

1 - GİRİŞ

Üriner sistem taş hastalığı (ÜSTH) insanlık tarihinin bilinen en eski hastalıklarından birisidir. Yaklaşık 7000 yıldır insanoğlunu etkilemektedir. Milattan önce 4800 yıllarına ait Mısır'da elde edilen bir mumyanın mesanesinde ve böbreğinde taş saptanmıştır. Hipokrat; 'Taş hastalarına kesinlikle bıçağımı sürmeyeceğim, ancak onları tecrübeli kişilere emanet edeceğim.' diyerek üriner sistem taş hastalığının önemini ortaya koymuş ve üriner sistem taş hastalığı tarihteki yerini almıştır (1).

ÜSTH günümüzde de oldukça sık görülür ve sık nüks eder. ÜSTH prevalansı %2-3'tür. Endüstriyel toplumlarda taş hastalığı insidansı %12 olarak gösterilmiştir (1). ÜSTH ülkemizde oldukça sık görülmektedir ve ülkemiz hastalık için endemik bölgededir. ÜSTH ülkemizde oldukça sık görülmesine rağmen bu konuda yapılan çalışmalar çok sınırlıdır (2).

ÜSTH'nın en önemli özelliklerinden birisi de tekrarlama olasılığının fazla olmasıdır. Uribarri ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada kalsiyum oksalat taş hastalığının; tedavi edilmezse, 1. yılda %10, 5. yılda %35, 10. yılda %50 oranında tekrarladığını göstermiştir (3).

Teknolojik ilerleme ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen 1980'lere kadar önemli sağlık problemi olan taş hastalığı daha sonra da toplum için sorun olmaya devam etmiştir. Daha önceleri uygulanan invaziv cerrahi işlemler nedeniyle böbrek yetmezliklerine kadar ilerleyen komplikasyonlar görülmüştür. Menon ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tekrarlayan taş hastalığı olan, obstruksiyon ve enfeksiyon nedeni ile cerrahi yapılan hastaların %20'sinde böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir (4). Ekstrakorporeal tekniklerle taşın parçalanmasındaki gelişmeler ve endoskopik cerrahideki gelişmeler açık taş cerrahisi sayısını ve morbiditeyi oldukça azaltmıştır (1). Bu hastalığın önemli sorunlarından biri de toplum için oluşturduğu mali yüküdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD)

1996 yılında yapılmış bir çalışmada, bu hastalar için uygulanan tedavi giderleri 4,45 milyar dolar olarak hesaplanmıştır (5). Bu maliyet nedeni ile taşın tedavisinden çok bu hastalığın tekrarlamasından korunmak için yapılması gerekenler ön plana çıkmıştır.

ÜSTH'nın tedavisindeki bu teknolojik gelişmeler hastalıkla ilgili morbiditeyi azaltmasına rağmen ameliyat sonrası tekrarlama olasılığını etkilememektedir. Yapılan bir çok çalışmada taş oluşumunda rol alan metabolik ve çevresel faktörlerin araştırılıp hastalara uygulanacak olan uygun tedaviler neticesinde ÜSTH'nın tekrarlama oranının azaltılacağı sonucuna varılmıştır (6). Hastalığın tekrarını önlemek için yapılacak olan bu işlemlerin maliyetinin tedavi maliyetinden az olduğu bir gerçektir. Ayrıca günümüzde tıpta gelişmelerin sağlanabileceği alan, hastalıkların genetik yapılarının ortaya konulması ve buna bağlı olarak gen tedavisinin pratiğe geçirilmesidir. Henüz başlangıç noktasında olunmasına rağmen hedeflenen nokta heyecan verici görülmektedir.

Taş oluşumunda çeşitli mekanizmalar sorumludur. Bunlardan birisi matriks oluşum teorisidir. Matriks; taş oluşumunda rol oynayan, idrar ve serumdaki birçok mukoprotein türevi bir maddedir. Matriks oluşumunu engelleyecek önemli faktörlerden birisi de ürokinaz enzimidir (1). Ürokinaz enzimi böbrekler, fagositik hücreler, pnömositler, keratinositler, fibroblastlar ve plasenta trofoblast hücreleri gibi diğer hücrelerden de salınan plazminojen aktivatörüdür. Plazminojeni plazmine çevirir ve fibrinolizisi stimüle eder. ÜSTH oluşumunda önemli bir faktör olduğu ileri sürülmektedir (7). Yapılan bir çok çalışmada da taşlı hastalarda idrarda ürokinaz aktivitesinin normal populasyona göre azaldığı tespit edilmiştir (8). Ürokinaz geni 10. kromozomun uzun kolunda yer almaktadır (9). Üriner sistem taş hastalarında idrarda ürokinazın az olduğu bir çok çalışmada bulunmasına rağmen bu enzimin taşlı hastalardaki genetik polimorfizminde yalnız iki çalışmada anlamlı fark bulunmuştur (10,11).

Taş oluşumunda serum kalsiyum seviyesi ve idrarla atılan kalsiyum miktarı önemli rol oynamaktadır. Vitamin D'nin kalsiyum ve kemik metabolizması ile ilgili etkileri belirgindir. Aktif formu böbrekte oluşur ve en önemli etkisi barsaktan kalsiyum emilimini arttırmasıdır. Vitamin D miktarı, parathormon (PTH) ve hipofosfatemi tarafından uyarılır. Bunun dışında böbrek ve kemik üzerinde de indirekt etkileri mevcuttur ve kalsiyum miktarını arttırma lehinedir. Hiperkalsemiye neden olarak böbrek taşı oluşma riskini arttırmaktadır (1).

Bu çalışmanın amacı 18 yaş ve altında spontan taş düşürme veya cerrahi veya Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) gibi herhangi bir müdahaleyle taş tedavisi olan hastalarda ve kontrol grubunda ürokinaz 3'-UTR T/C gen polimorfizmini belirlemek ve hastalardaki bu gen polimorfizmi ile taş tekrarlaması arasındaki ilişkiyi karşılaştırmaktır.

2 - GENEL BİLGİLER

2.1 – Epidemiyoloji

ÜSTH oluşumunda ekstrensek ve intrensek faktörler rol almaktadır. İntrensek faktörler olarak heredite, yaş ve cinsiyet, ekstrensek faktörler ise coğrafi konum, iklim, beslenme, meslek ve sosyoekonomik durumu içermektedir (1).

2.1.1 – Kalıtım

ÜSTH görülme sıklığının değişik ırklara göre farklılıklar gösterdiği bir çok çalışmada gösterilmiştir. Taş hastalığının Kuzey Amerika yerlileri, zenciler ve İsrail Yahudilerinde göreceli olarak daha nadir olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte soğuk iklimi olan bazı ülkelerde, özellikle asya kökenlilerde, beyaz ırkta daha sık olduğu tespit edilmiştir (1). Bununla birlikte yapılmış bir çalışmada, siyah ve beyaz ırktan tekrarlayan taş hastalığı olanların 24 saatlik idrarlarının incelenmesinde taş oluşumu için risk faktörleri siyah taş hastalarında belirgin olarak daha fazla olarak tespit edilmiştir (12). Mesane taşı insidansının beslenme alışkanlığı ve malnütrisyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde beslenmenin düzeltilmesi ile yıllar içinde mesane taş hastalığının azaldığı saptanmış, buna karşın böbrek taşı hastalığının arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada da kalıtımın önemi ortaya konmuştur (1). Genetik yatkınlık, kısmi geçiş gösterdiği için ÜSTH'nin nesilden nesile geçişi farklılık gösterebilmektedir. Mc Geown ve Resnick'in yaptığı genetik çalışmalarda ÜSTH'nin poligenik bozuklukların parsiyel geçişiyle oluşabileceği bildirilmiştir (13,14).

Böbrek taşı olan hastaların %25'inde aile hikayesi mevcuttur. Curhan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada böbrek taşı tespit edilen hastaların böbrek taşı olmayan grupla karşılaştırıldığında, ailede taş hastalığı hikayesinin 3 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir (15). Serio ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ÜSTH olan hastaların anne ve babasında %22,5 oranında, kardeşlerinde ise %14,1 oranında taş olduğu tespit edilmiştir (16). Ailesinde taş hastalığı olan kişinin kalsiyum alımı ve

diyeti düzenlense, risk faktörleri ayarlansa bile göreceli olarak taş oluşum riski daha yüksektir (1).

Bazı kalıtsal geçişli hastalıklar, ÜSTH'nın oluşumuna neden olmaktadır. Sistinüri, ksantinüri, dihidroksiadeninüri nadir genetik hastalık grubu olmasına rağmen ÜSTH'na sebep olmaktadır. Yapılan bir çalışmada da ailesel renal tübüler asidoz (RTA) tanısı alan hastaların %70'inde böbrek taşı hastalığı ve nefrokalsinozis tespit edilmiştir (1).

2.1.2 – Yaş ve Cinsiyet

ÜSTH üçüncü ve beşinci dekatta daha sıktır. 20 ile 40 yaşlar arasında sık olmasına rağmen hastaların çoğu daha erken yaşlarda tanı almaktadırlar. Hastalığın başlangıç yaşı ikinci dekatta olmakta ve giderek başlangıç yaşı azalmaktadır. Erkeklerde kadınlardan 3 kat fazla görülmektedir. Buna karşın yapılmış bir çalışmada sistinüri, hiperparatiroidizm, kronik üriner sistem enfeksiyonunun sebep olduğu böbrek taşı hastalığının kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu tespit edilmiştir (1).

Çocuklarda ürolityazis gelişiminde metabolik ve genetik hastalıklar, coğrafi ve sosyoekonomik şartlar ve çevresel etkenler rol oynamaktadır. Tüm nefrolityazislerin sadece % 2-3'ü çocuklarda ve adölesanlarda görülür. Gelişmiş ülkelerde üst üriner sistem taşları daha fazla iken, gelişmemiş ülkelerde beslenme özelliğinden dolayı mesanede oluşan amonyum asit urat taşları baskındır. Çocukların böbrek taşı prezentasyon yaşı ortalama 8-10 arasındadır (1).

Çocukluk yaş grubunda erkek kadın oranı eşittir. Erişkin yaş grubunda bu erkekler aleyhine bozulmaktadır (1). Çocukluk yaş grubunda eşit olup yaşın ilerlemesi ile erkekler aleyhinde oranın bozulması akla ilk olarak artmış testosteron miktarını getirmektedir. Bir çalışmada bunun nedeninin, testosteronun karaciğerde endojen oksalata dönüşerek oksalat yapımının artmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (17). Bu nedenle çocuk ve kadınlarda

oksalat içeren taşların daha az sıklıkta görüldüğü rapor edilmiş olup düşük serum testosteron seviyesinin kadınlarda ve çocuklarda oksalat taş hastalığına karşı koruyucu etkisi olabileceği sonucuna varılmıştır (18). Miyake ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, çocuk ve erişkinlerin 24 saatlik idrarlarının metabolik analizlerinin karşılaştırılmasında; çocuklarda taş oluşumu için inhibitör olan magnezyum ve sitrat miktarının fazla, kalsiyum miktarının az olduğu rapor edilmiş ve çocuklarda kalsiyum oksalat kristal agregasyonunun daha fazla inhibe edildiği belirtilmiştir (19). Kadınlarda idrar sitrat miktarı belirgin olarak yüksek oranda saptanmıştır. Bu kadınlarda taş hastalığının az görülme nedenlerinden biri olarak gösterilmiştir (20). Ayrıca kadınlarda erkeklere göre üriner kalsiyum atılımı düşük, üriner inhibitör aktivitesi yüksek bulunmuştur (21).

ÜSTH'nın ülkemiz için epidemiyolojik verilerine bakacak olursak bununla ilgili yapılmış bir çalışmada; taş hastalığı prevalansı %14.8, erkek kadın oranı 1.5 ve en sık görüldüğü yaş grubu ise 55 yaş üstü olarak tespit edilmiştir (22).

2.1.3 – Coğrafi Konum

ÜSTH prevalansı dağlık bölgelerde, çöllerde ve tropik bölgelerde daha yüksektir. Yapılan araştırmalarda hastalığın; ABD, İngiltere, İskandinavya, Akdeniz Ülkeleri, Hindistan, Pakistan, Kuzey Avustralya, Orta Avrupa ve Çin'de daha yüksek, buna karşılık Orta ve Güney Amerika, Afrika'nın bir çok bölgesi ve Avustralya yerlilerinin yoğun yaşadığı bölgelerde daha düşük oranda görüldüğü bildirilmiştir (18). Ülkemiz, ÜSTH'nın yüksek olduğu bir coğrafi konumda yer almaktadır.

Coğrafi konuma göre taşın bileşimi de farklılık gösterebilmektedir. İngiltere, İskoçya ve Sudan'da kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat kombinasyonu taşlara daha fazla rastlanırken (23), İsrail'de ürik asit taşları daha fazla gözlenir (24). Sık görülen taş tipleri, aynı ülkenin farklı yerlerinde dahi değişik olabilmektedir. ABD'nin güneydoğusunda kalsiyum oksalat

taşları, doğu sahillerinde ise ürik asit taşlarının daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (25).

Ülkemizde ÜSTH'na güney ve güneydoğu bölgemizde diğer bölgelere kıyasla daha fazla rastlanmaktadır (22). Aynı zamanda yapılmış çalışmalarda ülkemizde daha çok kalsiyum oksalat taşının görüldüğü bildirilmiştir (26,2).

2.1.4 – İklim

ÜSTH'nın hava sıcaklığı ile ilişkisi eskiden beri bilinen ve kabul edilen bir gerçektir. Yaz aylarında taş hastalığı görülme sıklığı artmaktadır (27). Bateson Doğu Avustralya'da taş hastalığı görülme sıklığının Aralık ve Mart ayları arasında en fazla olduğunu, ayrıca bu bölgenin özelliği olarak hava sıcaklığının bu aylar arasında en üst düzeyde olduğunu belirtmiştir (28). Sürekli sıcağa maruz kalan makinistlerde taş hastalığı görülme prevalansı normal popülasyona göre 3-4 kat fazladır. Bu kişilerin 24 saatlik idrarının metabolik değerlendirilmesinde ürik asit miktarlarının kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (29). ABD'de yapılan bir çalışmada; spinal kord hasarlı ve yatağa bağımlı hastalarda, hava sıcaklığının yüksek olduğu bölgelerde ve zamanda taş hastalığı görülme insidansının belirgin yüksek olduğu bulunmuştur (30).

Hava sıcaklığı ve ÜSTH sıklığı arasındaki doğru orantı, terleme sonucu sıvı kaybına bağlı daha konsantre idrarda, kristalizasyon oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Bir diğer çalışmada ise, daha yoğun ve uzun süre güneş ışığına maruz kalma ile 1,25 dihidroksivitamin D3 üretiminin arttığı ve bundan dolayı artan idrar kalsiyum miktarının taş oluşumunu yaz aylarında hızlandırdığı ileri sürülmüştür (31).

2.1.5 – Sıvı Alımı

Taş hastalığı ve yeterli sıvı alımı ürolojide çok araştırılmış ve herkes tarafından fazla sıvı alımı önerisi kabul görmüştür. Yeterli veya fazla sıvı alımının, diürezi arttırması nedeniyle taş hastalığı insidansı azalır. Artmış su alımı ile idrarın seyrelmesi, idrardaki iyon aktivitesini ve dolayısı ile

kristalizasyon formasyonunu arttırsa da, artmış diürez serbest kristal partiküllerinin toplayıcı sistemde kalış süresini kısaltarak taş oluşumunu azaltmaktadır (1). Günde 2 litre ve üzerindeki miktarlarda sıvı alımının ÜSTH oluşumunu önlediği, idrar miktarı ve idrar akım hızını arttırarak idrarda düşük solid konsantrasyonu sağladığı gösterilmiştir (32). Eğer idrar volümü günde 1 litreden az olursa kalsiyum oksalat taşı oluşumu riski belirgin şekilde artmaktadır (33). Aynı zamanda yapılmış başka bir çalışmaya göre üriner sistem taş hastalarının %19' unda yetersiz sıvı alımı tespit edilmiştir (34). Bununla ilgili diğer bir çalışmada günlük idrar volümü 800 ml'den 1200 ml'ye çıkarılınca, ÜSTH oluşumunun %86 oranında azaldığı gösterilmiştir (35). Üriner sistem taş hastalarının, günlük sıvı alımı fazla olan grupta taş hastalığı tekrarlama oranının %12,1 iken günlük sıvı alımı düşük olan grupta taş hastalığı tekrarlama oranının %27'ye çıktığı gösterilmiştir (36).

Alınan sıvının türü, ÜSTH oluşumunu etkileyebilir. Portakal suyu ve limonatanın idrar sitrat miktarını arttırarak taş oluşumunu azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Portakal suyu, kalsiyum fosfat taşı için oluşum çarpımını (formatio product) arttırır, idrarda çözünmemiş ürik asiti azaltır (37). Çay kahve gibi içeceklerin de kalsiyum oksalat taşı için risk faktörü olduğunu söyleyen çalışmalar vardır (38). Alkol alışkanlığının ÜSTH için risk olduğu düşünülmektedir. Alkol kullanımı ile kanda ürik asitin arttığı, idrarda kalsiyum fosfat düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (39).

2.1.6 – Beslenme

Taş oluşumuna katkısı olan pürin, oksalat, kalsiyum, fosfat ve diğer elementlerin diyetle fazla miktarda alınması, bu maddelerin idrarda atılımlarının artması ile ÜSTH insidansı belirgin olarak etkilenmektedir. Gıdaların bir kısmı idrarda litojenik madde atılımını arttırır. ÜSTH tüm dünyada artış göstermiştir. Bunun nedeninin protein ve karbonhidrattan zengin, lifli gıdalardan fakir beslenme olduğu düşünülmektedir. Ekonomik seviyesi yüksek olan ülkelerde taş hastalığı daha fazla görülmektedir. Bunun nedeninin beslenme zenginliği olduğu gösterilmiştir (1). Hayvansal

proteinden zengin gıdalarla beslenmenin; idrarda kalsiyum, cAMP, hidroksprolin atılımını artırdığı, böylece artan asit metabolitlerinin kemikte rezorbsiyona neden olduğu, böbrekte kalsiyumun tübüler reabsorbsiyonunu azalttığı bilinmektedir. Hayvansal proteinden zengin gıdalar ile beslenme alışkanlığı idrarda kalsiyum ve ürik asiti artırır, sitrat ve bikarbonatı azaltır (40). Hayvansal protein alımı fazla olan kişilerde idrarda kalsiyum atılımının artışının nedeni; protein alımının artışına bağlı olarak glomeruler filtrasyon artışı ve kalsiyumun tübüler reabsorbsiyonunun azalmasıdır (41). Hayvansal protein alımı fazla olmasına bağlı idrar sitrat miktarı azalır. Bunun sebebi olarak, proksimal tubül içindeki asit yükünün artışına bağlı olarak sitratın glukoneogeneizde kullanılması amacı ile reabsorbsiyonunun artmasıdır (42).

Beslenme ile alınan kalsiyumun ÜSTH üzerine olan etkisi üzerinde yapılmış birçok çalışma vardır. Diyet ile alınan kalsiyumun %6'sı idrar ile atılmaktadır (41). Hiperkalsiürik taş hastalığı olanlarda, vitamin D3'ün yükseldiği, buna bağlı olarak intestinal kalsiyum absorpsiyonunun arttığı gösterilmiştir (43). Günde 400 mg'dan az kalsiyum alınması kalsiyum dengesinin bozulmasına yol açmaktadır (44). Kalsiyum kısıtlaması yapılıncı idrar ile atılan kalsiyum miktarı azalmakta ancak gastrointestinal sistemden kalsiyum kaybı devam ettiği için bunu kompanze etmek için kemikten kalsiyum rezorbsiyonu artmaktadır. Sonuçta yaşlı hastalarda kemik kırıkları yada osteoporoz gelişmektedir. Diyet ile alınan kalsiyum kısıtlanınca oksalat ile kompleks yapacak olan kalsiyum miktarı azaldığı için idrar ile atılan oksalat miktarı artmaktadır (41). Yapılan bir çalışmada; kalsiyumdan zengin diyet alanlarda taş hastalığı prevalansının daha düşük olduğu bulunmuştur (45). Bu nedenlerden dolayı günümüzde ÜSTH'nin engellenmesi için diyet ile kalsiyum kısıtlaması önerilmemektedir (41,1).

Bir çok gıda maddesinde oksalat mevcuttur ve beslenme ile alınan oksalatla ÜSTH arasında belirgin ilişki vardır. Tekrarlayan kalsiyum oksalat taş hastalığı öyküsü olan hastalarda üriner oksalat atılımının arttığı görülmüştür (46).

2.1.7 – Meslek

ÜSTH için değişik meslek gruplarında farklı görölme sıklıkları rapor edilmiştir. Farklı çalışmalarda sedanter meslek gruplarında taş hastalığına daha sık rastlandığı bildirilmiştir.

Bununla birlikte Akıncı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ülkemizde ofis işi yapanlarla, beden işçileri arasında taş hastalığı görölme sıklığı açısından belirgin fark saptanmadığı rapor edilmiştir (22). Dolayısıyla meslek grupları ile taş hastalığı ilişkisini, bireylerin çalışma ortamlarındaki beslenme alışkanlıkları, sıcağa maruz kalma ve su alımı ile birlikte değerlendirilmesinin daha doğru olacağı kanaati ağır basmaktadır.

2.1.8 – Aile Öyküsü

ÜSTH'na ait aile öyküsü olanlarda taş hastalığı görölme ihtimali, böyle bir öyküsü olmayanlara göre daha yüksektir.

Böbrek taşı olan hastaların %25'inde aile hikayesi mevcuttur. Curhan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada böbrek taşı tespit edilen hastaların böbrek taşı hastalığı olmayan grupla karşılaştırıldığında ailede taş hastalığı hikayesinin 3 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir (15). Serio ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ÜSTH olan hastaların anne ve babasında %22,5 oranında, kardeşlerinde ise %14,1 oranında taş olduğu tespit edilmiştir (16). Ailesinde taş hastalığı olan kişinin kalsiyum alımı ayarlansa, diyeti düzenlense, risk faktörleri ayarlansa bile göreceli olarak taş oluşum riski daha yüksektir.

Ülkemizde pediatrik yaş grubundaki çalışmalarda olguların birinci derece akrabalarında taş hastalığı bulunma ihtimali %3,1 ile %45,7 arasında değişmektedir (47-51).

2.1.9 – Stres

Böbrek taşı strese sebep olmaktadır fakat stresli bir yaşam biçiminin böbrek taşına sebep olduğu net olarak bilinmemektedir. Bir çalışmada bu hipotezi incelemişler ve maddi geliri düşük, ipotek problemleri olan ve sorunlu duygusal yaşam olayları olanlarda anlamlı olarak taş hastalığı eşlik ettiği görülmüştür (52).

2.1.10 – İlaçlar

İlaç kullanımı ile ÜSTH arasında ilişki saptanmıştır. Bazı ilaçların taş hastalığı insidansını arttırdığı düşünülmektedir. Silikat içeren antiasitlerin uzun süre kullanımı ve bir antihipertansif olan triamteren kullanımı taş hastalığı insidansını artırır. Ama sodyum ve kalsiyum ihtiva eden ilaçların taş hastalığı ile ilişkisi bulunamamıştır. AIDS'te kullanılan indinavir'in hastaların %6'sında tamamen radyolusen üriner sistem taşına sebep olduğu bildirilmiştir (53).

2.2 – ÜROKİNAZ (uPA)

2.2.1 – Fibrinolitik Sistem

Organizmada damar içinde ve damar dışında meydana gelen fibrini eriterek ortamdan kaldıran sistemdir. Ayrıca; doku tamiri, malign transformasyon, makrofaj fonksiyonu, ovülasyon ve embriyo implantasyonunda da rol oynar. Plazma ve hücreler olmak üzere iki komponenti vardır (54).

2.2.1.1 – Plazma Fibrinolitik Sistem

Fibrinolitik sistemin aktive olmasındaki ilk basamak intrinsek ve ekstrinsek olarak plazminojenin aktive olmasıdır. Önemli intrinsek plazminojen aktivatörleri; kaolin, prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı Kininogen ve Hageman faktördür. Ekstrinsek plazminojen aktivatörleri, birçok dokuda bulunan yapısal ve fonksiyonel özelliklerde payı olan serin proteazlardır. Bunların fibrine bağlanmak için büyük eğilimleri vardır. Fibrine bağlandıklarında enzimatik reaksiyonları başlatır. Doku plazminojen

aktivatörleri insan uterusu, kadavra venleri, domuz kalbinden sağlanmaktadır. Plazminojen, plazminojen aktivatörleri tarafından aktif olan plazmine çevrilir (54).

2.2.1.2 – Hücresel Fibrinolitik Sistem

Fibrinolitik aktivitenin büyük kısmının lökositlerden salgılanan proteolitik enzimlerden kaynaklandığı bilinmektedir. Bu fagositik hücreler, trombositlerden salgılanan kemotaktik ürünler aracılığı ile hemostatik tıkaç ve fibrine doğru çekilirler (55).

2.2.2 – Ürokinaz Sisteminin Özellikleri

Fibrinolitik sistemin üç elemanı plazminojen, plazmin ve ürokinaz proteolitik özellikleri nedeni ile serin proteazlar olarak bilinir.

Plazminojen, plazminin tek zincirli zimojen formudur. Aktivitesi plazmine göre yüzlerce kat daha azdır. Kromozom 6'da lokalizedir ve 52,5 kilobase (kB) uzunluğundadır. Plazminojenin plazmine çevrilmesi peptid bağının parçalanması ile oluşur. uPA, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve çeşitli bakteriyel proteinler plazminojenin plazmine dönüşmesini katalizleyerek iki zincirli yapının oluşmasını sağlar. Plazminojen ise esas olarak karaciğerde yapılır. Çok sayıda dokuda, tükürük, lakrimal bez salgısı, seminal ve prostat sekresyonlarını da içeren birçok vücut sıvısında bulunur. Kan plazma konsantrasyonu 2 milimikron (mM)'dur. Ancak yaklaşık %40'ı damar dışında bulunur. Yarı ömrü 2 gündür. Hastalık durumunda ise bu süre önemli derecede kısalır (56,57). İnfantlarda, sirozlularda, dissemine intravasküler koagülopatisi olanlarda yarı ömrü kısalırken travma, akut myokard enfarktüsü ve enfeksiyonlarda uzar (58).

Plazmin yaklaşık 88000 mikron (Mr)'luk tripsin benzeri bir enzimdir. İki zincirden oluşmuştur. N terminalini içeren A zinciri birbirine benzer 5 ayrı domainden oluşur. C terminalini içeren B zinciri katalitik aktiviteden sorumlu inhibitör bağlayan kısım. Plazmin geniş bir substrat affinite yeteneğine sahip olması nedeni ile fibrinin yanı sıra, fibronektin ve vitronektin yıkılmasını

sağlar. Ayrıca çeşitli metalloproteinazların zimojen formlarının aktivasyonunu gerçekleştirir. Aşırı derecede yüksek düzeylerde, plazmin plazma proteinlerinin bir çoğunu parçalayabilir ancak fizyolojik fonksiyonu, esas olarak fibrin pıhtısının ve hücre dışı matriks moleküllerinin yıkılması ile sınırlıdır (56,57).

Ürokinaz (uPA), yaklaşık 50000 Mr' ye sahip bir serin proteazdır (56). Ürokinaz, insan idrarından ve insan embriyosu böbrek hücrelerinin doku kültürlerinden izole edilmiş tripsin benzeri iki zincirli serin proteazdır ve ekzojen plazminojen aktivatörüdür (55). Genomik bilgisi 10. kromozom üzerindedir. 6,4 kB uzunluğunda olup 11 ekson içerir (9). uPA, plazmin gibi birbirine disülfid köprüsü ile bağlı iki polipeptid zincirinden yapılmıştır. A zinciri 159 amino asitten oluşur ve tPA' nın A zinciri ile benzerlik gösterir. Büyüme faktörü ve N terminalini içerir (56). Reseptöre bağlandığı kısım N terminal bölgesidir. C terminalini barındıran ve esas serin proteaz aktivitesini taşıyan B zinciri ise 252 aminoasitten oluşur. Plazminojenden plazmin oluşumunu sağlayan kısım burasıdır (59).

uPA, hücrelerden tek zincirli zimojen form olan pro-uPA olarak salgılanır. Aktivitesi iki zincirli uPA' ne göre yüzlerce kat daha azdır (56). Pro-uPA' nın iki zincirli uPA'ya çevrilmesi için peptid bağının parçalanması gerekir. Bu işlem ise plazmin tarafından gerçekleştirilir . T-hücre bağlantılı serin proteinaz, katepsin B, katepsin L, sinir büyüme faktörü gama, insan mast hücre triptazı ve prostat spesifik antijenin pro-uPA' nın aktivasyonunu in vitro olarak katalizlediği rapor edilmiştir. Aktif form yüksek molekül ağırlıklı (YMA) ürokinaz olarak bilinir (56,57).

YMA ürokinaz enzimin doğal halidir ve üroplazmin ve diğer enzimler tarafından idrarda yıkılarak 32 kilodalton (kD)'luk düşük molekül ağırlıklı ürokinaza dönüşür. Bu, karboksi uçlu 23 aminoasitten oluşmuş A zinciri ile, değişikliğe uğramamış B zincirinden oluşur (60).

Çeşitli hormonlar ve büyüme faktörleri mRNA düzeylerini etkileyerek uPA biyosentezini düzenleme yeteneğine sahiptir. Glukokortikoidler uPA gen transkripsiyonunu azaltırken, kalsitonin mRNA miktarını çoğaltarak uPA yapımını artırır (56,57).

Ürokinaz ilk kez idrarda saflaştırılmıştır (61). Ürokinaz 1946 yılında Macfarlane ve Pilling adlı kişiler tarafından izole edilmiş (62) ve Sobel tarafından isimlendirilmiştir (63). Shery ve arkadaşları da deneysel tromboliziste ürokinazı kullanarak klinik ve farmakolojik özelliklerini ortaya koymuşlardır (64). En önemli kaynağı böbrek parankim hücreleridir (60). Son yıllarda gen teknolojisi ile üreilmeye başlanmıştır. Fagositik hücreler, pnömositler, keratinositler, fibroblastlar ve plasenta trofoblast hücreleri gibi normal hücrelerin yanı sıra tümör hücrelerinden de salındığı bilinmektedir (61). Yarı ömrü 10-15 dakikadır. Stabilize olması (+4) derecede olmaktadır. Antijenik özelliği ve pirojenitesi yoktur (60). Plazma konsantrasyonu yaklaşık 20 pikomol (pM)'dür. Bunun çoğuda inhibitörü ile kompleks yapmış haldedir. uPA'nın temel substratı plazminojen olmakla birlikte, hepatosit büyüme ve dağıtma faktörü, makrofaj stimüle edici protein gibi diğer bazı maddelerin de uPA tarafından aktif hale getirildiği bilinmektedir (56). Plazminojen ile bir aktivatör kompleks oluşturmadan direkt plazminojeni plazmine dönüştürerek selektif olmayan fibrinolitik bir etki yapar. Pulmoner embolizm ve akut myokard enfarktüsü gibi durumlarda yaygın kullanım alanı bulmuştur (65).

Ürokinaz reseptörü ilk kez 1985 yılında uPA'nun A zincirine karşı yüksek bir bağlanma yeteneği olan hücre yüzey aktivitesi olarak tanımlanmıştır (66). Bu reseptörün DNA'sı insan, sıçan ve öküzden klonlanmıştır (56). Bu genin 19. kromozomun uzun kolunda lokalize olduğu tespit edilmiştir (67).

Pro-uPA ve aktif uPA reseptöre aynı affinite ile bağlanır. uPA reseptöre büyüme faktörünün bulunduğu alandan tutunur. Pro-uPA'nın aktif uPA'ne çevrilmesinde etken olduğu bilinen tek in-vivo faktör plazmindir. uPA

reseptöre bağlandıktan sonra hücre içi sinyal iletimini başlatır. Hücre içinde tirozin fosforilasyonu olur. cAMP yolunun sinyal iletiminde rol aldığı düşünülmektedir. Aktif hale dönüşen uPA plazminojeni plazmine dönüştürür. Bu da hücre dışı matriksin yıkılmasına katkıda bulunur (56).

Hücre göçü hücre dışı matriksin üzerinde gerçekleşen bir hücre hareketidir. Hücre dışında, hücrenin ön kenarındaki ileriye doğru olan genişleme, adezyon ile birlikte gider. Hücrenin önündeki adezyon aktin filamentlerinin kontraksiyonu ile birlikte hücrenin ilerlemesini sağlar (56). Aynı zamanda uPA reseptöre bağlanıp sitoskeleton bağlantılı integrinlerin artışıyla hücre adezyonunu güçlendirerek migrasyonda rol oynar. uPA'nın hücre göçünde diğer bir katkısı da kemotaksise neden olmasıdır. Hücre göçünün diğer önemli bir parçası invazyondur. İnvazyonun da oluşabilmesi için en gerekli koşullardan birisi de proteolitik aktivitedir. Hücrenin bir yerden diğer yere gidebilmesi için hücre dışı matriks ve bazal membranın yıkılması gereklidir (59). Bu proteazlar yalnızca patolojik süreçte değil, trofoblast invazyonu, embriyogenik gelişme, yara iyileşmesi ve dokunun yeniden oluşması gibi fizyolojik durumlarda da önemli rol alırlar (61). Tüm bu anlatılan hücre göçü ve fonksiyonlarından dolayı uPA'nın çeşitli malignitelerde prognostik önemi olduğu eskiden beri bilinmektedir. Prognostik marker olarak kullanılan ilk proteinazdır (68). Yapılan çalışmalarda kanserli dokularda uPA düzeyi artmıştır. uPA'nın prognostik önemi olduğu düşünülen maligniteler; meme, akciğer, mesane, mide, kolon, serviks, böbrek, beyin ve yumuşak doku sarkomlarıdır (56).

Ürokinaz böbrek ve diğer hücrelerden salınan plasminojen aktivatörüdür. Plasminojeni plasmine çevirir ve fibrinolizisi stimüle eder.. Taş oluşumunun matriks teorisine göre matriks üzerinde etkilidir. Taşın içindeki matriksi yıkmakta ve taşın daha fazla büyümesini önlemektedir. Matriks teorisine göre, protein değişiklikleri kalsiyum oksalat kristalinin büyümesini etkileyebileceği için ürokinazın ÜSTH'nda etkili olduğu hipotezi ileri sürülmektedir. Ayrıca taş oluşumunun optimal koşullar altında üromukoid

dekompozisyonunun başlaması nedeniyle de olduğu varsayılmaktadır ve üromukoid dekompozisyon miktarı da ürokinaz ve siyalidaz ile regüle edilmektedir. Böylece ürokinaz, proteolitik özelliğinden dolayı üromukoid matriks oluşumunu engeller. Aynı zamanda taş hastalığı olan kişilerde idrarda ürokinazın azaldığı tespit edilmiştir. İdrar ürokinaz aktivitesinin düşük olması matriks mineralizasyonu için, üromukoid dönüşümü ile üromukoid seviyelerini artırır. İdrar ürokinaz aktivitesi azaldığında üromukoid seviyesi ve taş oluşumu olasılığı artar. Ürokinaz aktivitesini üreaz üreten bakteriler, kalsiyum ve magnezyum engeller (7,8). Ürokinaz 10. kromozom üzerinde yer almaktadır (9). Taş hastalığı ve Ürokinaz geni ile ilgili iki çalışma vardır. Tsai ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunarak taş hastalarında genetik marker olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir (10). Mittal ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tekrarlayan taşı olan hastalarda sınırdan anlamlı bulmuşlar ve genetik marker olarak önerilmemiştir (11). Bu gen lokalizasyonu taş hastalığı dışında oral kanserlerde de çalışılmış ve anlamlı fark tespit edilmiştir (69).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı tarafından planlanarak Burç Moleküler Genetik tanı ve Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı.

Bu çalışmaya 18 yaş altında tekrarlayan taş hastalığı nedeniyle taş düşürme, cerrahi veya ESWL gibi bir müdahaleyle taş tedavisi olan 40 olgu (grup 2); ilk kez taş öyküsü olan 40 olgu (grup 1) ile özgeçmişinde ve aile öyküsünde taş düşürme hikayesi ve taşa bağlı operasyonu ve ESWL hikayesi olmayan, direk üriner sistem grafisinde taş saptanmayan, aynı coğrafik bölgede yaşayan 40 olgu (grup 3) kontrol grubu olarak dahil edildi. Tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya katılımları konusunda onamları alındı.

Olgular yaşlarına, cinsiyetlerine, tek veya tekrarlayan taş öykülerine ve ürokinaz 3' UTR T/C gen polimorfizmi açısından değerlendirildi. Özgeçmişinde ESWL, daha önce geçirmiş olduğu taş ameliyatları ve spontan taş düşürme öyküsü olanlar tekrarlayan taş hastalığı olarak değerlendirildi.

Soy geçmişinde ise birinci derecede yakın akrabalarında gen polimorfizmi açısından taş hastalığı, taş hastalığına bağlı operasyon, ESWL ve taş düşürme hikayesi sorgulandı.

Kullanılan Yöntemler

1. DNA izolasyonu

Çalışma grubunu oluşturan olgulardan 1cc 0,5 M Etilendiamintetraasetikası (EDTA) (Sigma, ABD) tüp içerisine 9 cc kan örneği alındı. Alınan kan örneği falkon tüpü içerisinde 25 cc RBC (Red Blood Cell) lizis solüsyonu [155 mM Amonyum Klorid (AppliChem, Almanya); 10 mM Sodyum Bikarbonat (Merck, Almanya); 0,5 mM EDTA (AppliChem, Almanya)] ile karıştırılarak 20 dk buzda bekletildi. Daha sonra +4 °C' de 4000 rpm' de 20 dk santrifüj (Hettich, Almanya) edildikten sonra süpernatant

dökülüp, pellet üzerine tekrar 25 cc RBC Lizis solüsyonu eklendi. Bu işlem tüm eritrositler giderilene kadar tekrarlandı. Dipte kalan lökositler üzerine 1000 ml RBC lizis solüsyonu eklenip, bu karışımın 800 ml' si ependorf tüpüne alınarak stok olarak saklandı. Geriye kalan 200 ml' lik karışım ependorf tüpüne alınarak üzerine 20 mg/ml olacak şekilde Proteinaz K enzimi (MBI Fermentas, Litvanya), son konsantrasyon %0,5 olacak şekilde %10' luk Sodyum Dodesil Sülfat (Merck, Almanya) ve lökosit hacminin 2,5 katı olacak şekilde nükleaz solüsyonu [10 mM Trisklorid (Amresco, ABD) pH: 8; 100 mM Sodyum Klorid (Merck, Almanya), 1 mM EDTA (AppliChem, Almanya) pH: 8] eklenerek bir gece 56 °C'de sıcak su banyosunda (Kotterman, Almanya) bekletildi. İkinci gün 1:1 oranında Fenol/Kloroform [Fenol (Merck, Almanya), Kloroform (Merck, Almanya), İzooamilalkol (Merck, Almanya) eklenerek 10 dk çalkalandı. Buz içerisinde 20 dk bekletildikten sonra +4 °C 4000 rpm'de 20dk santrifüj edildi. İki faza ayrılan karışımın üst kısmı başka bir ependorf tüpüne alınarak üzerine toplam hacmin 1/10' u kadar 3 M Sodyum Asetat (Sigma, ABD) ve toplam hacmin 2 katı kadar %95'lik alkol (Tekel, Türkiye) eklendi. Ependorf tüpü alt –üst edilerek DNA görünür hale getirildikten sonra -20 °C'de bir gece bekletildi. Üçüncü gün +4 °C 4000 rpm'de 20dk santrifüj edilerek DNA çöktürüldükten sonra süpernatant kısmı dökülerek tüpe 500 ml %70'lik alkol eklenerek +4 °C 4000 rpm'de 20dk santrifüj edildi. Santrifüj sonunda alkol dökülmüş ve tüp kurumaya bırakılmıştır. Kurutulduktan sonra tüp içerisine Tris-EDTA (10 mM TrisHCl, 1 mM EDTA) solüsyonu eklenip 37 °C' de bir gece bekletilerek DNA' nın çözülmesi sağlanmıştır. İzole edilen DNA +4 °C' de saklandı.

2. Ürokinaz Mutasyon Taraması

Bu çalışmada Ürokinaz geni 3' UTR T/C polimorfiziminin analizi için PCR-RFLP yöntemi kullanılmıştır. Yapılan PCR' da son konsantrasyonu 0,6 pikomol/ml olacak şekilde primer çiftleri kullanıldı. Diğer PCR bileşenleri; 10 mM Tris-HCl (25 °C pH: 8,8), 50 mM KCl, son konsantrasyonu 0,2 mM olacak şekilde deoksinükleotittrifosfatlar [dATG, dGTP, dCTP, dTTP

(Fermentas, Litvanya)] ve 15 mM MgCl₂' dür. Toplam hacim 25 ml' ye ddH₂O ile tamamlanarak PCR reaksiyonu gerçekleştirilmiştir.

Ürokinaz geni 3' UTR T/C C polimorfizimini saptamak için Ürokinaz geninin gen değişimini içeren bölgesi 5'-CCGCAGTCACACCAAGGAAGAG-3' ve 5'-GCCTGAGGGTAAAGCTATTGTCGTGC-3' primerleri kullanılarak PCR tekniği ile çoğaltılmış ve 210 bç lik PCR ürünleri elde edilmiştir. PCR' da sıcaklık koşulları; 95 °C' de 5 dakika denatürasyon, 35 döngü olarak 95 °C' de 1 dakika denatürasyon, 54 °C' de 1 dk hibridizasyon , 72 °C' de uzama ve 72 °C' de 7 dakika son uzama olarak gerçekleştirilmiştir (Biometra, ABD).

PCR sonrası PCR ürünleri %2'lik agaroz jele 5µl yüklenerek agaroz jel elektroforezinde kontrol edilmiş; doğru gen bölgesinin amplifikasyonu görülmüşse restriksiyon endonükleaz ile kesim işlemi yapılmıştır.

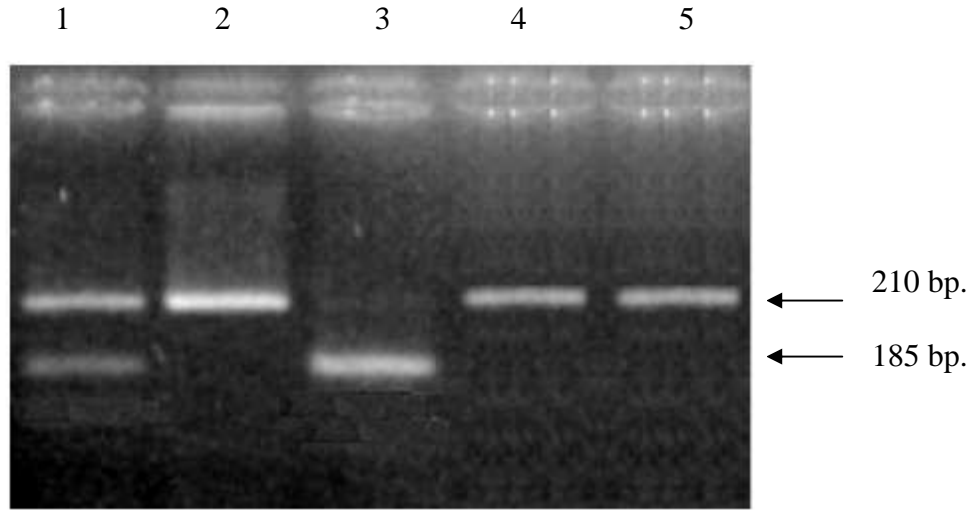
3. PCR Ürünlerinin Restriksiyon Endonükleaz İle Kesimi

Ürokinaz geni 3' UTR T/C polimorfiziminin taranması için Apa L I (Fermentas, Litvanya) enzimi kullanıldı. 12,5 µl hacimdeki PCR ürünleri, 33mM Tris-asetat, 10mM Magnezyum asetat, 66 mM Potasyum asetat ve 0,1 mg/ml BSA (37 C,pH:7,9) içeren RE tamponu ve her birey için 10 ünite/µl MspI olacak şekilde hazırlanan tampon-enzim karışımı ile muamele edildi. PCR ürünü-enzim-tampon karışımı enzimin optimum çalışma sıcaklığı olan 37C'de 14-16 saat inkübasyona bırakıldı.

4. Apa L I Restriksiyon Endonükleazı için Agoroz Jel Elektroforezi

Restriksiyon enzim kesim sonuçları %3' lük agaroz jelde değerlendirildi. Apa LI enzimi ile kesim yapılmış ürünler Brom-fenol mavisi (Merck,Almanya) ile muamele edilerek jele yüklenir. 90-100V akımda 30-50 dk kadar yürütülür (Biogen, ABD). Ultraviyole ışıkta (Spectroline, ABD) incelenir.

%3'lük agoroz jelde yürütülen örnekler UV ışık altında değerlendirildiğinde; her iki alelde bu polimorfizmi taşımayan (CC) bireyler enzim tarafından kesilmemekte ve 210 baz çiftlik band görülmektedir. Polimorfizmi tek alelde taşıyan (CT) bireylerde 210, 185, 25 baz çiftlik bantlar; iki alelde de bu mutasyonu taşıyan (TT) bireylerde ise 185, 25 baz çiftlik bantlar olduğu görüldü.



Şekil 1. Ürokinaz geni 3' UTR T/C polimorfizmi RFLP genotiplenmesi 2,4 ve 5 normal, 1 heterozigot, 3 homozigot

İstatistiksel Analiz:

Yaş ortalamalarını karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi, grup-cinsiyet dağılımı, gruplar arası aile hikayesi ve genotip dağılımını karşılaştırmak için pearson ki-kare testi, alel dağılımını karşılaştırmak için Z testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4-BULGULAR

Bu çalışmaya 18 yaş altında tekrarlayan taş hastalığı nedeniyle taş düşürme, cerrahi veya ESWL gibi bir müdahaleyle taş tedavisi olan 40 olgu (grup 2); ilk kez taş öyküsü olan 40 olgu (grup 1) ile özgeçmişinde ve aile öyküsünde taş düşürme hikayesi ve taşa bağlı operasyonu ve ESWL hikayesi olmayan, direk üriner sistem grafisinde taş saptanmayan, aynı coğrafik bölgede yaşayan 40 olgu (grup 3) kontrol grubu olarak dahil edildi.

1.grupta ilk kez taş hastalığı olan 27 erkek (%67,5) 13 kadın (%32,5), 2. grupta tekrarlayan taşı olan 28 erkek (%70), 12 kadın (%30), 3.grupta ise kontrol grubu olarak 25 erkek (%62,5), 15 kadın (%37,5) olgu alındı. Her üç grup cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P>0,05$).

Tablo 1: Gruplar arasında cinsiyet dağılımı

	Erkek	%	Kadın	%	Toplam
Grup 1	27	67,5	13	32,5	40
Grup 2	28	70	12	30	40
Grup 3	25	62,5	15	37,5	40
Toplam	80		40		120

Gruplar arasında yaş ortalamalarına bakıldığında 1. grubun 10,5 (3–17), 2. grubun 11,2 (3–17) ve 3.grubun 10,5 (3–17) olarak saptandı. Her üç grupta yaş dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P>0,05$).

Tekrarlayan taş hastalığı özgeçmişinde ESWL, daha önce geçirmiş olduğu taş ameliyatları ve spontan taş düşürme öyküsü göz önüne alınarak değerlendirildi.

Soy geçmişinde ise birinci derecede yakın akrabalarında gen polimorfizmi açısından taş hastalığı, taş hastalığına bağlı operasyon, ESWL ve taş düşürme hikayesi sorgulandı. Grup 1 de 11 olguda (%27,5) pozitif aile hikayesi görülürken, grup 2 de 8 olguda (%20) saptandı. Kontrol grubunda hiçbir olguda pozitif aile hikayesi yoktu. Grup 1 ve 2 arasında aile hikayesi açısından istatistiksel olarak fark saptanmazken ($P>0,05$), bu iki grupta kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P<0,05$). (Tablo 2)

Tablo 2: Gruplar arasında aile hikayesi dağılımı ve yüzde oranları

	AİLE HİKAYESİ		TOPLAM
	YOK	VAR	
Grup1	29 (%57,9)	11 (%28,7)	40
Grup2	32 (%80)	8 (%20)	40
Grup3	40 (%100)	0	40

Genel olarak gruplar arasında ürokinaz gen polimorfizmi değerlendirildi. Jel üzerindeki bantlarda hem TT hem de CC homozigotlar ve heterozigotlar T/C meydana geldi (Şekil 1). Gruplar arasındaki genotip farkları Tablo 3'te gösterildi.

Tablo 3: Gruplar arasındaki genotip dağılımı ve yüzde oranları

	TT	CC	T/C
Grup 1	5 (%12,5)	35 (%87,5)	0 (%0)
Grup 2	9 (%22,5)	27 (%67,5)	4 (%10)
Grup 3	12 (%30)	28 (%70)	0 (%0)
Toplam	26(%21,7)	90 (%75)	4 (%3,3)

Her üç grup genotipler açısından ayrı ayrı değerlendirildi. CC homozigot ve TT homozigot genotip değerlendirmeler açısından yapılan değerlendirmede 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P>0,05$). T/C gen polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde ise; 1 ve 3.

gruplarda T/C gen polimorfizmi görülmezken 2. grupta ise %10 oranında T/C gen polimorfizmi saptandı. T/C gen polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde 2. grupta diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek olarak saptandı.

T ve C alelleri açısından her üç grup arasındaki farklar değerlendirildiğinde hem T hem de C alel sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P>0,05$). (Tablo 4)

Tablo 4: Gruplar arasında T ve C alel dağılımı

	T	C
Grup 1	10	70
Grup 2	22	58
Grup 3	24	56
Toplam	56	184

5-TARTIŞMA VE SONUÇ

ÜSTH oldukça sık rastlanılan ve nüks eden bir hastalıktır. Prevelansı %2-3 olan ÜSTH'nın ülkemizdeki prevelansı %14,8'dir. Ülkemiz, hastalık için endemik bölgeler arasında yer almaktadır. Günümüzde ÜSTH'nda tedavi seçenekleri, teknolojideki gelişmeye paralel seyretmekte ve alternatifler her geçen gün artmaktadır. Günümüzde özellikle taş hastalığının cerrahi tedavisi oldukça yüksek başarı şansına, aynı zamanda çok daha düşük morbiditeye sahiptir. Şüphesiz taş hastalığının tedavisi yalnızca taşların temizlenmesi değil, yeniden oluşmasını da engellemektir. ÜSTH'nın nüks ihtimalinin yüksek olmasından dolayı dünyada ÜSTH'nın oluşumu, bunu etkileyen metabolik ve çevresel faktörlerin incelenmesi ile bu hastalıktan korunma ve tekrarını önleme yöntemleri son 30 yıldır artan yoğunlukta araştırılmaktadır. Hastalıktan korunma ve nüksü önlemek için yapılan çalışmalar sadece hastanın morbiditesini azaltmamakta aynı zamanda tedavi maliyetlerini de azaltmaktadır.

Taş hastalığı oluşumunda çocukluk yaş grubunda erkek kadın oranı eşittir. Erişkin yaş grubunda bu erkekler aleyhine bozulmaktadır (1). Bizim çalışmamızda 1 ve 2. gruptaki taş hastalarında erkek/kadın oranı yaklaşık olarak 2/1 oranında erkek fazlalığı saptandı.

ÜSTH oluşumu multifaktöriyel nedenlere bağlıdır. Çoğu taş hastasının neden taş oluşturduğunu bilmememize rağmen, ailesel faktörler bu hastalıkta önemli rol oynamaktadır. Yalnızca ailesel yatkınlık değil farklı genetik faktörler de taş hastalığına neden olabilmektedir. Ancak günümüzde henüz tam bir genetik geçiş tanımlanmamış olup, poligenik geçiş özelliği olduğu düşünülmektedir. Günümüzde tıp alanında bir çok çalışmanın hedefi, hastalıkların genetik yapılarının ortaya konulması ve buna bağlı olarak gen tedavisinin pratiğe geçirilmesidir. Tüm hastalıklarda olduğu gibi ÜSTH'da da ileri seviyede genetik çalışmalar yapılmaktadır. ÜSTH ile ilgili bir genetik belirleyici ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Bunun neticesinde hastalıktan

korunma ve daha ileri aşamada gen tedavilerinin pratiğe geçilmesi planlanmaktadır.

Taş oluşumuna aday birçok gen ileri sürülmüştür. Son yıllarda tek nükleotid polimorfizmleri, kompleks gen özellikleri ile ilgili çalışmalarda genetik belirleyici olarak kullanılmışlardır (70). Genetik çalışmalarından elde edilen tek kesin sonuç ürolityazisin poligenik bir defekt olduğu ve kısmi penetrans gösterdiği (71).

Üriner sistem taş oluşum mekanizmalarından birisi de matriks oluşumu teorisi. Matriks taş oluşumunda önemli yer tutmaktadır. Matriks teorisine göre, protein değişiklikleri kalsiyum oksalat kristalinin büyümesini etkileyebileceği için ürokinazın ÜSTH'nda etkili olduğu hipotezi ileri sürülmektedir. ÜSTH'da hem ürokinaz geni ile ilgili hem de idrarda ürokinaz seviyesi ile ilgili yapılmış çalışmalar da, taşlı hastalarda idrar ürokinaz miktarının azaldığı bulunmuştur (8,10,11).

Daha önce ürokinaz gen polimorfizmi ile ilgili erişkinlerde yapılmış 2 çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada çocuklarda bu gen polimorfizmi ile tekrarlayan taş hastalığı arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Tsai ve arkadaşlarının (10) 153 tekrarlayan kalsiyum taşlı ve 105 kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada, T/C gen polimorfizmi tekrarlayan taşlı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olarak saptanmıştır. Hindistan'da yapılan 130 tekrarlayan taşlı, 150 kontrol grubu olan diğer bir çalışmada da T/C gen polimorfizmine tekrarlayan taş hastalığı olanlarda daha fazla rastlanmıştır (11). Çalışmamızda 1. ve 3. grupta T/C gen polimorfizmine rastlanmazken tekrarlayan taş olgularının bulunduğu 2. grupta % 10 oranında T/C gen polimorfizmi saptandı. Bu sonuçta önceki literatürlerle uyumlu bulundu. Cinsiyet dağılımı olarak T/C gen polimorfizmi her iki cinsiyette eşit oranda görüldü. T/C gen polimorfizminin erişkinlerde

olduğu gibi çocuk olgularda da tekrarlayan taş hastalığında rol oynayabileceği belirlendi.

Tsai ve arkadaşlarının (10) yaptığı çalışmada hiçbir grupta homozigot TT genotipine rastlanmadı. Ürokinaz geninin 3' UTR'sinde olan C/T polimorfizmlerinin alel dağılımları değerlendirildiğinde taş hastalarında C aleli açısından risk saptanmazken T aleli açısından anlamlı fark bulunmuştur. Bunun ÜSTH'da genetik marker olarak kullanılabilineceği belirtilmiştir. Mittal ve arkadaşlarının (11) alışmasında ise taşlı hastalarda T alel sıklığı sınırdan anlamlı bulunmuş ve genetik marker olarak kullanılması önerilmemiştir. Çalışmamızda ise T ve C alel sıklığı açısından 3 grup arasında anlamlı fark saptanmadı ve bu alellerin taş oluşumunda veya taş tekrarlamasında önemli olmadığı düşünöldü. Bu durum çalışmamızda etnik varyasyon veya örnek boyutunun küçük olmasına bağlı olabilir.

Genlerin birçok hastalığın gelişme riskine katkı sağladığına dair epidemiyolojik kanıt güçlüdür (72). D vitamin reseptör geni, p21 geni ve kalsitonin reseptör geni gibi taş hastalığı ile ilgili olabilecek bazı genlerin DNA polimorfizmleri ile ilgili araştırma çalışmaları yapılmaktadır (73,74). Kanıtlar, her biri riski biraz arttırarak hastalık riskine katkı sağlayabilecek multipl genlerin olduğunu göstermektedir (72). Taş hastalığı ile ilişkisi olan bazı genlerin olup olmadığını bilmek; ek risk tanımlaması, önleyici tıpta düzelme ve bazı hastalık alt tipleri için özđün tedavi seçeneği sunabilir. Bu yüzden, tek nükleotid polimorfizmi haritalamasının kullanımının, gelecek yıllarda taş hastalığının rutin tedavisinin bir parçası haline gelmesi ihtimal dahilindedir.

Genetik markırların belirlenmesi taş hastalığı riski olan hastalara erken müdahale edilmesini ve gelecekte ürolityazisin önlenmesini sağlayabilir. Bunun yanı sıra, bir aile bireyinin taş hastalığı riskinin veya tekrarlama riskinin belirlenmesi, medikal tedavi ve izlem sıklığı için bir araç sunabilir. řu an için taş hastalığından sorumlu geni belirlemek mümkün olmamasına rağmen, haritalanmış genlerin birikmesiyle, bu bölgelerin aday bir geni

içermesi ihtimali artmaktadır (75). Bu yüzden, gelecekte, tek nükleotid polimorfizmi genotiplenmesi taş hastalığının rutin tedavisinin bir parçası haline gelebilir.

Çalışmamızda çocuklarda ürokinaz 3'UTR T/C gen polimorfizminin tekrarlayan taş hastalarının olduğu grupta %10 oranında rastlanırken diğer gruplarda görülmemesi bu polimorfizmin tekrarlayan taş hastalığında rol oynadığını düşündürmektedir. Gelecekte bunun genetik bir marker olarak kullanılmasıyla tekrarlayan taş hastalığı olasılığının saptanarak gerekli önlemlerin alınması mümkün olacaktır. Bununla ilgili olgu sayısının daha fazla olduğu çalışmalara gereksinim vardır.

7 – KAYNAKLAR

- 1- Menon M, Parulkar BG, Drach GW: Urinary lithiasis: Etiology, Diagnosis and Medical Management Campbell's Urology. (eds) Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr. ED, Wein AJ. Eighth edition. Philadelphia, Pennsylvania, WB Saunders Company 2005;Vol:4, S:3229-89.
- 2- Bakkaloğlu M, Evliyaoğlu Y, Gündoğdu N, Yılmaz O, Ataman G, Remzi D: 1157 üriner sistem taşının kristalografik analizi. Hacettepe Tıp Dergisi 1985;18:69-82.
- 3- Uribarri J, Men S, Carol JH: The first kidney stone. Ann Intern Med 1989;111:1006-09.
- 4- Menon M, Koul H: Clinical review 32: Calcium oxalate nephrolithiasis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992;74:703-07.
- 5- Parks JH, Coe FL: The financial effects of kidney stone prevention. Kidney Int 1996;50:1706-12.
- 6- Pak CYC: Medical management of nephrolithiasis. J Urol 1982;128:1157-63.
- 7- Du Toit PJ, Van Aswegen CH, Steinman CM, et al: Does urokinase play a role in renal stone formation. Med. Hypotheses 1997;49:57-9.
- 8- Van Aswegen CH, and Du Plessis DJ: Pathogenesis of kidney stones. Med Hypotheses 1991;36:368-70.
- 9- Tripputi P, Blasi F, Verde P, et al: Human urokinase gene is located on the long arm of chromosome 10. Proc Natl. Acad. Sci USA 1985;82:4448-52.

- 10-** Fuu-Jen Tsai, Cheng-Chial Lin, Hsueh-Fu Lu, Huey-Yi Chen and Wen-Chi Chen: Urokinase gene 3'UTR T/C polymorphism is associated with urolithiasis. *Urology* 2002;59:458-61.
- 11-** Mittal RD, Bid HK, Kumar A, Bhandari M.: Association of urokinase gene 3'-UTR polymorphism with calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol.* 2006;20(2):157-60.
- 12-** Whalley NA, Martins MC, Van Dyk RC, Meyers AM: Lithogenic risk factors in normal black volunteers. Black and white recurrent stone formers. *Br J Urol Int* 1999;84:243-48.
- 13-** Mc Geown MG: Heredity in renal stone disease. *Clin Science* 1960;19:465.
- 14-** Resnick MI, Pridgen DB, Goodman HO: Genetic predisposition to formation of calcium oxalate renal calculi. *New Engl J Med* 1968;278:1313.
- 15-** Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ: Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:1568-73.
- 16-** Serio A, Fraioli A: Epidemiology of nephrolithiasis. *Nephron* 1999;81:26-30.
- 17-** Liao LL, Richardson KE: The metabolism of oxalate precursors in isolated perfused rat livers. *Arch Biochem Biophys* 1972;153:438-48.
- 18-** Finlayson B: Renal lithiasis in review. *Urol Clin North Am* 1974;1:181-212.
- 19-** Miyake O, Yoshimura K, Tsujihata M: Possible causes for the low prevalence of pediatric urolithiasis. *Urology* 1999;53(6):1229-34.

- 20-** Welshman SG, Mc Geown MG: The relationship of the urinary cations calcium, magnesium, sodium and potassium in patients with renal calculi. Br J Urol Int 1975;47:237-42.
- 21-** Ryall RL, Harnett RM, Hibberd CM: Urinary risk factors in calcium oxalate stone disease comparison of man and woman. Br J Urol 1987;60:480-88.
- 22-** Akıncı M, Esen T, Tellaoğlu S: Urinary stone disease in Turkey: An Updated Epidemiological Study. Eur Urol 1991;20:200-203.
- 23-** Lonsdale K: Human stones. Science 1968;159:1199-1207.
- 24-** Herbstein FH, Kleeberg J, Shalitin Y et al. Chemical and x-ray differaction analysis of urinary stones in Israil. Isr J Med Sci 1974;10:1449-93.
- 25-** Mandel NS, Mandel GS: Urinary tract stone disease in the United States veteran population: 1. geographical frequency of occurence. J Urol 1989;142:1513-15.
- 26-** Akıncı M, Esen T, Özsoy C, Tellaloğlu S: Kliniğimizde üriner sistem taş hastalığında görülen demografik ve klinik değişiklikler. Türk Üroloji Dergisi 1990;16: sayı: 435-37.
- 27-** Prince CL, Scardino PL: A statistical analysis of ureteral calculi. J Urol 1960;83:561.
- 28-** Bateson EM: Renal tract calculi and climate. Med J Aust 1973;2:111-13.
- 29-** Borghi L, Meschi T, Amato F, Novarini A, Romanelli A, Cigala F: Hot occupation and nephrolithiasis. J Urol 1993;150:1757-60.

- 30-** Chen Y, Roseman MJ, Devivo JM, Huang C: Geographic variation and enviromental risk factors for the incidance of initial kidney stones in patients with spinal cord injury. J Urol 2000;164:21-26.
- 31-** Parry ES, Lister IS: Sunlight and hypercalciuria. Cancer 1975;1:1063-65.
- 32-** Bellizzi V, Nicola DL, Minutola R, Russo D, Cianciaruso B, Andreucci M, Conte G, Andreucci EV: Effectsof water hardness on urinary risk faktors for kidney stones in patients with idiopathic nephrolithiasis. Nephron 1999; 81:66-70.
- 33-** Borghi L, Meschi T, Schianchi T, Briganti A, Guerra A, Allegri F, Novarini A: Urine volume, stone risk factor and preventive measure. Nephron 1999; 81:31-37.
- 34-** Embon OM, Rose GA, Rosenbaum T: Choronic dehydration stone disease. Br J Urol 1990;66:357-62.
- 35-** Özkeçeli R, Satar N: Üriner sistem taş hastalığı. Temel Üroloji. Birinci Baskı. Anafarta K, Göğüş o, Bedük Y, Arıkan N (ed) . Güneş Kitapevi, Ankara, 1998;559-81.
- 36-** Borghi L, Meschi T, Amato F et al: Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: A 5 year randomized prospective study. J Urol 1996;155:839-43.
- 37-** Wabner LC, Pak Cyc: Effect of orange luice consumption on urinary stone risk factors. J Urol 1993;149:1405-08.
- 38-** Ljunghall S, Fellstrom B, Johansson G: Prevention of renal stones by a high fluid intake. Eur Urol 1988;14:381-85.

39- Bozkırlı İ: Üriner sistem taş hastalığı. Yeni Üroloji.İkinci baskı.Bozkırlı İ (ed).Türk Hava Kurumu Basımevi, Ankara, 1999;300.

40- Fellstrom B, Danielson BG, Karlstrom B et al: Effects of high intake of dietary animal protein mineral metabolism and urinary supersaturation of calcium oxalate in renal stone formers. Br J Urol 1984;56:263-69.

41- Goldfarb S: Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. Kidney Int 1988;34:544-55.

42- Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CYC: Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. J Clin Endocrinol Metab 1988;66:140-46.

43- Brodaus A, Insogna KL, Lang R: Evidence for disordered control of 1,25 dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. N Engl J Med 1984;311:73-80.

44- Goldfarb S: Diet and nephrolithiasis. Annu Rev Med 1994;45:235-43.

45- Curhan GC, Rimm EB, Willent WC et al : Regional variation in nephrolithiasis incidence and prevalence among United States men. J Urol 1994;151:838-41.

46- Larsson L, Tirelius HG: Hyperoxaluria. Miner Electrolyte Metab 1987;13:242-50.

47- Ece A, Özdemir E, Gürkan F, Dokucu Aİ, Akdeniz O: Characteristics of pediatric urolithiasis in South-East Anatolia. Int J Urol 2000;7:330-34.

48- Öner A, Demircin G, İpekçioğlu H, Bülbül M, Ecin N: Etiological and clinical patterns of urolithiasis in Turkish children. Eur Urol 1997;31:453-58.

49- Özokutan BH, Küçükaydın M, Gündüz Z, Kabaklıoğlu M, Okur H, Turan C: Urolithiasis in childhood. *Pediatr Surg Int* 2000;16:60-63.

50- Remzi D, Bakkaloğlu MA, Erkan I, Özen H: Pediatric urolithiasis. *Turkish J Pediatrics* 1984;26:44-49.

51- Tekin A, Tekgül S, Atsu N, Şahin A, Özen H, Bakkaloğlu M: A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children : hypocitraturia is the most important risk factor. *J Urol* 2000;164:162-65.

52- Najem GR, Seebode JJ, Samady AJ et al: Stressful life events and risk of symptomatic kidney stones. *Int J Epidemiol.* 1997;26:1017-23.

53- Stoller ML, Bolton DM: Urinary stone disease. *Smith's General Urology*, (ed) Tanagho EA, Mc Aninch JW. Fifteenth Edition. Mc Graw-Hill Company 2000;291-320.

54- Wiman B, Collen D: Molecular mechanism of physiological fibrinolysis. *Nature* 1978;272:549-50.

55- Collen D, Stassen JM, Marafino BJ et al: Biological properties of human tissue-plasminogen activator obtained by expression of recombinant DNA in mammalian cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;231:146-51.

56- Andreasen PA, Kjoller L, Christensen L, Duffy MJ: The urokinase type plasminogen activator system in cancer metastasis: a review. *Int J Cancer* 1997;72:1-22.

57- Greenberg CS, Orthner CL: Blood coagulation and fibrinolysis in Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (eds): *Wintrobe's Clinical Hematology*. Baltimore MD, Williams and Wilkins 1998:684-764.

- 58-** Francis CW, Marder VJ: Mechanism of fibrinolysis. In Williams WJ, Beatler E, Erslew AJ (ed), Hematology. Mc Graw-Hill Co. New York. 1986:1266-76.
- 59-** Blasi F: uPA, uPAR, PAI-1: key intersection of proteolytic adhesive and chemotactic highways. Trends Immunol Today 1997;18:415-17.
- 60-** Bell WR: The fibrinolytic system in neoplasia. Semin Thromb Hemost 1996;22:459-78.
- 61-** Schmitt M, Wilhelm O, Janicke F: Urokinase type plasminogen activator (uPA) and its receptor (CD87): A new target in tumor invasion and metastasis. J Obstet Gynaecol 1995;21:151-65.
- 62-** Macfarlane RG, Pilling J: Observations of fibrinolysis: plasminogen, plasmin and antiplasmin content of human blood. Lancet 1946;2:562-65.
- 63-** Sobel GW, Mohler SR, Jones NW et al: Urokinase an activator of plasma profibrinolysin extracted from urine. Am J Physiol 1952;171:768-69.
- 64-** Sherry S, Lindemeyer RI, Fletcher AP et al: Studies on enhanced fibrinolytic activity in man. J Clin Invest 1959;38:810-22.
- 65-** Del Zoppo GJ, Copeland BR, Waltz TA et al: The beneficial effect of intracarotid urokinase on acute stroke in a baboon model. Stroke 1986;17:638-43.
- 66-** Vassalli J-D, Baccino D, Belin D: A cellular binding site for the Mr 55000 form of the human plasminogen activator urokinase. J Cell Biol 1985;100:86-92.

- 67-** Rabbani SA, Xing RH: Role of urokinase and its receptor in invasion and metastasis of hormone dependent malignancies. *Int J Oncol* 1998;12:911-20.
- 68-** Duffy MJ, O'Grady P, Devaney D et al: Urokinase plasminogen activator a marker for aggressive breast carcinomas. *Cancer* 1988;62:531-33.
- 69-** Tsai MH, Chen WC, Chen HY, and Tsai FJ: Urokinase gene 3'UTR T/C polymorphism is associated with oral cancer. *J Clin Lab Anal.* 2004;18:276-79.
- 70-** Loder N. Genetic variations can point the way to disease genes. *Nature* 1999;401:734.
- 71-** Parks JH, Coe FL and J.R. Asplin, The pathogenesis and treatment of kidney Stones. *N Engl J Med* 327,1992;1141-52.
- 72-** Mathew, Postgenomic Technologies: hunting the genes for common disorders. *BMJ* 322,2001;1031-34.
- 73-** W.C. Chen, H.Y. Chen, H.F. Lu et al. Association of vitamin D receptor gene start Codon Fok I polymorphism with calcium oxalate Stone disease. *Br J Urol* 87, 2001;168-71.
- 74-** W.C. Chen, H.C. Wu, W.C. Lin et al. The associations of androgen receptor gene and estrogen receptor gene polymorphism with urolithiasis in males. *Br J Urol* 88, 2001;432-36.
- 75-** Kwok PY, Gu Z, Single nucleotide polymorphism libraries: Why and how are we building them? *Mol Med Today* 1999;5:538.

TEŐEKKÜR

5 yıllık eğitimim süresince destek ve yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Bülent Oktay, Prof.Dr.İsmet Yavaşçaoğlu, tez danışmanım Doç.Dr. Hakan Kılıçarslan, Yrd.Doç.Dr. Hakan Vuruőkan, Uz.Dr.Yakup Kordan, Uz.Dr. Serkan Doğan, Uz.Dr. Zülküf Çalıőkan'a, Burç Moleküler Genetik tanı ve Araştırma Laboratuvarı'na, Bursa Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği hekimlerine, değerli asistan arkadaşlarıma ve bölümümüz çalışanlarına ve hep yanımda hissettiğim sevgili eőime, oğluma, anne ve babama teőekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1974 yılında Çorum'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Çorum'da tamamladım. 1991 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 1997 yılında mezun oldum. Bir süre Uludağ Üniversitesi Adli Tıp AD'da asistanlık yaptıktan sonra 2000 Eylül TUS sınavı ile Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji bölümünü kazandım. 2001 Eylül TUS sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD'da araştırma görevlisi olmaya hak kazandım. Halen görevime devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.