

## بررسی نقش تستوسترون سرم و سیترات ادرار در ایجاد سنگ های ادراری در مردان و زنان

دکتر حسن جمشیدیان<sup>۱\*</sup>، دکتر محمدرضا نوروزی<sup>۲</sup>، دکتر افشین حیدری<sup>۳</sup>، دکتر نیما نوروز خیابانی<sup>۴</sup>

### چکیده

**مقدمه:** سنگ های سیستم ادراری از بیماریهای شایع است و هدف از مطالعه حاضر بررسی نقش و تأثیر سطح تستوسترون سرم و نیز سطح سیترات ادرار بر روی سنگ سازی در مرد و زن و استفاده از یافته های احتمالی در جلوگیری از ساخته شدن سنگ های ادراری می باشد. **روش بررسی:** این مطالعه از نوع Case Control و به روش آینده نگر از شهریور سال ۱۳۸۱ تا شهریور ۱۳۸۲ بر روی ۲۰۰ بیمار که به درمانگاه ارولوژی بیمارستان امام خمینی و کلینیک سنگ شکنی صدا و سیمای تهران مراجعه کرده بودند مورد بررسی قرار گرفتند، افراد مورد مطالعه در ۲ گروه ۱۰۰ نفری مرد و زن قرار گرفتند. در هر گروه ۵۰ نفر بیمار سنگ ساز بودند و ۵۰ نفر دیگر افراد شاهد که هیچ سابقه ای از سنگ در سیستم ادراری نداشتند، دامنه سنی افراد مورد مطالعه از ۱۷ تا ۶۰ سال بود و تمام آزمایشات تعیین سطح سیترات ادرار ۲۴ ساعت و تستوسترون سرم در یک آزمایشگاه واحد انجام گردید.

**نتایج:** در گروه مردان در افراد با سابقه سنگ ادراری سطح متوسط تستوسترون سرم  $9/99 \pm 6/67 \text{ ng/ml}$  و در گروه شاهد این میزان  $12/53 \pm 9/3 \text{ ng/ml}$  بود. در گروه زنان، در افراد سنگ ساز متوسط سطح تستوسترون حدود  $1/01 \pm 1/6 \text{ ng/ml}$  را نشان داد و در افراد غیر سنگ ساز شاهد  $1/14 \pm 0/65 \text{ ng/ml}$  به دست آمد. در ارتباط با سطح سیترات در ادرار ۲۴ ساعته، در مردان سنگ ساز متوسط سیترات  $148/6 \text{ mg/24hrs}$  بود که انحراف معیار ۸۹ را در بر داشت در حالی که در گروه شاهد سطح متوسط سیترات  $148/6 \text{ mg/24hrs}$  با انحراف معیار ۱۱۹ به دست آمد و با توجه به یافته فوق ارتباط معنی داری دیده شد که نشانگر نقش احتمالی جلوگیری کننده سنگ سازی توسط سیترات ادرار است. در گروه زنان نیز یافته مشابهی دیده شد که سطح متوسط ادراری به ترتیب:  $106/2 \text{ mg/24hrs}$  و  $142/1$  در بیماران زن سنگ ساز و غیر سنگ ساز بود.

**نتیجه گیری:** براساس یافته های تحقیق، اختلاف معنی داری بین گروه سنگ ساز و غیر سنگ ساز در ارتباط با سطح تستوسترون سرم دیده نشد و به نظر نمی رسد که سطح تستوسترون سرم نقش قابل ارایه ای در ارتباط با سنگ سازی داشته باشد، در حالی که سطح سیترات ادرار ارتباط مستقیمی با میزان بروز سنگ سازی در مرد و زن داشت که احتمالاً می تواند به عنوان عامل باز دارنده سنگ سازی عمل کند.

**واژه های کلیدی:** سنگ ادراری، تستوسترون سرم، سیترات ادرار

### مقدمه

صورت عدم پیشگیری مناسب، میزان عود سنگ های کلسیمی در سال اول حدود ۱۰٪ در طول ۵ سال حدود ۳۵٪ و در طی ۱۰ سال حدود ۵۰٪ است<sup>(۱)</sup>. که با توجه به این میزان به نظر می رسد که هزینه نسبتاً بالایی صرف درمان سنگ های ادراری می شود. دستکاری های مکرر جراحی بر روی کلیه های سنگ ساز در ۲۰٪ از موارد منجر به نارسایی خفیف کلیه می شود<sup>(۲)</sup>.

سنگ سیستم ادراری از بیماریهای شایع در ارولوژی محسوب می شود و شیوع آن به طور متوسط ۳-۲٪ می باشد. در

\*-استادیار گروه ارولوژی

نمبر: ۰۹۱۲۱۲۵۲۶۲۸-۰۲۱-۶۶۹۳۲۲۳۰- تلفن همراه:

Email: Jamshidian@Sina.tums.ac.ir

۲-استادیار گروه ارولوژی

۳-۴- دانشجوی پزشکی (ابتن)

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۵/۲۸

تاریخ دریافت: ۱۳۸۴/۲/۷

نیز انتخاب شدند. این افراد به دلیل دیگری نظیر واریکوسل، اپیدیدیمیت و به ما مراجعه کرده بود. در گروه زنان نیز به این ترتیب ۵۰ زن سنگ ساز و ۵۰ زن کنترل انتخاب شدند و سطوح متغیرها در هر دو گروه اندازه گرفته شد و با هم مقایسه گردیدند. با استفاده از فرمول 
$$n = \frac{Z1 - (\frac{d}{2} + Z1 - B)^2 [p(1-p)]^2}{(P1 - P2)^2}$$
 تعداد نمونه ۴۸/۵ به دست آمد که در هر گروه ۵۰ نفر در نظر گرفته شد.

**روش جمع آوری داده‌ها:** برای هر فرد مورد مطالعه، پرسشنامه تهیه گردید که توسط خود فرد یا پژوهشگر تکمیل گردید. سپس برای افراد در مورد فواید اجرای این طرح صحبت گردید و افراد جهت انجام آزمایشهای موردنظر به آزمایشگاهی واحد ارجاع شدند. کیت‌های استفاده شده برای تمام افراد یکسان بود و از این حیث تفاوتی بین افراد وجود نداشت. تشخیص وجود یا عدم وجود سنگ ادراری پس از اخذ شرح حال اولیه با استفاده از سونوگرافی شکم و در مواردی IVP مسجل گردید. از بین کلیه بیماران مراجعه کننده به مراکز مذکور، پس از اطمینان از ابتلا به سنگ کلیه و یا عدم وجود سنگ، افراد در گروههای مربوطه قرار داده شدند. افراد دارای سابقه سنگ کلیه، آنومالیهای مادرزادی سیستم ادراری، دردهای مشکوک شکم، عفونت سیستم ادراری، کسانی که دارای مشکلات هورمونهایی جنسی (هرمافرودیسیم، زنان یائسه)، هایپرپاراتیروئیدیسم و هایپرتیروئیدیسم Overt، سابقه familial Hypercalcemia و سابقه اسید اوریک بالا بودند از مطالعه حذف شدند.

روشهای تشخیص بیماری شامل:

۱. اخذ شرح حال و توضیح مراحل تحقیق جهت اطمینان از تمایل فرد برای شرکت در تحقیق پس از تکمیل پرسشنامه
  ۲. مشاهده نتایج آزمایشات KUB و IVP و سونوگرافی آزمایشات اصلی درخواستی شامل:
    - میزان تستوسترون سرم
    - سیترات ادرار ۲۴ ساعته
    - کراتینین ۲۴ ساعت ادرار
- در نهایت اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS ver 10 جمع آوری شد و مقایسه سطوح تستوسترون سرم و میزان سیترات ادرار ۲۴ ساعته بین گروه سنگ ساز و غیر سنگ ساز انجام گرفت و در هر یک از گروه ها از آزمون Independent Sample Test استفاده شد.

خوشبختانه با استفاده از تکنیک های جدید از قبیل سنگ شکنی برون اندامی و روش های آندوسکوپیک موربیدیته و عوارض ناشی از جراحی به میزان قابل توجهی کاهش یافته است.

تکنیک های درمان جراحی موجب از بین رفتن سنگ می شود ولی از عود آن جلوگیری نمی کند، لذا برای بیماری که سنگ دفع می کند همیشه این سؤال مطرح است که باید چه شیوه ای از زندگی اجتماعی و تغذیه ای را اتخاذ کند که از ایجاد سنگ بعدی پیشگیری شود و یا اینکه چه عامل درونی در بیماران وجود دارد که در بین افراد یک جامعه با یک فرهنگ اجتماعی و رژیم غذایی مشابه شیوع سنگ متفاوت است. با توجه به شیوع بالاتر سنگهای ادراری در مردان نسبت به زنان و همچنین نقش پیشنهادی تستوسترون جهت افزایش متابولیسم اگزالات در کبد<sup>(۳)</sup> افزایش ترشح اگزالات، افزایش سطح سرمی اگزالات و همچنین افزایش کریستالهای اگزالات کلسیم در ادرار<sup>(۴)</sup> ممکن است میزان تستوسترون در سنگ سازی نقش داشته باشد. برخی مطالعات نیز افزایش سطح سرمی تستوسترون ربا سنگ سازی مرتبط دانسته اند<sup>(۵)</sup>. ارتباط سیترات ادراری، میزان سنگ سازی در مطالعات متعدد یافت شده است<sup>(۶،۷)</sup>. هدف از این بررسی مقایسه سطح تستوسترون سرم و میزان سیترات ادرار در مردان و زنان با سابقه و بدون سابقه سنگ سازی بوده است.

### روش بررسی

این مطالعه از نوع Case Control و به روش آینده نگر بر روی ۲۰۰ نفر از بیماران مراجعه کننده به درمانگاه ارولوژی بیمارستان امام خمینی و کلینیک سنگ شکنی صدا و سیمای جمهوری اسلامی از شهریور ماه سال ۱۳۸۱ تا شهریور ۱۳۸۲ انجام گرفت. روش انتخاب نمونه‌ها به صورت تصادفی بود. معیارهای ورود شامل سابقه سنگ سازی، سنگ ساز بودن خود فرد بود و معیارهای حذف به روش Restriction (پس از تشخیص متغیرهای مخدوش کننده، از مطالعه حذف شدند) که این عوامل شامل: وجود بیماری های همزمان تأثیر گذارنده بر سنگ سازی مثل هایپرتیروئیدیسم، هایپرپاراتیروئیدیسم، هایپر کلسیمی خانوادگی و وجود سنگ های اسید اوریکی بوده است. ۵۰ مرد سنگ ساز انتخاب شدند و سطح سیترات ادرار ۲۴ ساعته و سطوح تستوسترون سرم در آنها اندازه گرفته شد. ۵۰ مرد کنترل

## نتایج

افراد منتخب ۲۰۰ نفر شامل ۵۰ مرد و ۵۰ زن سنگساز و ۵۰ مرد و ۵۰ زن غیر سنگساز بودند که در محدوده سنی ۶۰-۱۷ سال با میانگین سنی ۳۰/۴۷ و انحراف معیار ۸/۸۹ سال قرار داشتند

### بررسی سیترات ادراری در افراد سنگ ساز و غیر سنگ ساز

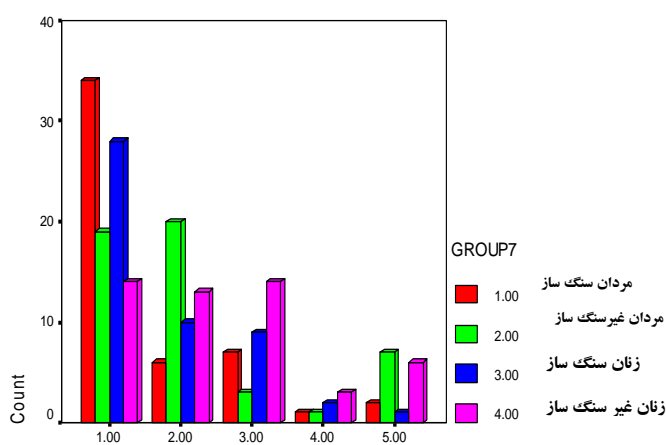
سیترات	تعداد	میانگین	انحراف معیار
سنگ ساز	۱۰۰	۱۰۰/۳۱	۸۶/۳۶۵
غیرسنگ ساز	۱۰۰	۱۴۶/۳۶	۹۵/۶۷۹

در این قسمت، سطح سیترات ادراری در ۱۰۰ فرد سنگ ساز با ۱۰۰ فرد غیرسنگ ساز مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است که  $P < 0.05$  معنی دار بوده و بین سطح سیترات ادرار و سنگ سازی ارتباط معنی داری وجود دارد.

### مقایسه سطح سیترات ادرار در مردان و زنان سنگ ساز و غیرسنگ ساز

سیترات	مردان-زنان	تعداد	میانگین	انحراف معیار
سنگ ساز	۵۰	۹۵/۵۰	۸۹/۰۳۴	
غیرسنگ ساز	۵۰	۱۴۸/۶۶	۱۱۹/۱۶۰	
سنگ ساز	۵۰	۱۰۶/۲۶	۸۴/۷۱۶	
غیرسنگ ساز	۵۰	۱۴۲/۱۹	۶۶/۱۶۲	

در این قسمت، متغیر مستقل سنگ سازی و متغیر وابسته سیترات با یکدیگر مقایسه شده‌اند و با توجه به  $P < 0.05$  معنی دار بوده نمودار (۱) و سیترات ادراری در مردان سنگ ساز، کمتر از مردان غیرسنگ ساز می‌باشد. همچنین سطح سیترات ادرار در زنان سنگ ساز و غیرسنگ ساز با یکدیگر مقایسه گردید که با توجه به  $P < 0.05$  تست معنی دار بوده و سطح سیترات ادراری در زنان سنگ ساز کمتر از زنان غیر سنگ ساز بود.



citrate 1=100 > 2=100-150 3=150-200 4=200-250 5= 250<

### نمودار ۱: سیترات ادراری در گروه های تحت مطالعه

سطح سیترات به ۵ گروه تقسیم گردیده است و در دو گروه سنگ ساز و غیرسنگ ساز با یکدیگر مقایسه گردید که با توجه به آزمون مربع کای و  $P < 0.05$  ارتباطی معنی دار مشاهده شد و سطح سیترات ادرار در افراد سنگ ساز به طور کلی پایین تر از افراد غیر سنگ ساز بوده است.

### - مقایسه سطح تستوسترون خون در مردان سنگ ساز و غیرسنگ ساز

در این مطالعه، در گروه مردان سنگ ساز، سطح تستوسترون خون با سطح آن در مردان غیرسنگ ساز مقایسه گردیده است. اما ارتباط سطح تستوسترون خون با سنگ سازی رابطه معنی داری نداشت ( $P > 0.05$ ) (نمودار ۲).

### بررسی تستوسترون سرم در افراد سنگ ساز و غیر سنگ ساز

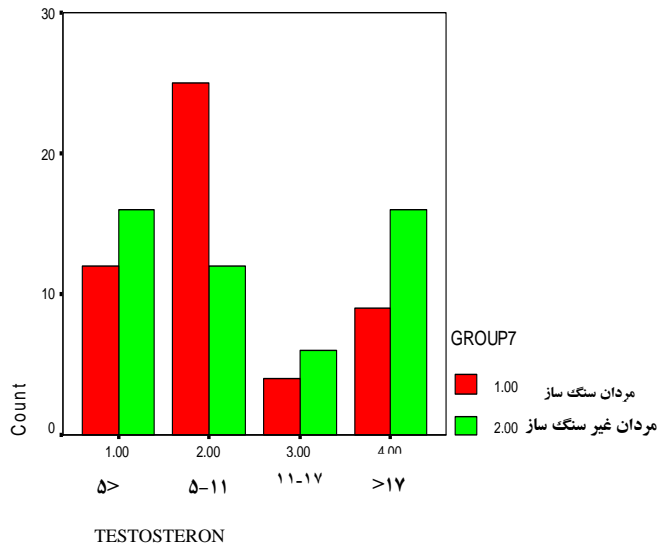
تستوسترون سرم	مردان-زنان	تعداد	میانگین	انحراف معیار
سنگ ساز	۵۰	۹/۹۹۸۰	۶/۶۷۷۱۲	
غیر سنگ ساز	۵۰	۱۲/۵۳۶۰	۹/۳۴۱۱۷	
سنگ ساز	۴۹	۱/۰۱۷۱	۱/۶۸۸۱۹	
غیر سنگ ساز	۵۱	۱/۱۴۵۱	۰/۶۵۹۲۶	

مقایسه سطح تستوسترون خون در زنان سنگ ساز و غیرسنگ ساز در این قسمت، سطح تستوسترون خون در دو گروه زنان سنگ ساز و غیرسنگ ساز مقایسه گردیده است و به دست آمده است. و نشان داد که سطوح تستوسترون خون با سنگ سازی ارتباط معنی داری ندارد ( $P > 0.05$ ) (نمودار ۳).

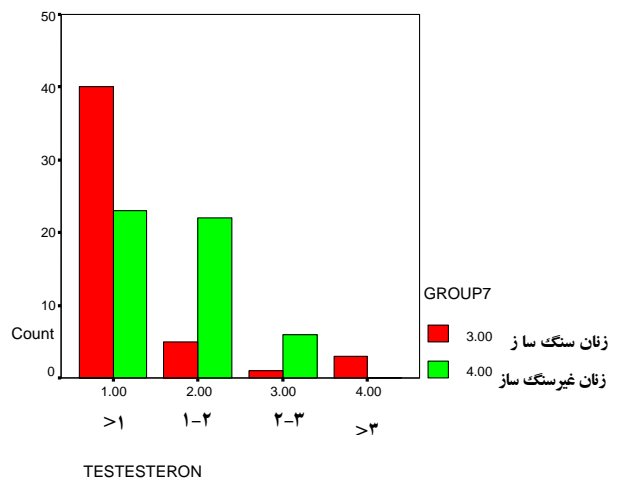
## بحث

هدف ما از این بررسی پاسخ به این ابهامات بود که آیا بین شیوع سنگ سازی با دو فاکتور سیترات ادراری و تستوسترون خون، ارتباط معنی داری وجود دارد یا خیر؟ در مطالعات قبلی نتایج متفاوتی در مورد تأثیر سیترات ادرار در سنگ سازی ذکر شده است. در مطالعه Sikora و همکارش<sup>(۱۶)</sup> از سیترات به عنوان مهمترین عامل حفاظتی در تشکیل سنگ کلیه نام برده شده است. در مطالعات متعدد دیگری نیز کاهش سیترات ادرار را به عنوان یکی از مهمترین عوامل تشکیل سنگ ذکر نموده اند. در این مطالعه نیز ارتباط معنی داری بین کاهش سیترات ادرار و سنگ

سازی هم در مردان و هم در زنان مشاهده گردید.



نمودار ۲: تستوسترون در مردان



نمودار ۲: تستوسترون در زنان

در بررسی های آماری و اولین فرضیه ها که در متون مختلف نیز ذکر شده است، ارتباط معنی داری بین بالا بودن میزان سنگ سازی و کاهش سطح سیترات ادراری ذکر شده است، در این مطالعه نیز ارتباط بین این دو عامل، اثبات گردید بدین ترتیب که کاهش سطح سیترات ادرار هم در مردان و هم در زنان سبب کاهش وقوع سنگ سازی می گردد و سطح سیترات ادرار در افراد سنگ ساز پایین تر است. فرضیه دیگر، ارتباط بین سطح تستوسترون سرم و سنگ سازی در مردان و زنان بود که در تجزیه و تحلیل آماری، ارتباط منطقی بین این دو عامل مشاهده نگردید. با توجه به اینکه سنگ سازی یک بیماری چند عاملی است، لزوم بررسی بیشتر و بررسی عوامل مهم سنگ سازی به طور همزمان احساس می گردد. به طور خلاصه در مورد ارتباط سیترات ادرار با سنگ سازی ( $P=0.001$ ) رابطه معنی داری بین سیترات ادرار و سنگ سازی وجود دارد.

در مورد ارتباط سیترات با سنگ سازی در مردان و زنان به ترتیب ( $P=0.013$ ) و ( $P=0.02$ ) محاسبه گردید ، که به نظر می رسد ارتباط معنی داری در هر یک از این دو گروه بین سیترات و سنگ سازی وجود دارد. در مورد ارتباط تستوسترون سرم با سنگ سازی در گروه مردان ( $P=0.12$ ) و در گروه زنان ( $P=0.616$ ) محاسبه گردید که ارتباط معنی داری بین تستوسترون سرم و سنگ سازی مشاهده نگردید.

### نتیجه گیری

بر اساس یافته های پژوهش، می توان نتیجه گرفت که میزان سیترات ادراری در افراد سنگ ساز به مراتب کمتر از افراد غیرسنگ ساز است و این موضوع بیانگر کاهش میزان سنگ سازی با مصرف سیترات خوراکی یا افزایش سیترات ادراری می باشد. همچنین علی رغم وجود مطالعاتی دال بر اثر تستوسترون بر سنگ سازی (که یکی از توجهات شیوع بیشتر سنگ سازی در مردان می باشد) ، در این تحقیق ارتباطی بین میزان تستوسترون در مردان و زنان سنگ ساز و غیرسنگ ساز به طور جداگانه مشاهده نگردید.

در مورد تستوسترون سرم نیز در منابع و مقالات مختلف، نقش آن به عنوان یک عامل خطر احتمالی در تشکیل سنگ ذکر شده است<sup>(۱)</sup>. Darch نتوانست ارتباط مشخصی بین سطح تستوسترون سرم و ترشح اگزالات ادراری پیدا کند. در مطالعات دیگری نیز ارتباط بین سنگ سازی و سطح تستوسترون سرم مطرح شده است. در این مطالعه ارتباط معنی داری بین سطح تستوسترون سرم و سنگ سازی مشاهده نگردید.

## References

- 1- Campbell Walsh Urology, 2002, 8th edit .
- 2- Adult and pediatric Urology , 2002.
- 3- Smith' s General Urology , 2002.
- 4- Uribarri J. Oh. Ms/Carroll HJ: *The first Kidny stone*. Ann. Intern med 1989; 111: 1006–1009.
- 5- Menon M, Koul H: *Clinical review 32: Calcium oxalat nephrolithiasis*. J. Clinic Endocrinal Metab 1995; 703-704.
- 6- Liao LL, Richardson KE: *The metabolism of oxalate precursors in isolated perfused rat livers*. Arch Biochem Bophys 1972; 153: 438-448.
- 7- Far J, Chardhoke PS, Grampsas SA: *Role of sex hormones in experimental calcium oxalat nephrolithiasis*. Jam Soc Nephrol 1999; 10:376-380.
- 8- Van Aswegen CH. Hurter P. Var der Merwe CA du Plessis DJ: *The relationship between total urinary testosterone and renal calculi*. Urol Res 1984; 17:181-183.
- 9- Welshman SG. MC Geown MG: *The relation of the urinary cations, calcium, magnesium, Sodium and potassium, in Patients with renal calculi*. Bo J Urol 1975; 47: 237-242.
- 10- Yagisawa T, Chandhoke PS, Fan J: *Metabolic risk factor in patients with first time and recurrent*.
- 11- Finlayson B, Smith A: *Stability of first dissolved proton of urine Acid*. J cre Eug Data 1974; 19: 94-97.
- 12- Prince CL, Scardino PL, Wolou TC: *The effect of temperature, humidity and dehydration on the formation of renal calcium*: J. Urol 1956; 75: 209
- 13- Hallson PC, Rose GA: *Seasonal Variations in Urinary crystals*. Br J. Urol 1997; 49: 227-284.
- 14- Sirakowski R finlayson B lardes R: *Stone incidence as related to water hardness in different geographical regions of the united states*. Urol Res 1974; 7: 157-60.
- 15- Churchill DN, Maloney CM, Bear J: *Urolithiasis: A Study of drinking water, hardness and genetic factor*. J. Chronic Dis 1980; 33: 727-731.
- 16- Sikora P, Benia betal. *Urinary citrate excretion in children with calcium urolithiasis English abstract* , Perzegled letarski,63 suppl 3, 2006:134-6.
- 17- Batinic D, Milsosovic D. *The value of urine citrate /calcium rate in estimation of risk of urolithiasis* , Clinical Nephrology ,61(6):387-91, 2004 Jun.
- 18- Caudarella 17, vescini F, *Citrate and renal metabolism: Kidney stones and bone disease* . Frontiers in Bioscience . 2003 Sept 1: 8 s1084-106.
- 19- Rodgers A. Allie- Hamdulays. *Action of citrate in urolithiasis*. Nephrology Dialysis Transplantation . 2006, Feb 21(2): 361-9.
- 20- Leey H. Huany WC .*Testosterone changes whereas estrogen inhibits calcium oxalate stone formation in ethylene glycol treated rats* . Journal of Urology, 2004, Aug: 156:502-5.