

İdrar Kalsiyum Okzalat ve Askorbik Asit Arasındaki İlişkinin Araştırılması

The Investigation of Relation Between the Urinary Calcium Oxalat and Ascorbic Acid

Tevfik Noyan Ufuk Kömüroğlu

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Van

ÖZET

Amaç: Askorbik asit, endojen olarak okzalata dönüşür ve besin yoluyla alınan okzalatın emilimini artırarak böbrek taşı oluşma riskini artırabilir. Bu çalışmada, rutin idrar tetkiki sonucunda idrarda kalsiyum okzalat kristali saptanan kişilerde, kalsiyum okzalat kristaliyle serum ve idrar askorbik asit düzeyleri arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İdrarda mikroskopik yöntemle kalsiyum okzalat kristali saptanan 40 kişi (kalsiyum okzalat grubu) ve kontrol grubu olarak da idrar tetkikinde kalsiyum okzalat kristali saptanmayan 40 kişi çalışmaya katılmıştır. Serum ve idrar askorbik asit ölçümü kolorimetrik yöntemle gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Kalsiyum okzalat grubunda idrar askorbik asit, protein, pH ve dansite değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Kalsiyum okzalat grubunda; idrar askorbik asit ile kalsiyum okzalat ($p<0.05$; $r= 0,370$) ve protein seviyesi ($p<0.05$; $r= 0.384$), kalsiyum okzalat ile dansite ($p<0.05$; $r= 0.376$) arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir. Yine aynı grupta, proteinüri ile dansite ($p<0.01$; $r= 0.602$) ve eritrosit ($p<0.05$; $r= 0.372$) arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, idrarda kalsiyum okzalat kristali saptanan grupta, idrarla atılan askorbik asit ve protein miktarında da artış olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, kalsiyum okzalatla askorbik asit arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir. İdrar kalsiyum okzalat kristalinde artışa, çeşitli mekanizmalara bağlı olarak, askorbik asidin okzalata dönüşmesinin neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Askorbik asit, idrar tetkiki, kalsiyum okzalat

ABSTRACT

Objective: Ascorbic acid is endogenously converted to oxalate and appears to increase the absorption of dietary oxalate, supplementation may increase the risk of kidney stones. In this study is aimed to investigate the relation between the calcium oxalate crystals and urinary ascorbic acid in the subjects diagnosed to have calcium oxalate crystals by routine urinary analysis in this study.

Materials and Methods: Forty subjects with calcium oxalate crystals were enrolled as calcium oxalate group and a 40 subjects with no urinary calcium oxalate crystals were enrolled as control group. Serum and urinary ascorbic acid were measured by a colorimetric method.

Results: The urinary ascorbic acid, protein, pH, density levels were increased significantly in the calcium oxalate group as compared to controls ($p<0.05$). In the calcium oxalate group, positive

correlations were found between the ascorbic acid and calcium oxalate crystals ($p<0.05$; $r= 0.370$) and protein ($p<0.05$; $r= 0.384$), calcium oxalate and density, ($p<0.05$; $r= 0.376$). Also in the same group, there were positive correlations between proteinuria and density ($p<0.01$; $r= 0.602$) and erythrocyte ($p<0.05$; $r= 0.372$).

Conclusion: As a result, in the patients determined to have calcium oxalate crystals both ascorbic acid and protein levels were increased. In addition, there was a positive correlation between urinary calcium oxalate and ascorbic acid levels. We think that increased urinary calcium oxalate levels might be explained by conversion of ascorbic acid to oxalate via some mechanisms.

Key Words: Ascorbic acid, calcium oxalate, urinary examination

GİRİŞ

Taş hastalığı genel olarak toplumda %10 oranında gözükmetedir. Tedavi edilmeyen hastalarda tekrarlama olasılığı yılda %7 iken; tedavi edilmiş, edilmemiş tüm hastaların %50'sinde 10 yıl içinde tekrarlayabilmektedir. Erkeklerde kadınlara oranla 2-3 kez daha sık görülmektedir. Taşların yaklaşık %75 kadarını kalsiyum okzalat taşları, geri kalan %25'lik kısmı ise magnezyum amonyum fosfat, ürik asit, hidrokksiapatit ve sistin taşları oluşturmaktadır (1). Üriner sistem taş hastalığında hangi olgulara metabolik araştırma yapalım sorusuna cevapta riskli olguların benzer davranış, yaşam biçimi ve ortak laboratuvar bulgularının belirlenmesi son derece önem taşımaktadır. Taş hastalığında metabolik değerlendirmenin önündeki en büyük engel, işlemin maliyeti ve 24 saatlik idrar toplama zorluğu gibi gözükmetedir (2). Bu amaçla, Strohmaier ve ark. (3), birbirini takip eden 3 gün boyunca alınan spot idrar numuneleriyle, aynı hastalardan alınan yirmi dört saatlik idrar numunelerinde taş oluşum riskini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, taş oluşum riski açısından spor idrar numuneleriyle, 24 saatlik idrar numuneleri arasında anlamlı ilişki bulmuşlar ($p<0.001$) ve günden güne olan değişimlerin önüne geçebilmek için 3 ardışık günde spot idrar numunesinde değerlendirilme yapılmasının uygun olacağını ileri sürmüşlerdir (2,3).

Askorbik asit (C vitamini, AA) insan ve hayvanların biyolojisinde önemli rol oynayan bir bileşiktir. AA, biyosentetik veya antioksidan reaksiyonlarda elektron kaybederek

kısa yarı ömre sahip askorbil radikali ve dehidro askorbik aside (DHA) okside olur (4). İndirgeyici ve antioksidan bir ajan olarak AA çeşitli lipid hidroperoksitlerle direk olarak reaksiyona girerek, hücre membran komponentlerini oksidatif hasardan korumaktadır (5). AA, bir okzalat öncülü olması ve depolama koşullarındaki stabilitesinin az olması nedeniyle idrar okzalatını etkilemektedir (6). Yayınlarda AA ve taş oluşumu ile ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur. Urivetzky ve ark tarafından yapılan bir çalışmada, AA verilmesinden sonra idrarla atılan okzalat miktarının arttığı bildirilirken (7), başka bir çalışmada ise değişiklik olmadığı bildirilmiştir (8). Bu çalışmada, rutin idrar tetkikleri sonucunda idrarda kalsiyum okzalat kristali saptanan olgularda serum ve idrar AA düzeyiyle kalsiyum okzalat arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Rutin idrar tetkiki amacıyla Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarına gelen idrar numunelerinde, tetkik sonucu idrarda kalsiyum okzalat kristali mevcut olan ve yaş ortalaması 44.13 ± 2.41 yıl olan 19 erkek ve 21 kadından oluşan toplam 40 (kalsiyum okzalat grubu) ve kontrol grubu olarak ise idrar tetkikinde kalsiyum okzalat kristali tespit edilmeyen ve yaş ortalaması 37.64 ± 2.82 yıl olan 20 erkek ve 20 kadından oluşan toplam 40 kişiden sabah açlık kan numuneleri alınarak 2500 rpm'de 5 dk süreyle santrifüj edilerek serumları elde edildi. İdrar ve serum AA seviyeleri; askorbik asidin dehidroaskorbik aside oksidasyonun-

dan sonra asidik 2,4 dinitrofenilhidrazin'le reaksiyona girerek kırmızı renkli bis-hidrazin oluşturması ve bu bileşiğin 520 nm'de spektrofotometrede ölçülmesiyle gerçekleştirildi (9). Önceki yapılan bir çalışmada plazma ve taze alınmış idrar numunelerine metafosforik asit eklenmesinin askorbik asidin, dehidroaskorbik asit ve okzalata yıkılışını önlediği kanıtlandığı için serum ve idrar numunelerine metafosforik asit ekleyerek -70 C'de 3 ay süreyle buzdolabında saklandı (10). Rutin idrar tetkikleri ise IRIS IQ-200 idrar analizöründe gerçekleştirildi. İdrar protein miktarı Aution marka idrar strip-leriyle, proteinin, pH indikatörü varlığında ve asit ortamda, koyu mavi renge değişimi prensibiyle değerlendirildi. Her iki gruba katılan bireylerde herhangi bilinen bir sistemik hastalığı ve ilaç kullanım hikâyesi olan kişiler çalışmaya dâhil edilmedi. Çalışmaya başlanabilmesi için Yüzüncü Yıl Üniversitesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul onayı alındı ve hastalar bilgilendirilerek çalışmaya başlandı.

Sonuçlar ortalama (ort.) \pm standart hata (SH) olarak verildi. İstatistik karşılaştırma için Student t testi kullanıldı. Her iki grup için ölçülen parametreler arasındaki ilişkinin araştırılmasında Pearson's korelasyon testi kullanıldı. İstatistik açıdan anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1'de de görüldüğü gibi, kalsiyum okzalata grubunda idrarda mikroskobik her alanda 29 ± 3 adet kalsiyum okzalata kristali tespit edilmiştir. Kalsiyum okzalata grubunda idrar AA seviyesi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla 1.54 ± 0.10 , 1.10 ± 0.14 , $p < 0.05$). Yine kalsiyum okzalata grubunda idrar protein, pH ve dansite değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p < 0.05$). İdrarın görünümünü açısından kalsiyum okzalata grubunda bulanık görünme oranı %70.6, kontrol grubunda ise %20.8 olarak tespit edilmiş ve bu iki oran arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$). Serum AA seviyeleri ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Ölçülen parametreler arasındaki ilişki Tablo 2'de sunulmuştur. Kalsiyum okzalata grubunda; idrar askorbik asit ile kalsiyum okzalata ($p < 0.05$; $r = 0.370$) ve protein seviyesi ($p < 0.05$; $r = 0.384$), kalsiyum okzalata ile dansite ($p < 0.05$; $r = 0.376$) arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir. Yine aynı grupta, proteinüri ile dansite ($p < 0.01$; $r = 0.602$) ve eritrosit ($p < 0.05$; $r = 0.372$) arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise; idrar AA ile dansite ($p < 0.05$; $r = 0.471$), proteinüri ile dansite ($p < 0.01$; $r = 0.534$) ve eritrosit ($p < 0.01$; $r = 0.645$) ve dansite ile eritrosit ($p < 0.05$; $r = 0.418$) arasında

Tablo 1. Gruplar arasında ölçülen biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması (AA; askorbik asit)

Parametreler	Birim	Kontrol $\bar{x} \pm SH$	Kalsiyum okzalata $\bar{x} \pm SH$	Anlamlılık
Serum AA	mg/dL	0.50 ± 0.14	0.40 ± 0.08	$p > 0.05$
İdrar AA	mg/dL	1.10 ± 0.14	1.54 ± 0.10	$p < 0.05$
İdrar kalsiyum oksalata	n*	0	29 ± 3	$p < 0.05$
İdrar protein	mg/dL	6.25 ± 2.20	14.12 ± 2.09	$p < 0.05$
İdrar pH		5.4 ± 0.1	5.9 ± 0.2	$p < 0.05$
İdrar dansite		1.014 ± 0.0	1.021 ± 0.0	$p < 0.05$
İdrar lökosit	n*	1 ± 0	9 ± 4	$p > 0.05$
İdrar eritrosit	n*	2 ± 1	6 ± 1	$p > 0.05$
İdrar epitel	n*	1 ± 0	1 ± 1	$p > 0.05$

*: her sahada gözlemlenen sayı

Tablo 2. Kontrol ve kalsiyum oksalat grubunda ölçülen parametreler arasındaki ilişki (AA; askorbik asit).

		İdrar AA	Serum AA	Protein	PH	Dansite	Lökosit	Eritrosit	Epitel	
Kontrol Grubu	İdrar AA	r	1							
	Serum AA	r	0.333#	1						
	Protein	r	0.132	-0.204	1					
	PH	r	0.064	0.108	-0.142	1				
	Dansite	r	0.471*	-0.075	0.534**	-0.435*	1			
	Lökosit	r	-0.108	-0.103	0.323	0.175	0.163	1		
	Eritrosit	r	0.004	-0.106	0.645**	-0.311	0.418*	0.357	1	
	Epitel	r	0.082	-0.021	0.355	-0.142	0.388	0.400	0.200	1
		İdrar AA	Serum AA	Kalsiyum oksalat	Protein	PH	Dansite	Lökosit	Eritrosit	Epitel
Kalsiyum oksalat Grubu	İdrar AA	r	1							
	Serum AA	r	0.092	1						
	Kalsiyum oksalat	r	0.370*	-0.110	1					
	Protein	r	0.384*	0.122	0.328	1				
	PH	r	0.284	0.025	0.292	0.134	1			
	Dansite	r	0.310	-0.100	0.376*	0.602**	0.125	1		
	Lökosit	r	0.106	0.097	-0.130	0.113	-0.278	0.216	1	
	Eritrosit	r	0.131	-0.016	0.049	0.372*	0.012	0.161	0.114	1
Epitel	r	-0.336	-0.075	0.184	-0.097	0.073	0.004	-0.039	-0.111	1

*;p<0.05, **p<0.01, #; % korelasyon katsayıları

anlamli pozitif ilişki bulunmuştur. Yine kontrol grubunda, dansite ile pH arasında negatif ilişki (p<0.05; r= -0.435) tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Hayvan çalışmalarında uzun dönemli C vitaminiyle beslenmenin böbrek dokusunda kalsifikasyonlara neden olduğu gösterilmiş, fakat altında yatan mekanizma tam olarak açığa kavuşturulamamıştır (11). C vitaminiyle beslenmesi sonrasında, idrar C vitamini-nin alkali şartlarda, okzalata yıkılarak, idrarda okzalat atılımını artırdığı bildirilmiştir (12). Genetik hasara bağlı olarak C vitaminiyle beslenmenin farklı cevap oluşturabileceği de bildirilmiştir (13). Bununla birlikte, yapılan çalışmalara katılan vaka sayısının az olması ve alınan besin kontrolünün yetersizliği yüzünden C vitaminiyle beslenmenin idrar okzalat seviyesi üzerine etkisiyle ilgili

farklı sonuçların elde edilmesine neden olmaktadır (14).

Çalışmamızda, idrarda kalsiyum okzalat kristali atılan bireylerde, idrar askorbik asit seviyesi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak artış göstermiştir. Bununla birlikte, kalsiyum okzalat atılımı olan grupta, idrar askorbik asit seviyesi ile kalsiyum okzalat arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Bu sonucun önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi, askorbik asidin okzalata yıkılışının sonucunda oluşabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde, Adayener ve ark. (2) tarafından yapılan bir çalışmada, taş hastalarının 24 saatlik idrar AA seviyeleri, özellikle erkeklerde daha belirgin olmak üzere kontrol grubundan daha yüksek olarak bulunmuş ve AA ve okzalat arasında doğru oranda anlamlı bir ilişkinin olduğunu saptamışlardır. Günümüzde C vitamini için

önerilen günlük üst sınır 2000 mg/gün olarak belirlenmiştir (14). Besinlerle alınan C vitamininin az bir miktarı (%1.5) okzalata dönüşerek idrarla atılmaktadır (7). Üriner sistem taş oluşumunda ikinci önemli element olan okzalatin 24 saatlik idrardaki normal değeri genellikle 40 mg olarak benimsenmiş, emilim ve atılımındaki küçük artışların bile kalsiyum okzalat taşı oluşumu için risk etkeni olduğu belirtilmiştir. Ancak idrar okzalat seviyesi yüksek tüm olgularda taş oluşmaması, bu metabolik defektin, dehidratasyon, hipositratüri, hipomagnezürü ve protein malabsorpsiyonu gibi diğer etkenlerle birlikte etkili olduğunu düşündürmektedir (2). Nitekim bu çalışmada da kalsiyum okzalat grubunda idrar dansite, pH ve protein miktarı, kontrol grubuna göre anlamlı artış göstermiştir. İdrar pH değerindeki farklılıklar, kalsiyum okzalat monohidrat ve kalsiyum okzalat dihidrat şeklinde kalsiyum okzalat taşı oluşumuna neden olabileceği de bildirilmiştir (15). Bu nedenle, artmış deprotone askorbik asidin idrar kalsiyum okzalat doygunluk sınırının altında bir değerde direk olarak kalsiyum okzalat kristalizasyonuna neden olabileceği ileri sürülmüştür (16). Başka bir görüşe göre ise, yüksek doz vitamin C uygulamasından sonra idrar okzalattaki artışın nedeni olarak, in vivo dönüşümden daha çok, ölçüm işlemi sırasında askorbatın okzalata in vitro dönüşümünün neden olabileceği bildirilmiştir (8).

Sonuç olarak bu çalışmada, idrarda kalsiyum okzalat kristali atılımı artmış olan kişilerde, idrar askorbik asit seviyesinde de artış görülmüştür. Aynı zamanda bu grupta, idrar okzalat kristali ile askorbik asit arasında pozitif anlamlı ilişkinin olması, askorbik asidin çeşitli mekanizmalara bağlı olarak, okzalata dönüşerek okzalatin idrarla atılımda artışa yol açabileceğini düşündürmektedir.

Teşekkür: Çalışmanın istatistik değerlendirmesinde yardımcı olan YYÜ Tıp Fakültesi Biyoistatistik ABD öğretim üyesi Yrd. Doç.

Dr. Sıddık Keskin'e emeklerinden dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Atug F, Canoruç N. Tekrarlayan üriner sistem kalsiyum taşlarının metabolik değerlendirmesi ve medikal yaklaşımlar. Dicle Tıp Dergisi 2006; 33(1): 48-52.
2. Adayener C, Akyol İ, Şen B, Ateş F, Baykal K, İşeri C. Tekrarlayan taş hastalığında biyokimyasal risk etkenlerinin değerlendirilmesi. Türk Üroloji Dergisi 2007; 33 (2): 205-12.
3. Strohmaier WL, Hoelz KJ, Bichler KH. Spot urine samples for the metabolic evaluation of urolithiasis patients. Eur Urol 1997; 32: 294-300.
4. Wilson JX. The physiological role of dehydroascorbic acid. FEBS Lett 2002; 527(1-3): 5-9.
5. Frei B, Stocker R, Ames BN. Antioxidant defences and lipid peroxidation in human blood plasma. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 9748-52.
6. Asper R, Bigler M, Georgi U, Schmucki O. In vitro Oxalatbildung im Urin. Fortschr Urol Nephrol 1987; 25: 152.
7. Urivetzky M, Kessar D, Smith AD. Ascorbic acid overdosing: A risk factor for calcium oxalate nephrolithiasis. J Urol 1992; 147:1215-18.
8. Wandzilak TR, D'Andre SD, Davis PA, Williams HE. Effect of high dose vitamin C on urinary oxalate Levels. J Urol 1994; 151: 834-37.
9. McCormick DB, Greene HL. Vitamins. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999; 1023-25.
10. Manoharan M, Schwille PO. Measurement of oxalate in human plasma ultrafiltrate by ion chromatography. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 1997; 700: 261-8.
11. Singh PP, Kiran R, Pendse AK, Gosh R, Surana SS. Ascorbic acid is an ebetter in calcium urolithiasis: an experimental study. Scanning Microsc 1993; 7: 1041-7.
12. Simpson GL, Ortwerth BJ. The non-oxidative degradation of ascorbic at physiological conditions. Biochim Biophys Acta 2000; 1501: 12-24.
13. Briggs M. Vitamin C-induced hyperoxaluria. Lancet 1976; 1:154.
14. Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk. J Nutr 2005;135(7):1673-77.
15. Pierratos AE, Khalaff H, Cheng PT, Psihramis K, Jewett MA. Clinical and biochemical differences in patients with pure calcium oxalate monohydrate and calcium oxalate dihydrate kidney stones. J Urol 1994; 151: 571-4.

Noyan T. ve K m rođlu U.

16. Schulle PO, Schmiel A, Herrmann U, Manoharan M, Fan J, Sharma V, Gottlieb D. Ascorbic acid in idiopathic recurrent calcium urolithiasis in humans- does it have an abettor role in oxalate, and calcium oxalate crystallization? Urol Res 2000; 28(3): 167-77.

Yazıřma adresi:

Dr. Tefik Noyan
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı, Van
GSM : 0.505 617 92 18
Faks : 0.432 216 75 19
E-posta: tnoyan@yyu.edu.tr /
tevfiknoyan@hotmail.com
