Aynı ekip UAP'ın amino asit ve karbohidrat içeriklerini incelediklerinde taş yapan hastalardan elde ettikleri UAP'ın SA içeriğinin daha düşük olduğunu bulmuşlar. Knörle ve Hallson, benzer çalışmayı başka bir inhibitör glikoprotein olan Tamm-Horsfall protein'inde (THP) yapmışlar ve taş yapan ile yapmayan hastalardaki THP aktivitelerini ölçmüşler^{20,21}. Her iki araştırmacı da taş yapan hastalarda THP aktivitesini düşük olarak ölçmüşler ve bunların SA içeriklerinin kantitatif analizlerini yapmışlar. Araştırmacılar taş yapan hastalardan elde ettikleri THP'nin yapmayanlara göre miktar olarak daha az SA içerdiklerini saptayarak THP'nin inhibitör aktivitesinin azalmış olabileceği sonucuna varmışlar. Hatta Hallson, SA içeriği düşük olan THP'nin kristal agregasyon promotörü olabileceğini belirtmiştir²¹. Knörle ise, THP'den SA kaybının idrar proteinlerinin mineralize olabilen matriks'e dönüşümünün ilk basamağı olabileceğine dikkat çekmiştir. Bu çalışmalarında gösterdiği gibi taş yapan hastalarda SA düzeylerinde bir değişme söz konusu olabilmektedir. Bu otörlerin ulaştıkları sonuç, deneyimizde SA değişimi nedeniyle ulaştığımız sonuçla paralellik göstermektedir.

Yoshimura ve arkadaşları kalsiyum okzalit taşı olanlarla sağlıklı bireylerde idrardaki serbest ve bağlı SA düzeyine, serbest SA/bağlı SA oranına bakmış ve parametrelerin hiçbirinde iki grup arasında istatistiksel anlamı fark olmadığı bildirilmiştir²².

Akçay T. ve arkadaşları nefrolitiazisli hastaların taşlarında SA düzeylerini araştırmışlar ve böbrek taşlarının matriksinde SA düzeylerinin istatistiksel anlamlı yüksek olduğunu saptamışlardır²³.

Çalışmamızda SA düzeyini etkileyecek aktif enfeksiyon yada enflamasyon olmadığından emin olmak için serum CRP ve lökosit düzeylerine baktık. Birkaç değişik kalsiyum okzalit kristalleri yapabilen model vardır. Çalışmamızda kullanmış olduğumuz hiperkalsiürik ve hiperokzalürik sıçan modelini Miyake ve arkadaşları Tamm-Horsfall protein araştırması için kullanmıştır²⁴. Bu yöntemle oluşturduğumuz modelde elde ettiğimiz idrar okzalit ve kalsiyum düzeyi Miyake'nin elde ettiği sonuçlarla paraleldir. Nitekim iki günde bir vermiş olduğumuz vit D₃ nedeniyle grup 1 ve 2'deki sıçanların serum ve idrar kalsiyum düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Sıçanlara günlük verilen etilen glikol nedeniyle grup 1 ve 2'nin kontrol grubuna kıyasla hiperokzalürik olduğu saptandı.

Serum total ve bağlı SA düzeyleri her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Fakat serbest SA düzeyi hiperokzalürik ve hiperkalsiürik gruplarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü. Bu sonuç yapmış olduğumuz literatür taramasına göre taşlı hastalarda serum SA düzeyini değerlendiren iki çalışma olan van Aswegen ve Knörle'nin sonuçları ile uyumludur^{18,20}. Çalışmamızda ek olarak potasyum sitrat alan grup olan grup 2'de ise serbest SA'ın grup 1'e göre biraz daha yüksek olduğu ancak bunun herhangi bir anlamlılık taşımadığı saptandı.

İdrarda total ve bağlı SA düzeyleri kristalüri oluşturduğumuz gruplar da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Ancak idrar serbest SA düzeyi bütün gruplarda yaklaşık olarak aynı düzeylerde bulundu. Bu sonuçlar Aswegen¹⁸, Knörle²⁰ ve Atmani'nin¹⁹ yapmış olduğu çalışmalarla paralellik göstermekte iken, Yoshimura ve arkadaşlarının²² yapmış olduğu çalışma ile aynı uyumu göstermemektedir.

Çalışmamızda potasyum sitrat'ın idrar pH'sını arttırması dışında diğer parametrelere etki etmediği görüldü.

Kristalürü oluşturulan grupların idrarlarında total ve bağlı SA seviyesinin düşük oluşunun sebebi kristalürü ile SA'nın yapmış olabileceği kompleks'e bağlı olabilir. Çünkü tübüllerde kristal ile kompleks yapan SA'ler idrarda ölçülememektedir. Nitekim Akçay T. ve ark.'nın çalışmasında taş matriksinde yüksek oranda total ve bağlı SA ölçümü sonucumuzu desteklemektedir²³.

Ayrıca grup 1 ve 2'de serumda bulunan kalsiyum, katyon özelliğinden dolayı SA ile kompleks yapmaktadır. Oluşan bu kompleks tübüllerde çökerek tübüler bir patoloji oluşturabilir. Buna bağlı olarak serum serbest SA bu iki grup'ta kontrol grubuna göre düşük düzeyde bulunmuştur.

Çalışmamızda oluşturduğumuz hayvan modeli hiperoksalürü ve hiperkasiürü için başarılı bir modeldir. Fakat taş oluşumu için 30 günlük süre yeterli değildir. Bu modelde taş oluşturmak için süreyi uzatmak gerekir. Halen ortak bir kanının oluşmadığı SA ve ürolitiazis konusunda biz, kristalürü ve dolayısıyla taş oluşumu sırasında idrardaki SA'nın kristal ile kompleks yapması nedeni ile taş oluşumunda bir promotor gibi davrandığı ve bu nedenle miktarında bir değişikliğin olabileceğini, ayrıca bu değişikliğe potasyum sitratın herhangi bir etkisinin olmadığını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- **Coe FL, Parks JH:** New insights into the pathophysiology and treatment of nephrolithiasis: New research venues. *J Bone Miner Res* 12: 522-533, 1997
- 2- **Asplin JR, Favus MJ, Coe FL:** Nephrolithiasis, in *The Kidney*, edited by Brenner BM. Philadelphia, W.B. Saunders, 1893
- 3- **Monk RD, Bushinsky DA:** Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria, in *Kidney Stones: Medical and Surgical Management*, edited by Coe F, Favus M, Pak C, Parks J, Preminger G, New York, Raven Press, p 759, 1996
- 4- **Nakagawa Y, Abram V, Kezdy FJ, Kaiser ET, Coe FL:** Purification and characterization of the principal inhibitor of calcium oxalate monohydrate crystal growth in human urine. *J Biol Chem*; 258: 12594-12600, 1983
- 5- **Sorensen S, Justesen JS, Johnsen AH:** Identification of a macromolecular crystal growth inhibitor in urine as osteopontin. *Urol Res*; 23: 327-334, 1995
- 6- **Waters PJ, Lewry E and Pennock CA:** Measurement of sialic acid in serum and urine: Clinical applications and limitations. *Ann Clin Biochem*; 29: 625-637, 1992
- 7- **Lindberg G, Eklund GA, Gullberg B, Rastam L:** Serum sialic concentration and cardiovascular mortality. *BMJ*; 302: 143-146, 1991
- 8- **Berns G, Kennedy RO:** A study of N-acetylneuraminic acid in relation to its potential as a marker of tumor development. *Biochem Soc Trans*; 18: 333-334, 1990
- 9- **Parkinen J, Finne J:** Isolation and structural characterization of five major sialyloligosaccharides and a sialylglycopeptide from normal human urine. *Eur J Biochem*; 136: 355-361, 1983
- 10- **Kanzaki T, Yoketa M, Mizuno M, Matsumoto Y, Hirabayashi Y:** Novel lysosomal glycoaminic acid storage disease with angiokeratoma corporis diffusum. *Lancet*; 875-877, 1989
- 11- **Seppala R, Renlund M, Bernardini I, Tietze F, Gahl WA:** Renal handling of free sialic acid in normal humans and patients with Salla disease or renal disease. *Lab Invest*; 63: 197-202, 1990
- 12- **Warren L:** The thiobarbituric acid assay of sialic acid. *J Biol Chem*; 234: 1971-1975, 1959
- 13- **Verkoelen CF, Van Der Boom BG, Kok DJ, Houtsmuller AB, Visser P, Schröder FH, Romijn JC:** Cell type-specific acquired protection from crystal adherence by renal tubule cells in culture. *Kidney Int* 55: 1426-1433, 1999
- 14- **Verkoelen CF, Van Der Boom BG, Houtsmuller AB, Visser P, Schröder FH, Romijn JC:** Increased calcium oxalate monohydrate crystal binding to injured renal tubular epithelial cells in culture. *Am J Physiol* 274: F958-F965, 1998
- 15- **Lieske JC, Leonard R, Swift H, Toback FG:** Adhesion of calcium oxalate monohydrate crystals to anionic sites on the surface of epithelial cells. *Am J Physiol* 270:F192-F199, 1996
- 16- **Hofbauer J, Fang Kircher S, Steiner G, Wiener H, Susani M, Simak R, Ghoneim MA, Marberger M:** N-acetylneuraminic acid: A potential key in renal calculogenesis. *Urol Res*; 26: 1, 49-56, 1998
- 17- **Verkoelen CF, Van Der Boom BG, Kok DJ and Rmijn JC:** Sialic acid and crystal binding. *Kidney Int*, Vol 57, pp 1072-1082, 2000
- 18- **Van Aswegen CH, Van Der Merwe CA, du Plessis DJ:** Sialic acid concentrations in the urine of men with or without renal stones. *Urol Res*; 18: 1, 29-33, 1990
- 19- **Atmani F, Lacour B, Jungers P, Drüeke T, Daudon M:** Reduced inhibitory activity of uronic-

acid-rich protein in urine of stone formers. *Urol Res*, 22: 4, 257-260, 1994

20- **Knörle R, Schnierle P, Koch A, Buchholz NP, Hering F, Seiler H, Ackermann T, Rutishauser G:** Tamm-Horsfall glycoprotein: Role in inhibition and promotion of renal calcium oxalate stone formation studied with Fourier-transform infrared spectroscopy. *Clin Chem*, 40: 9, 1739-1743, 1994

21- **Hallson PC, Choong SKS, Kasidas GP and Samuel CT:** Effects of Tamm-Horsfall protein with normal and reduced sialic acid content upon the crystallization of calcium phosphate and calcium oxalate in human urine. *Br J Urol*, 80, 533-538, 1997

22- **Yoshimura K, Yoshioka T, Miyake O, Honda M, Koide T, Okuyama A:** Investigation of the possible role of sialic acid in calcium oxalate urolithiasis. *Eur Urol*; 33: 111-115, 1998

23- **Akçay T, Yilmazer S, Kaner G:** Biochemical and morphological investigation of matrix of urinary stone. *Journal Medical Biological Res* vol:5 1-5,1994

24- **Miyake O, Yoshioka K, Yoshimura M, Yamaguchi HS, Koide T, Okuyama A:** Expression of Tamm-Horfall protein in stone-forming rat models. *Br J Urol*, 81, 14-19, 1998