



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**RENAL TÜBÜLER HÜCRE HASARINA ORAL
İNDOMETAZİNİN ETKİSİ; HİPEROKZALÜRİ
OLUŞTURULAN VE ESWL UYGULANAN
TAVŞANLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Haluk ŞEN

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet ERBAĞCI

Eylül – 2007

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**RENAL TÜBÜLER HÜCRE HASARINA ORAL
İNDOMETAZİNİN ETKİSİ; HİPEROKZALÜRİ
OLUŞTURULAN VE ESWL UYGULANAN
TAVŞANLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Haluk ŞEN

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet ERBAĞCI

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini bana aktaran Anabilim Dalı Başkanım sayın Prof. Dr. Faruk Yağcı'ya, tez danışmanım sayın Doç. Dr. Ahmet Erbağcı'ya, ve ağabeylerim sayın Yard. Doç. Dr. Sakıp Erturhan'a, sayın Yard. Doç. Dr. İlker Seçkiner'e sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca tezimin hazırlanmasında yardımlarından dolayı sayın Doç. Dr. Metin Karakök'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Ve her zaman manevi desteğini eksik etmeyen, çevirilerimde benimle beraber üroloji öğrenen, hayatımın ve çalışmalırımın her aşamasında yanımda olan biricik hayat arkadaşım Elzem'e sonsuz sevgilerimi sunarım.

Asistanlık hayatım boyunca asistan arkadaşlarım başta Dr. Abdulkerim Üstün'e, Dr. Mehmet Çelik, Dr. Mehmet Solakhan, Dr. Hanifi Özgül, Dr. Ömer Bayrak, Dr. Sedat Mızrak ve Dr. Ersan Bulut'a ayrıca teknisyen arkadaşımız Ahmet Temir'e ve hemşire arkadaşlarıma teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. Haluk ŞEN

GAZİANTEP 2007

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
KISALTMALAR	VIII
TABLO LİSTESİ	IX
RESİM LİSTESİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5-34
2.1. BÖBREK ANATOMİSİ	5
2.1.1. Arter sistemi	6
2.1.2. Ven sistemi	7
2.1.3. Lenfatik sistem	8
2.1.4. Glomerüllerin ve toplayıcı kanalların mikroskopik anatomisi	8
2.2. BÖBREK FİZYOLOJİSİ	10
2.2.1. Böbreğin idrar oluşturma mekanizması	10

2.2.2. Renal tübüler hücre fonksiyonları	11
2.2.3. Renal tübülü segmentlerinin absorpsiyon yetenekleri	12
2.2.3.1. Proksimal Tübül	11
2.2.3.2. Henle Kulpu	12
2.2.3.3. Distal Tübülüs	12
2.2.3.4. Toplayıcı Kanallar	13
2.3. TÜBÜLİLERİN FARKLI SEGMENTLERİNDEN SU VE İYONLARIN REABSORPSİYON VE SEKRESYONU	14
2.3.1. Suyun Tübülilerdeki Döngüsü	14
2.3.2. Sodyum	14
2.3.3. Potasyum	14
2.3.4. Klor	14
2.3.5. Kalsiyum	15
2.3.6. Fosfat	15
2.3.7. Tübülüslerdeki H – HCO ₃ Döngüsü	15
2.4 .ORGANİK ERİYİKLER VE VÜCUT İÇİN BESLENME DEĞERİ OLAN MADDELERİN REABSORPSİYONU	16
2.5. ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI ETİYOLOJİSİ	17
2.5.1. Süpersatürasyon – Kristalizasyon Teorisi	17
2.5.2. İnhibitörler	18
2.5.3. Matriks -Nükleasyon ve Agregasyon- Epitaksi	18
2.6. TAŞ HASTALIĞINDA RİSK FAKTÖRLERİ	20
2.6.1. Okzalat Metabolizması	21

2.6.1.1. Pirimer Hiperokzalüri	21
2.6.1.2. Artmış Hepatik Dönüşüm	22
2.6.1.3. Enterik Hiperokzalüri	22
2.6.1.4. Hafif Metabolik Hiperokzalüri	23
2.7. HİPEROKZALÜRİNİN OLUŞTURDUĞU RENAL HASAR	24
2.8 APOPTOZİS	25
2.8.1. Apoptozisin Evreleri ve Nekrozdan Farkları	26
2.8.2. Apoptozis Patogenezi ile İlgili Teoriler	27
2.8.3. Apoptozisin Etkilediği Olaylar	28
2.8.4. Apoptozisi Uyarın Faktörler	29
2.8.5. Apoptotik Belirteçler	30
2.8.5.1. Bcl -2	31
2.8.5.2. P53	31
2.8.5.3. C-myc	31
2.8.5.4. fas	32
2.9. ESWL (Extracorporeal Shock Wave Litotripsy)	33
2.9.1. Genel Bilgiler	33
2.9.2. ESWL'nin Dokularda Hasar Yapma Mekanizmaları	33
2.9.3. ESWL'nin Biyolojik Yapılar Üzerindeki Etkileri	34
2.9.3.1. Ultrastrüktürel Etkileri	34
2.9.3.2. ESWL'nin Histopatolojik ve Biyokimyasal Etkileri	35
2.9.3.3. Böbrek Dokusu Üzerindeki Klinikopatolojik Etkileri	35

3. GEREÇ VE YÖNTEM	36-40
3.1. Denekler ve Çalışma Düzeni	36
3.2. Denek gruplar	37
3.2.1. Grup I	38
3.2.2. Grup IIa	38
3.2.3. Grup IIb	38
3.2.4. Grup IIIa	38
3.2.5. Grup IIIb	38
3.2.6. Grup IVa	38
3.2.7. Grup IVb	38
3.2.8. Histopatolojik değerlendirme	39
3.2.9. Apoptozis Tespiti	39
3.2.10 Apoptozisin Skorlaması	40
3.2.11 İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41-52
4.1. Erken ve geç dönem kristalizasyon bulguları	42
4.2. Erken ve geç dönemde apoptotik değişiklikler	42
5. TARTIŞMA	53-60
6. SONUÇLAR	61
7. KAYNAKLAR	63-67

ÖZET

RENAL TÜBÜLER HÜCRE HASARINA ORAL İNDOMETAZİNİN ETKİSİ; HİPEROKZALÜRİ OLUŞTURULAN VE ESWL UYGULANAN TAVŞANLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Haluk ŞEN

Uzmanlık Tezi, Üroloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ahmet ERBAĞCI

Eyül 2007. 67 sayfa

Üriner sistem taş hastalığı, üriner enfeksiyonlar ve prostat patolojilerinden sonra üçüncü sıklıkta gözlenmektedir. Klinik ve deneysel çalışmalar oksalatın indüklediği hücre hasarında esas hedef hücrenin renal tübüler hücreler olduğunu göstermektedir. Biz çalışmamızda hiperokzalürinin ve ESWL'nin indüklediği renal tübüler hücre hasarı sonucunda oluşan apoptozisin antiinflamatuvar bir ajan olan; oral indometazin ile etkileşimini araştırdık.

Araştırmamızda 6 çalışma grupları ve bir kontrol grubu olmak üzere kurguladık. Her bir grupta 10 tavşan vardı. Kontrol grubu hariç diğer gruplar, takip sürelerine göre erken dönem (7 gün) ve geç dönem (28 gün) olarak 2 alt gruba ayrıldı. Çalışma gruplarındaki tüm hayvanlar deneysel renal tübüler kristalizasyon oluşturmak için su ve %1'lik etilen glikol karışımıyla beslendi. Grup II için yalnızca bu uygulandı. Oysa Grup III'e renal tübüler ek destrüktif etki oluşturmak için ESWL uygulandı. Son grupta ise tübüler etkiyi değerlendirmek için %1'lik etilen glikol ve ESWL uygulanan hayvanlara indometazin verildi.

Etilen glikol alan gruplarda değişik derecelerde intratübüler kristalizasyon gözlemlendi. Özellikle indometazin verilen gruplarda kristalizasyonun ve apoptotik değişikliklerin az olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Verilerimiz ışığında; oral indometazinin uzun süre uygulandığı gruplarda deneysel koşullarda oluşturulan intratübüler kristalizasyonu azaltıcı ve tübüler apoptotik değişiklikleri azaltıcı etkisi gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Hiperokzalüri, ESWL, İndometazin, Apoptozis

ABSTRACT

EFFECTS OF ORAL INDOMETHACIN ON THE RENAL TUBULAR CELL INJURY; EVALUATION OF THE RABBITS WHICH HAD FORMED HYPEROXALURIA AND RECEIVED ESWL

Dr. Haluk SEN
Recidency Thesis, Urology Department
Thesis Administrator: Ass. Prof. Dr. Ahmet ERBAGCI
September 2007. 67 page

After the urinary tract infection and prostatic pathology, urinary tract stone disease, were at third place among the urinary tract pathology. The clinical and experimental studies demonstrate that at the main target cells are the renal tubular cells the oxalate induced injury. In our study, we investigate the effect of indomethacin which is the anti inflammatory agent, on apoptosis occurred by the result of the renal tubular cell injury induced by hyperoxaluria together with ESWL.

According to our study design, we set seven groups as 6 study group and one control. In each group there were 10 rabbits. Except for the control group, the other groups divided into two subgroups with respect to the following periods as early period (7 days) and late period (28 days). All the animals at working groups were fed a mixture water plus 1 % ethylene glycol for experimental crystallisation of renal tubuli and that were enough group II. However group III were applied ESWL additionally for the cumulative destructive effect. The last group (Group IV) were constructed as feeding 1 % ethylene glycol plus indomethacin and applied ESWL in order to gaze if there were any effect on renal tubuli.

In conclusion, at the groups which had received ethylene glycol we observed different degrees of crystallisation at renal tubuli. It is found statically meaningful that especially in the groups, which had received indomethacin, crystallisation and apoptotic changes were little.

There were statically significant decrease on crystallisation and apoptotic changes of renal tubuli on groups in which fed by indomethacin. In the light of our findings, we observed that protective or reductive effect of indomethacin on the crystallisation or apoptotic changes of renal tubuli which experimentally destroyed. However it was evident at the groups were taken indomethacin longerly.

Key words: Hyperoxaluria, ESWL, Indomethacin, Apoptosis

KISALTMALAR

ESWL	Ekstrakorporeal Shock Wave Litotripsi
PTH	Parathormon
H₂CO₂	Karbonik Asit
HCO₃	Bikarbonat
GAG	Glikoz Amino Glikan
K⁺	Potasyum İyonu
Na⁺	Sodyum İyonu
Cl⁻	Klor İyonu
Ca⁺²	Kalsiyum İyonu
Mg⁺²	Magnezyum İyonu
H⁻	Hidrojen İyonu
Fe⁺²	Demir İyonu
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
MPF	Matürasyon Promotion Faktör
ATP	Adenozin Tri Fosfat
DAB	Diamino Benzen
PBS	Fosfat Tampon Solüsyonu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çalışma grupları.....	37
Tablo 2. Kristal depozisyonunun derecelendirilmesi	39
Tablo 3. Apoptozisin skorlanması	40
Tablo 4. Gruplara göre kristal birikmesi.....	41
Tablo 5. Gruplara göre apopitozis skorlaması	43

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Grup I’de ışık mikroskopisinde kristalizasyon	44
Resim 2. Etilen glikol verilen Grup IIb’de görülen kristal birikmesi	45
Resim 3. Etilen glikol verilip ESWL uygulanan Grup IIIb’de görülen kristal birikmesi	46
Resim 4. İndometazin verilen Grup IVb’de kristalizasyon birikmesi	47
Resim 5. Grup I’de apopitotik boyanma	48
Resim 6. Grup IIIa’de görülen orta derecede sitoplazmik apopitotik tutulum.....	49
Resim 7. Grup IIIb’de görülen şiddetli sitoplazmik apopitotik tutulum.....	50
Resim 8. İndometazin verilen Grup IVa’daki orta derecede sitoplazmik apopitozis.....	51
Resim 9. İndometazin verilen Grup IVb’de sınırda sitoplazmik tutulum.....	52

GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem taş hastalığı, üriner enfeksiyonlar ve prostat patolojilerinden sonra üriner sistemi en sık etkileyen üçüncü patolojidir (1).

M.Ö. 4800'lü yıllara ait eski Mısır'daki mumyalarda saptanan mesane ve böbrek taşları, rapor edilen en erken örneklerdir. Hipokrat M.Ö. 3. yüzyıldaki yemininde geçen "Taş için dahi olsa kesmeyeceğim, bazı işlemleri zanaati olan pratisyenlere bırakacağım" şeklindeki ibare de yine o çağlarda üriner sistem taş hastalığının varlığına işaret etmektedir (1,2).

Üriner sistem taş hastalığı prevalansı tahminen % 2 ile % 3'dür. 70 yaşındaki beyaz erkeklerin sekizde birinde taş hastalığı vardır. 1980'li yıllara kadar üriner sistem taşları önemli bir sağlık problemi olmuştur. Hastaların önemli bölümünde agresif cerrahi işlemlere varan tedavi seçenekleri uygulanmış yada böbrek kaybına neden olunmuştur.

Endemik bölgeler dışında bu hastalık önemli bir sağlık problemi olmaktan çıkmıştır. İnvaziv olmayan tekniklerle üriner sisteme yerleşmiş olan taşın parçalanmasındaki gelişmeler ve endoskopik cerrahideki gelişmeler, taş cerrahisindeki morbiditeyi azaltmıştır. Son zamanlarda taş hastalığına artan ilgiye rağmen korunmak için yapılan metabolik araştırmalar, oluşan taşın tevdisindeki ilerlemelere göre zayıf kalmıştır. Oysa cerrahi uygulamalar üriner sistem taş hastalığını tedavi eder, fakat oluşumunu engellemez (2).

Üriner sistem taş hastalığı farklı semptom ve bulgularla, bazen de üriner enfeksiyonun eşlik etmesiyle çözümü oldukça zor sağlık sorunu haline gelebilmektedir. Bu durumda klinisyen ve hasta için uygun tanı ve etkili tıbbi tedavi

oldukça cezbedicidir. Uygun tıbbi tedavinin yanı sıra üriner sistem taş hastalığının nüksünü azaltmaya yönelik ayrıntılı bir metabolik değerlendirmede, sonraki taş nükslerini önlemek yönünden oldukça önem taşır. Böyle bir izlem ve tıbbi bir girişim olmaksızın 5 yıl içinde üriner sistem taş nüksü % 50'lere yükselebilir (1).

Şu ana kadar yapılan klasikleşmiş epidemiyolojik araştırmalara göre böbrek taşı olan hastaların % 25'inde aile hikayesi vardır. Üriner sistem taşları en sık 20-40 yaşları arasında görülür. Cinsiyetle etkileşimi açısından erkeklerde kadınlardan 3 kat fazla saptanmıştır. Kadın idrarında yüksek oranda bulunan sitrat, taş hastalığından koruyucu bir faktör olarak rol oynayabilir. Çocuklarda ise testosteron nedeniyle henüz karaciğerde endojen okzalat üretimi az olduğundan her iki cinste de eşit oranda görülmektedir (2).

Taş hastalığının etiyojisi konusunda yapılan araştırmalarda sıvı alımı ve beslenme alışkanlıkları ile bağlantılı olarak; belirli coğrafyalarda (özellikle sıcak iklimde) yaşayanlarda, sürekli terlemeyle sıvı kaybeden ve vücut hareketlerinin az olduğu mesleklerde çalışanlarda sık görüldüğü saptanmıştır. Ancak aynı risk faktörüne sahip kişilerde, benzer oranda taş hastalığının görülmemesi de taş hastalığının etiyojisinin hala bilinmeyenler içerdiğini göstermektedir.

Bugün için Dünya'da görülen tüm üriner sistem taşlarının içeriğine bakıldığında en sık rastlanılan taş, kalsiyum okzalat ve mikst (kalsiyum okzalat–kalsiyum fosfat) taşlarıdır. Yetişkin taşlarının %65-70'i kalsiyum–okzalat taşı olmakla birlikte mikst taşların da %80'inde kalsiyum okzalat bulunur. 2. sırayı magnezyum-amonyum-fosfat taşları almakta ve en az görülen ise ürik asit, sistin, ksantin ve matriks taşları olmaktadır (3).

Yapılan çalışmalarda idiyopatik kalsiyum okzalat taşlarının gelişiminde en önemli risk faktörünün hiperokzalüri olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde kalsiyum–okzalat kristallerinin ya da tek başına okzalat iyonlarının renal tübüler epitel hücrelerinde oluşturduğu hasarın üriner sistemde taş oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir. Bu hücre hasarına cevap, artmış hücre proliferasyonu ve konsantrasyonu ile birlikte yine artmış hücre ölümü şeklinde gelişmektedir. Yapılan

ilk çalışmalarda bu hücre ölümünün nekroz şeklinde geliştiği öne sürülmüşken, son yıllarda yapılan çalışmalar bunun basit bir hücre nekrozu şeklinde değil de programlanmış hücre ölümü şeklinde geliştiği gösterilmiştir (4).

Apoptozis kavramı ilk kez 1973'de Kerr tarafından tanımlanmış ve özellikle 1980'den sonra popüler olmaya başlamış ve hücre ölümüyle ilgili hemen hemen tüm tıp bilimlerinde araştırma konusu olmuştur. Bugün için apoptozise neden olan tetikleyici faktörler ve apoptozisi gösteren apoptotik belirteçler hakkında yoğun olarak çalışmalar sürmektedir (5).

Bölgemizde üriner sistem taş hastalığının oldukça yaygın görülmesi, özellikle kesitsel hasta taramalarında sekonder veya tersiyer üriner sistem taş hastalığına veya komplikasyonlarına rastlanması, bizlerin belkide nüksleri önleme yönünde bir adım sağlayacak araştırmaya yönlendirmiştir. Yapılan çalışmalarda, etiyolojik nedenler yönünden birçok faktör (hiperkalsüri, hiperokzalüri, hiperürükozüri, hipofosfatüri, hipomagnezüri...) araştırılmıştır. Literatür verileri ışığında ortaya çıkan gerçek, idiyopatik kalsiyum oksalat taşı oluşumunda en önemli faktörün hiperokzalüri olduğudur. Kristaller kendi başlarına hücre hasarı oluşturabilmelerine karşın bu etki mekanizması tam olarak açıklanamamış değildir.

Klinik ve deneysel çalışmalar oksalatın indüklediği hücre hasarında esas hedef hücrenin renal tübüler hücreler olduğunu göstermektedir. Oksalatla karşılaşan renal epitel hücrelerinde morfolojik ve fonksiyonel olarak; artmış hücresel proliferasyon ve konsantrasyon ile bunu izleyen hücre ölümü gösterilmiştir. Takip eden çalışmalarda bunun programlanmış hücre ölümü induksiyonu (apoptozis) şeklinde oluştuğu anlaşılmıştır.

Gerek primer taş hastalığının, gerekse nükslerin engellenmesi konusunda medikal tedavide kullanılan ideal bir ajan bugün için saptanmış değildir. Biz çalışmamızda hiperokzalürinin ve Ekstrakorporeal Shock Wave Litotripsi (ESWL)'nin indüklediği renal tübüler hücre hasarı sonucunda oluşan apoptozisin, antiinflamatuvar bir ajan olan oral indometazin ile ne etkileşimi konusunu araştırdık. Eğer varsa indometazin profilaksisi ile üriner sistem taş hastalığı ve ESWL'nin renal

tübüler sisteme verdiği hasarı önlemede veya en aza indirmede rolünü değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREK ANATOMİSİ

Böbrekler ekstrapéritoneal olup karın arka duvarına yaslanmış ve columna vertebralis'in iki tarafında, ekseriya 11. torakal vertebra ile 3. lumbal vertebra arasında bulunurlar. Karaciğer nedeniyle genellikle sağ böbrek, sol böbreğe nazaran biraz aşağıda bulunur. Ağırlıkları yaklaşık olarak erkekte 125 ile 170 gram, kadınlarda 115 ile 155 gramdır. Her böbrek yaklaşık 11.25 cm uzunluğunda 5 ile 7.5 cm eninde ve 2.5 cm'den daha kalın olup sol böbrek biraz daha ince ve uzundur. İki böbreğin kombine ağırlıkları vücudun 240'da biridir (6).

Boyutlar cinsiyete olduğu kadar genel vücut yapısına da bağlıdır. Daha ufak yapılı kişilerde böbrek boyutları daha da küçüktür. Sağ ve sol böbrek boyutları da farklılık gösterir. Sağda karaciğerin etkisi ile boyu daha kısa olabilir (7).

Sağ böbrek; altta kolon, üstte surrenal bezi, önde karaciğer ve hilum yakınlarında posteriora duodenum ve vena kava inferiorla komşuluk gösterir. Sol böbrek ; üstte surrenal bezi, ön-üstte mide, üst-dışta dalak, hilum bölgesinde pankreas kuyruğu, altta jejenum ve kolonla komşudur (6).

Renal pelvis 5-7 ml. kapasiteli konik bir yapıdır. Pelvis, 2-3 ana majör kalise, bunlar da papillalarda sonlanan 7-13 kalise ayrılır. Kalis boyunları infundibulum olarak adlandırılır. Böbreğe giren ana vasküler yapılarla birlikte renal pelvisin bulunduğu bölüm hilus olarak adlandırılır ve burada arkadan öne doğru

renal pelvis, renal arter ve renal ven bulunur. Renal sinüste bu yapıları değişik oranda yağ dokusu çevreler (6).

Böbreğin dışını örten fibröz kapsül sinüs içine dönerek papillaya kadar uzanır ve apse, hematom gibi olayların dışı ya da dıştaki olayların iç tarafa yayılmasını önlemek amacıyla bariyer oluşturur. Bu fibröz kapsülün dışında ise böbrek renal fasya (Gerota fasyası) ile sarılmıştır. Renal fasyanın ön ve arka iki yaprağı mevcut olup iki yaprak yan kenarda birleşir. Ön yaprak medialde, böbrek damarlarının ön yüzünden orta hatta yaklaşır ve aorta ile vena kava inferior'u saran dokuya karışır. Arka yaprak quadratus lumborum ve psoas majör fasyasının önünde içe doğru uzanır. Psoas fasyasının dış ve iç kenarları ile fascia prevertebralis ve discus intervertebralis'lere tutunur. Renal parankim, korteks ve medulla olmak üzere ikiye ayrılır. Açık renkli korteks, daha koyu renkli olan medulla, sagittal kesit yapılmış böbrekte çıplak gözle fark edilir. Medulla, renal piramid adı verilen multipl konik yapıda segmentler içerir. Her bir piramidin yuvarlak tepesi papilla adını alır ve minör kalislere açılır. Her bir piramidin tabanı, böbreğin dış kenarına paraleldir. Renal korteks, piramidlerin hem aralarını hem de periferal olarak renal sinüse kadar sarar. Korteksin piramidler arasındaki bölümü renal kolonu (Bertini) oluşturur. Damarlar parankime buradan girer ve çıkarlar (6,7).

Bir böbrek lobu, bir medullar piramid ve onu çevreleyen korteksten oluşur. Mikroskopik olarak, böbrek parankimi multipl tübüler yapılar içerir. Vasküler ve kapiller ağlar, üriner filtrat içeren değişik tübüller ve aralarına girmiş sınırlı interstisyel bağ dokusu böbrek parankimini oluşturur. Renal kortekste tübüli sıraları arasında yuvarlak glomerüller tipik olarak dağılmıştır (6,7).

2.1.1. Arter Sistemi: Ana arter ve venin varyasyonları oldukça sık olup % 25-40 arasındadır. En çok görülen varyasyon, çok sayıda renal arter olmasıdır. Varyasyonların çokluğu nedeniyle renal vasküler yapıda kesin bir standartı saptamak zordur. %70 oranında aortadan tek sağ ve sol renal arter olarak çıkar ve sağın çıkışı biraz daha yukardadır. Böbreğe ulaşmadan sağ renal arter inferior surrenal, küçük perinefritik, kapsüller ve proksimal üreteral dallar verir. Aksesuar

sağ renal arter olasılığı %30'dur. Bunlar ana arterin alt yada üstünde ve ona paralel uzanarak hiluma girerler. Ancak bazı aksesuar arterler alt yada daha sık olarak üst kutba girebilir (6,7).

Ana renal arter, tipik olarak 4 ya da daha fazla segmental (sıklıkla 5 dal) damarlara ayrılır. Bunlar; apikal, ön-üst, ön-arka, alt ve arka segmentlerdir. İlk ve en sabit segmental bölünme posterior daldır. Genellikle ana renal arterden renal hilus'a girmeden çıkar ve pelvis renalisin arkasından geçerek böbreğin büyük posterior segmentini besler. Diğer ön bölünmeler ana renal arterin hilusa giren tipik dallarıdır. Segmenter arterler arasında anastomoz yoktur. Segmenter arterler her piramid için lobar arter olarak devam eder ve 2-3 interlober artere ayrılıp piramidlerin arasında kortekse kadar uzanırlar. Kortikomedüller bölgede interlober arterler piramid tabanına paralel seyretmek üzere dönerek arkuat arter adını alırlar (6,7).

Arkuat arterlerden birçok interlobüler arterler çıkar. İnterlobüler arterlerin de birbiriyle anastomozu yoktur ve kortekse dik olarak uzanırlar ve birkısmı fibröz kapsülü delerek adrenal, gonodal ve frenik damarların yaptığı kapsüler pleksusa katılırlar. İnterlobüler arterlerin ana dalları afferent glomerüler arteriolü oluşturur. Glomerüler yumaktan çıkan efferent arteriol, peritübüler kapiller ağ yaparak proximal ve distal tübülkontortiyi sarar. Bu kapiller pleksus venöz kapillerle birleşerek interlobüler venlere dökülür (6,7).

2.1.2. Ven Sistemi: Postglomerular kapillerler sonunda interlobüler venlere drene olurlar ve sırasıyla arkuat venler, interlober venler ve segmental venleri oluşturduktan sonra segmenter venler birleşerek renal veni oluşturur. Arter sisteminin aksine renal parankimal venler arasında anastomoz sıktır. Sağ renal ven kısa olup doğrudan vena kava inferiora açılır. Kol sayısı azdır ve varsa yalnız aberan gonodal veni alır. Uzun olan sol renal vene; inferior frenik, adrenal ve gonodal venler açılır. Sol renal ven; lomber venler, hemiazigoz sistemi ve küçük paravertebral venlerle birleşerek sirkumaortik pleksusu oluşturur (6,7)

2.1.3. Lenfatik Sistemi: Böbreğin zengin lenfatik drenajı sinüsten çıkan kan damarlarını izler. Böbrek ve çevresinde üç lenfatik sistem yer alır. Böbrek dokusundan kaynaklanan ana lenfatik pleksus renal tübüliler arasında seyrederek ve 4-5 adet geniş kanalla hiluma gelir, renal veni izleyerek lenfatik turunkusu oluşturur sonra da sol tarafta lateral aortik nodüllere açılır. Subkapsüler pleksus kapsül altı dokuları drene ederek hilumda diğer pleksusla birleşir. Perinefritik pleksus ise subkapsüler pleksusla birleşerek ya da bağımsız olarak lateral aortik nodüllere açılır (6,7).

Lateral aortik nodüller sol tarafta; aortanın anterior ve posteriorunda, inferior mezenterik arter seviyesinin altında yer alır. Bazı lenfatik kanallar sol böbrekten direk supradiyafragmatik ve retrokrural nodlara drene olabilir. Ancak sol tarafta interaortokaval nodüllere açılım oldukça nadirdir. Sağ böbrekteki lenfatik turunkus ise, interaortokaval ve sağ parakaval lenf nodlarına dökülür. Bu nodlar inferior vena kava'nın anterior ve posteriorundadır (6,7).

2.1.4. Glomerüllerin ve toplayıcı kanalların mikroskopik anatomisi:

Böbreklerin fonksiyon yapan en küçük ünitesi olan nefronlar bir böbrekte ortalama 1.5 milyon ve toplam 3 milyon kadardır. Nefron, 0.2 mm çaplı renal korpüskül (Malpighi cismi) ile başlar. Bu cisim, tek tabaka epitelden yapılmış Bowman kapsülüne invajine olmuş glomerül yumağından oluşur. Korpüsküle afferent arteriolün girip efferent arteriolün çıktığı kutuba vasküler kutup, Bowman kapsülünün proksimal tübülüyle birleştiği boyna da üriner kutup denir. (6,7)

Böbrek toplayıcı sistemin mikroskopik olarak başlangıcı renal kortekste Bowman kapsülü ve glomerüldür. Glomerüler kapiller ağ ve Bowman kapsülü, birlikte renal korpüskülü (Malpighi cismi) oluşturur. Glomerüler kapiller podosit adı verilen, damarlar içinde uzantılar veren (foot proses) özel epitel hücreleriyle örtülüdür. Kapiller endotelinde podosit, foot proses, pedisel adını alır ve kandan ilk filtratın oluşmasında selektif filtrasyona yardım eder. Sıvı, Bowman kapsülünden proksimal konkorti tübülüye doğru akar. Proksimal tübülü, yoğun mikrovillus şeklinde (Brush border) karakteristik kalın, kübik epitel ile örtülüdür. Bu brush

border, geniş bir yüzey oluşturarak, glomerülden filtre edilen sıvının çoğunun yeniden emilmesini sağlar. Proksimal konkorti tübülü, önce kalın düz ve sonrada incelen Henle loop'unun tübülisi olarak medullaya devam eder. Henle Loop'u, jukstameduller glomerülden başlayarak renal medullanın derinliklerine kadar değişen boylarda, kıvrılmadan, keskin dönüşler yapmadan uzanır. Henle kulpunun çıkan kolu, önce kalınlaşır ve sonra distal konkorti tübülü olur, tekrar kaynaklandığı glomerulus ve proksimal tübülüye yapışır. Üriner filtrat en son kolektör tübülüye gelir, kolektör tübülü tekrar renal medullaya içine yönelerek, medullar piramidin apeksine, renal papillaya açılır (7).

2.2. BÖBREK FİZYOLOJİSİ

2.2.1. Böbreğin idrar oluşturma mekanizması: Böbreğin iki büyük görevi vardır: ilk olarak vücutta metabolizma artıklarının temizlenmesi ve ikincisi, vücut sıvılarındaki maddelerin çoğunun konsantrasyonunu kontrol edilmesidir (8).

İki böbrekte yaklaşık 2.400.000 nefron vardır ve her nefron kendi başına idrar yapma yeteneğine sahiptir. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarını açıklamak için bütün böbreği açıklamak yerine tek bir nefronun fonksiyonunu incelemek yeterli olacaktır. Bir nefron temel olarak, sıvının filtre edildiği glomerulus ile filtre edilen sıvının böbrek pelvisine akarken idrar niteliğini kazandığı uzun bir tübülüstan oluşmuştur (8).

Kan afferent arteriyolle glomerüle girer ve efferent arteriyolle ondan ayrılır. Glomerül 50 kadar paralel dala ayrılıp anastomozlar yapan kapillerden oluşmuştur. Epitel hücreleri ile örtülü kapiller yumak Bowman kapsülü içinde yer alır. Glomerüldeki kan basıncı ve onkotik basınçların kümülatif etkisi sonucu, Bowman kapsülü içine sıvının süzülmesi sağlanır. Sıvı buradan da kortekste glomerulusların yanında yer alan proksimal tübülüslara akar. Proksimal tübülüslardan sıvı, böbrek kitlesi içine bazen böbrek medullası dibine kadar uzanan Henle kıvrımına geçer. Her bir kıvrım inen kol ve çıkan kol olmak üzere iki kısımdan oluşur. İnen ve çıkan kolun alt uçunda çeper çok ince olduğundan Henle kıvrımının ince segmenti adını almaktadır. Kıvrımın çıkan kolu korteks doğrultusunda yükselirken tekrar tübüler sistemin öteki bölümleri gibi kalınlaşır. Henle kıvrımının bu bölümüne çıkan kolun kalın segmenti denmektedir (8).

Sıvı Henle kıvrımından geçtikten sonra, proksimal tübül gibi böbrek korteksinde yer alan distal tübüle girer. Korteks düzeyinde sekiz kadar distal tübül birleşerek toplayıcı tübülü oluştururlar. Bu tübülün ucu dönerek, tekrar korteksten medullaya doğru aşağıya inip orada toplayıcı kanala dönüşür. Toplayıcı kanallar medullanın derinliklerine doğru, Henle kıvrımına paralel uzanırken birbirleriyle birleşerek genişlerler. En alt kısımda geniş toplayıcı kanal böbrek papillasının ucundan böbrek pelvisine açılır. Bu papillalar, medullanın böbrek kaliksleri içine doğru yaptıkları çıkıntılardan ibarettir. Böbrek pelvisinin girintileri bu kaliksleri oluşturur. Her bir böbrekte bulunan 250 kadar çok geniş toplayıcı kanalın her biri yaklaşık 4000 kadar nefrondan gelen idrarı iletir. Glomerüler filtrat tübüllerden akarken suyun % 99'u ve içindeki maddelerin değişen miktarları damar sistemine reabsorbe olur ve bazı maddelerin konsantrasyonu medulla osmotik basınçla değişir. Bazı maddeler de tübülüslerara sekresyona uğrar. Tübülüslerden gelen su ve içindeki erimiş olan maddeler de idrarı oluşturur (8).

2.2.2. Renal tübüler hücre fonksiyonları: Tübüler absorpsiyon ve reabsorpsiyon temelde iki mekanizma ile yürütülür: Aktif transport ve pasif transport. Tübülleri örten epitel tabakasının lümeneye bakan yüzeyi içerdiği binlerce villus sayesinde reabsorpsiyonu kolaylaştıran adeta fırçası bir yüzey oluşturur. Tübüllerden ATP (adenozin tri fosfat) kullanarak reabsorbe olan başlıca maddeler; Na (sodyum), K (potasyum), Cl (klor), Ca (kalsiyum), Fe (demir), H (hidrojen), HCO₃ (bikarbonat), ürat ve fosfat iyonları ile glukoz ve aminoasitlerdir. Tübülüslerden aktif transport ile sekrete edilen maddeler ise; H⁺, K⁺ ve üratdır (2,8).

Pasif transportta ise herhangi bir enerji kullanılmaksızın tamamen konsantrasyon farkı ile iyonlar yer değiştirir. Su osmotik basınçla reabsorbe edilirken lümen içerisinde üre konsantrasyonu artar ve tübülüslerden interstisyuma üre diffüzyonu oluşur (2,8).

2.2.3 Tübüli segmentlerinin absorpsiyon yetenekleri:

2.2.3.1 Proksimal Tubul: Proksimal tubul hücreleri içerdikleri çok sayıda mitokondrilerle, çok hızlı aktif transport sağlayacak şekilde donanmışlardır. Tüm tubul sistemi içindeki reabsorpsiyon ve sekresyonun %65'i proksimal tübüllerde gerçekleşir. Ayrıca zengin bir interselüler labirent sistemi ve bazal kanallar yardımıyla interstisyel sıvı tarafı da geniş bir membran yüzeyi kazanmıştır. Proksimal tubul epitelinin bir diğer özelliği de hücreler arası bağlantının çok sıkı olmasıdır ki bu özellik su ve birçok küçük molekülün kolayca reabsorpsiyonunu sağlar (8).

2.2.3.2 Henle Kulpu: Bu kısımda epitel çok ince olup hücreler çok az mitokondri içerdiklerinden metabolik aktivite minimaldir. Bu ince segmentin inen kolu suya çok geçirgen olup Na^+ ve diğer iyonlara orta derecede geçirgenlik gösterir. İnce segmentin çıkan kolu ise suya daha az geçirgen olup üreye çok geçirgendir. Çıkan kolun kalın kısmında ise epitel oldukça kalınlaşır ve afferent ve efferent arterioller arasından yukarı doğru yükselerek jukstoglomerüler kompleks adı verilen oluşumu yapar. Bu yapı nefron fonksiyonunun regülasyonunda çok önemli roller oynar. Henle kulpunun bu kısmında epitel proksimal tübülüs epiteline benzemekle birlikte bazal kanalların sayısı daha az, fırça kenarı rudimenter olup hücreler arası bağlantılar daha sıklıdır. Bu kısımda esasen Na, K ve Cl iyonlarının aktif transportu gerçekleşirken su ve üreye geçirgenlik hemen hemen hiç yoktur. Sonuçta bu bölümde tübülüs sıvısı çok seyrelmiş olmakla birlikte üre konsantrasyonu yüksektir (8)

2.2.3.3 Distal Tübülüs: Distal tübülün iki önemli fonksiyonel bölümü vardır: sulandırıcı segment ve kortikal toplayıcı tübül. Sulandırıcı segmentin Henle kulpunun çıkan kalın koluyla aynı morfoljik ve karakteristik özellikleri taşır. Kortikal toplayıcı tübüllerde ise sulandırıcı segment gibi üre hemen hiç geçmez ve böylelikle idrarla atılacak ürenin hepsi kollektör kanallara geçer. Bu kısmın en büyük özelliği aldesteronu bağımlı Na^+ reabsorpsiyonu ve K^+ sekresyonunun

gerçekleştirmesidir. Ayrıca bir diğer önemli özelliği de ADH varlığında suya geçirgen olmalarıdır. Bir başka deyişle idrarın ne kadar sulandırılacağını bu bölüm belirler (8).

2.2.3.4 Toplayıcı Kanallar: Buradaki epitel hücreleri kübik şekilde, yüzeyleri düzgün ve az sayıda mitokondri içerirler. Bu bölgede yine ADH bağımlı su reabsorbsiyonu ile birlikte az miktarda üre reabsorbsiyonu da gerçekleşir. Bu bölgenin ikinci büyük özelliği de çok yüksek bir hidrojen iyon konsantrasyon farkına rağmen lümene aktif olarak hidrojen iyonu sekresyonunun yapılabilmesidir. Bu da vücut asit-baz dengesinin kontrolünde çok önemli rol oynar (8).

2.3.TÜBÜLİLERİN FARKLI SEGMENTLERİNDEN SU VE İYONLARIN REABSORBSİYON VE SEKRESYONU

2.3.1 Suyun Tübülilerdeki Döngüsü: Su transportu tamamen osmotik difüzyonla olur. Reabsorbsiyonun %60'ı proksimal tübülüslerden, %15'i Henle kıvrımlarından, %10'u distal tübüllerden, %9'u toplayıcı kanallardan olur. Bu oranlardan anlaşılacağı üzere tübülü lümenindeki sıvı hacim giderek azalır ve glomerüler filtrat içerisindeki suyun sadece %1'i idrara geçer (2,8).

2.3.2 Sodyum: Glomerüler filtrat içerisindeki Na^+ 'un %65'i proksimal tübülüslerden, %25'i Henle kıvrımlarından, %5'i distal tübüllerden, %1'i kollektör kanallardan reabsorbe edilirken sadece %0,7'lik kısmı idrarla atılır. Na^+ reabsorbsiyonu elektrokimyasal potansiyel gradiyentlerinin etkisi altında aktif transportla olur (8).

2.3.3 Potasyum: Filtre edilen K^+ miktarının yaklaşık olarak % 70'i proksimal kıvrımlı ve proksimal düz segmentler tarafından geri emilir. Proksimal tübülde ve Henle kulpunda K^+ reabsorbsiyonu bazolateral membranda bir Na-K-ATPaz mekanizmasıyla olurken, distal tübüller ve kollektör kanallardan sekrete edilir. Sekresyonda negatif intratübüler potansiyel ile birlikte mineralokortikoidlerin Na-K ATPaz uyarısı rol oynar (2,8).

2.3.4 Klor: Glomerüler filtrattaki Cl^- 'un %99'u reabsorbsiyona uğrar. Bunun da az bir kısmı proksimal tübüllerde olurken büyük çoğunluğu distal tübüllerden olur. Proksimal tübüllerden geri emilim bu bölgeden suyun aşırı emilimi ve sodyumun aktif olarak geri emilimi sonucu oluşan peritübüler sıvıdaki aşırı pozitif

iyon yükünü azaltmak için olurken distal tübüllerden olan reabsorbsiyon aktif transport ile olur (2,8).

2.3.5 Kalsiyum: Filtre edilen Ca^{+2} 'un yaklaşık %65'i proksimal kıvrımlı tübüllerden, %25'i çıkan kalın koldan,%8'i distal kıvrımlı tübülden ve çok az kısmı toplayıcı tübülden reabsorbe edilir. Ca^{+2} reabsorbsiyonunun pasif güçleri elektriksel ve kimyasal gradiyent farklarıdır. Proksimal tübüllerden Ca^{+2} reabsorbsiyonu PTH (Parathormon), cAMP, asetozolamid, dıştan Na^{+} yüklenmesi ve fosfat kaybıyla inhibe olur. Henle kulpu, distal tübül ve kollektör kanallardaki Ca^{+2} reabsorbsiyonu PTH ile uyarılır. Proksimal tübülünün son ve distal tübülünün ilk bölümü arasındaki Ca^{+2} reabsorbsiyonunu uyaran diğer faktörler; hipokalsemi, metabolik alkalozda tübüller HCO_3^{-} artımı, D vitamini ve fosfat yüklenmesidir. Buna karşılık hiperkalsemi ve fosfat kaybında reabsorbsiyon inhibe olur (2,8).

2.3.6 Fosfat: Glomerüler filtrata geçen fosfatın %80-97'si reabsorbsiyona uğrar. Bunun çok büyük kısmı proksimal tübüllerden olur ki PTH bu reabsorbsiyonu inhibe eder. PTH'm bu etkisi nefrojenik cAMP ekskresyonunun artımıyla birliktedir (8).

2.3.7. Tübülüslerdeki $H^{+} - HCO_3^{-}$ Döngüsü: Hidrojen iyonları; proksimal tübül, distal tübül ve kollektör kanallardan aktif transport ile sekrete edilir. Bu, vücut asit-baz dengesinin korunmasında temel taşlardan birisidir. HCO_3^{-} ise epitel tarafından salgılanan H^{+} ile birleşerek karbonik asiti (H_2CO_3) oluşturur. Oluşan H_2CO_3 , su ve CO_2 (karbondioksit)'e ayrıştıktan sonra lipitlerde kolayca eriyen CO_2 tübülüs membranından hızla diffüzyona uğrayarak peritübüler kana geçer. Eğer tübülüs lümeninde hidrojen iyonundan daha fazla HCO_3^{-} varsa bu fazlalık idrarla çıkartılır. Çünkü tübül hücrelerinin bu iyonlara geçirgenliği son derece azdır (8).

2.4 ORGANİK ERİYİKLER VE VÜCUT İÇİN BESLENME DEĞERİ OLAN MADDELERİN REABSORBSİYONU:

Glomerüler filtratta vücut beslenmesinde önemli beş madde bulunur: Glikoz, proteinler, amino asitler, asetoasetat iyonları ve vitaminlerdir. Normalde bu maddelerin tamamı yada tama yakını böbreğin proksimal tübüllerinden aktif transportla reabsorbe edilirler. Böylece Henle kıvrımına giren tübüler sıvıda bunların hiç birisi bulunmaz (8).

Protein molekülleri herhangi transport mekanizmasıyla taşınmayacak kadar büyük olduklarından, protein proksimal tübül epitelinin fırça kenarından pinositozla absorbe edilir. Pinositoz sırasında protein membrana bağlanır ve membranın bu bölümü içeriye doğru bir girinti oluşturur. Hücre içinde sindirilen proteinlerin amino asitleri hücrenin tabanı ve yan yüzlerinden interstisyel sıvıya kolaylaştırılmış difüzyonla absorbe edilirler. Protein katabolizmasının son ürünü olan üre glomerüllerden serbestçe filtre edilir. Proksimal tübülüslerde aşırı su Emilimi ile birlikte lümeninde artan üre yükü reabsorbsiyona neden olur. Ürenin yaklaşık %30-40'ı proksimal tübüllerden reabsorbe edilir. Üre reabsorbsiyon hızı tübüler sıvının akım hızıyla ters orantılıdır (8).

Ürik asit purin metabolizmasının son ürünüdür. Alınan ürik asitin 2/3'ü böbrekler yoluyla atılırken geri kalan kısmı bakteriyel enzimlerle parçalanarak barsaklarla atılır. Ürik asit sekresyonu proksimal tübülü organik anyon ekskresyon mekanizmasıyla yapılır (2,8).

2.5 ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI ETİYOLOJİSİ:

Üriner sistem taş hastalığı, üriner enfeksiyonlar ve prostat patolojilerinden sonra üriner sistemi en sık etkileyen üçüncü patolojidir (1).

Bugün için taşın kimyasal yapısı ile ilgili yeterli bilgiler sağlanmakla birlikte üriner sistem taş hastalığının etiyolojisi tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. İdrar yolu taş hastalığı cerrahi tedavisindeki gelişmeler etyolojik araştırmaların önüne geçmiştir. Taş hastalığı tek bir nedene bağlı olmayıp kompleks, birbiriyle ilişkili birçok faktörün bir araya getirdiği olaylar dizisidir. Üriner sistem taş hastalığı etiopatogenezinde başlıca öne sürülen teoriler şunlardır (1).

2.5.1 Süpersatürasyon – Kristalizasyon Teorisi:

Taş oluşumunda esas olay süpersatürasyondur. Kristalizasyonun başlaması için gerekli doygunluk seviyesinde, termodinamik çözünürlükten (thermodynamic solubility product- K_{sp}) bahsedilir. Bu değer sabittir ve katı-sıvı evrelerin dengede olduğu ortamda saf kimyasal elemanların konsantrasyonlarına eşittir. Eğer idrardaki kalsiyum ve oksalat konsantrasyonları sudaki termodinamik çözünürlük düzeyini aşarsa, kalsiyum oksalat kristalleri çökebilir. Bununla birlikte idrarın içerisindeki inhibitörler ve diğer moleküller sayesinde kalsiyum oksalat solüsyon içerisindekinden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunabilir. Bu durumdaki idrara metastabl denir. Kalsiyum oksalat konsantrasyon miktarı daha fazla artarsa, solüsyon olarak kalamayacak bir seviyeye ulaşmış olur. Bu konsantrasyonda kalsiyum oksalat kristali idrarda oluşur (3).

2.5.2 İnhibitörler:

İdrarda kristalizasyonu önleyen bazı inhibitör maddeler vardır. Kristallerin gelişim noktalarına yapışarak kristalin toplanmasını ve büyümesini önlerler. Bu maddeler düşük moleküllü peptidler, yüksek moleküllü glikoproteinler, sülfidril bağı içeren üromukoidler, alanin, sitrat, ve üre gibi organik maddelerle, fosfat, pirofosfatlar, magnezyum ve çinko gibi inorganik maddelerdir. Diğer önemli bir inhibitör; üropontindir. Bu human osteopontine aspartik asit eklenmesiyle oluşur. Deneysel çalışmalarda Ca-okzalat-monohidrat matriksinde bulunarak agregasyonu önleyici rol oynar. Alfa-1 antitripsin ise yine bu matriks içinde bulunur ve kan elemanlarının matrikse yapışmasını engeller (3).

2.5.3 Matriks -Nükleasyon ve Agregasyon- Epitaksi

Matriks, idrardaki proteinlerin bir ürünü olup hekzan ve hekzanaminleri içerir. Proksimal tüp hücrelerinde yapılan matriks, bir yandan kristalizasyon ve agregasyonu engellerken, diğer taraftan taş yapısının %2-10'unu oluşturur (9).

Nükleasyon denilen olay; erken süpersatürasyon döneminde oluşan ve ilerde taş oluşumu için bir nevi şablon görevi gören yapıların oluşmasıdır. Epitelyal hücreler, hücre artıkları, eritrositler, α -1 ve α -2 globulinler ve diğer kristal partikülleri bu nükleasyonu oluşturan öğelerdir (10).

Epitaksis; kristalizasyonun başlamasını takiben kristalizasyon yapan maddenin satürasyonunun azalması ve buna bağlı başka bir maddenin gelip ilk kristalin yüzeyine yapışması olayıdır. Bunun en güzel örneği, ürik asit kristalleri üzerine kalsiyum ve okzalatın yapışmasıdır (11).

Taş hastalığının etiyopatogenezinde öne sürülen bu teorilerden ortaya çıkan sonuç; idrar akımında durgunlaşma, matriks/nükleus adı verilen taş öncüllerinin

bulunması idrarda aşırı doygunluğa ulaşıp kristalize olan maddelerin martriks/nükleus nüvelerine yapışması ve ortamda bunu engelleyen inhibitör maddelerin yeterli düzeyde olmaması durumunda taş oluşmaktadır (9).

2.6. TAŞ HASTALIĞINDA RİSK FAKTÖRLERİ

Üriner sistem taş hastalığının gelişiminde yukarıda bahsedilen etiyolojik faktörlerle bağlantılı olarak birtakım risk faktörleri sözkonusudur. Bunların başlıcaları;

- 1- Hiperkalsiüri
- 2- **Hiperokzalüri**
- 3- Hiperürikozüri
- 4- Hipositratüri
- 5- Hipomagnezüri
- 6- Hiperfosfatüri (12).

Üriner sistem taşlarının içeriğine bakıldığında en sık görülen taş Ca-okzalat taşları olup ve idiyopatik Ca-okzalat taşları için en önemli risk faktörünün de hiperokzalüri olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu konuda daha önce yapılan çalışmalarda taş hastalığının patofizyolojisini anlamak için invivo model olarak ratlar ve tavşanlar kullanılmıştır. Khan ve ark. (12) yaptıkları deneysel çalışmada tavşanların içme sularını %0.25, %0.50 ve %0.75'lik etilen glikol içecek şekilde hazırladıklarında, normal distile su ile beslenen kontrol grubuna göre üriner okzalat içeriğinin sırasıyla %62, %105 ve %206 oranında artmış olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada kristalüri ve renal papillalarda oluşan nefrolitiazis ile hiperokzalürik diyet arasında pozitif korelasyon bildirmişlerdir. Daha sonra yapılan birçok çalışmada etilen glikol içeren diyetle beslenen hayvanlarda değişik oranlarda hiperokzalüri olduğu gösterilmiştir (13,14).

2.6.1 Okzalal Metabolizması:

Metabolizma içerisindeki okzalalın %10-15'i diyetle alınırken geri kalan %85-90'ı endojen kaynaklı okzalaldır. Normal diyetle alınan okzalalın sadece %10-15'i incebarsaklardan emilirken geri kalanı kolonda bakteriyel çözünmeye uğrayarak dışkıyla atılır. Barsak lümeninde Ca'un varlığı emilen okzalal miktarını etkileyen önemli bir faktördür. Barsaktan emilen okzalal oldukça çözünür olup tamamı böbreklerden atılır. İdrarla günlük atılan okzalal miktarı 40 mg olup bu değerin üzeri hiperokzalüri olarak kabul edilir. Hiperokzalüri 3 nedene bağlı ortaya çıkar.

- 1- Artmış okzalal üretimi: Pirimer hiperokzalüri ve artmış karaciğer dönüşümü.
- 2- Artmış okzalal absorpsiyonu.
- 3- İdiyopatik hiperokzalüri (15).

2.6.1.1 Pirimer Hiperokzalüri:

Pirimer hiperokzalürinin tanımlanan başlıca 2 tipi vardır.

Tip 1: Otozomal resesif geçişli olup karaciğerde alanin-gliksolat aminotransferaz enzimidaki defekte bağlı aşırı okzalal üretimi vardır. Prenatal tanısı, perkütan yolla fetal karaciğer biyopsisi ile veya koryonik villusların DNA analizi ile erken tanı konabilir, aksi halde fatal seyrederek ve genelde 20 yaş altında hastalar yaşamlarını kaybederler.

Tip 2: D gliserat dehidrogenaz ve gliokzalal redüktaz enzimlerindeki defekte bağlı üriner Ca ve okzalal atılımında artış vardır. Oldukça nadir olup literatürde 21 vaka bildirilmiştir (11).

Her iki tiptede erken çocukluk çağında nefrokalsinozis, tubulointerstisyel nefropati ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) ortaya çıkar. Tedavisinde yüksek doz (200-400 mg) piridoksin verilerek üriner okzalal atılımı ve karaciğer üretimi azaltılabilir. Oral sitrat, tiazidler, nötral fosfatlar ve Magnezyum (Mg)-glukonat ile

hiperoksalüri kısıtlı düzeyde önlenebilir. Bu hastalarda karaciğer transplantasyonu deneme aşamasındadır (9,11).

2.6.1.2 Artmış Hepatik Dönüşüm:

En sık 3 durumda görülür:

- 1-Piridoksin eksikliği.
- 2-Etilen glikol zehirlenmesi.
- 3-Metoksifluran anestezisi

Piridoksin (Vitamin B6), gliokzalatın glisine transaminasyonunda rol oynayan bir koenzim olup eksikliği durumunda aşırı biriken gliokzalat, okzalata dönüşmektedir. Piridoksin eksikliğinin rat ve kedilerde hiperokzalüri ve okzalat taşlarına neden olduğu gösterilmiştir (12).

Piridoksin eksikliği sadece hiperokzalüriye neden olmayıp ayrıca üriner kalsiyum atılımını da artırmaktadır. Nörominidaz ve diğer lizozomal enzimlerin aktivitesini artırmaktadır. Nörominidaz enzimi glikozaminoglikan (GAG)'ların önemli bir üyesi olan sialik asiti yıkmak suretiyle üriner sitrat düzeyinin azalmasına neden olur. Sitrat, kalsiyum okzalat kristalizasyonunu inhibe eden en önemli ajanlardan biridir (16).

Artmış hepatic dönüşüm nedeni diğer iki faktör nadir görülmektedir. Motorlu araçlarda sıvıların donmasını engellemek amaçlı kullanılan antifrizin yanlışlıkla alımında karaciğerde yüksek oranda okzalata dönüşmektedir. Yine bir inhalasyon anestezisi olan metoksifluranın uzun süre verilmesi durumunda karaciğerde okzalata yıkılıp hiperokzalüriye neden olabilmektedir (12).

2.6.1.3 Enterik Hiperokzalüri:

Malabsorbsiyon, kısa barsak sendromu, inflamatuvar barsak hastalıkları ya da jejunoileal by-pas durumlarında kolon içeriğinde emilmeyen yağ asitlerinin artar. Bu durumda hem barsak permabilitesini artması hem de, yağ asitlerinin enterik

Ca⁺⁺ ile şelat oluşturması sonucunda serbest kalan aşırı okzalat emiliminde artışa neden olur (9).

2.6.1.4 Hafif Metabolik Hiperokzalüri:

Bir çok çalışma idiyopatik kalsiyum okzalat taşlarının patogeneğinde, hafif hiperokzalürinin en az hiperkalsiüri kadar önemli olduğunu bildirmiştir. Kalsiyum taşlı hastaların %0.3-50'sinde üriner okzalat atılımı artmıştır. Eritrosit anomalisi olan hastaların %50'sinden azında hafif metabolik hiperokzalürisi saptanması üzerine; okzalatın membrandan değişmiş transportu (okzalat olmadan hiperokzalüri olması) idiyopatik kalsiyum okzalat taşı etiyolojisinde görülen en sık defekt olabileceği öne sürülmüştür. Hafif metabolik hiperokzalürisi olan hastalarda Piridoksinin, okzalat ekskresyonunu %50 azalttığı bilinmektedir (3).

2.7 HİPEROKZALÜRİNİN OLUŞTURDUĞU RENAL HASAR

Hiperokzalürinin indüklediği kalsiyum-okzalat taşı gelişiminde, okzalat iyonlarının ya da kalsiyum-okzalat kristallerinin renal epitelyal hücrelerde oluşturduğu hasar kritik rol oynamaktadır (17).

Daha önce yapılan çalışmalarda kalsiyum-okzalat kristallerinin esas hedef hücrelerinin renal tübüler hücreler olduğu gösterilmiştir. Okzalat iyonlarının ve takibinde kalsiyum-okzalat kristallerinin renal tübüllerde ortaya çıkardığı bu hasar; değişik derecelerde morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler, hücresel proliferasyon ve konsantrasyon artışı ile bunu izleyen hücre ölümü şeklinde olmaktadır. Başlangıçta bu konuda yapılan çalışmalarda bu hücre ölümü nekroz şeklinde tanımlanırken son yıllarda yapılan çalışmalarda bunun klasik nekroz değil, programlanmış hücre ölümü, yani apoptozis ile olduğunu göstermiştir (18).

2.8 APOPTOZİS

Apopitozis; eski Yunanca apo (ayrı) ve ptosis (düşmek) kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuş ve mitolojide "sonbaharda yaprakların düşerek ağacı terketmesi" anlamında kullanılmış bir sözcüktür. Mitolojideki anlamına uyan bir şekilde, hücrelerin adeta kuruyarak vücudu terketmesi ve arkadan gelen yeni hücrelere yer açmasıyla gerçekleşen hücre ölüm tipine "apoptozis" denmiştir. İlk kez 1973 yılında Kerr ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Takibinde 1980 yılında Wyllie ve arkadaşları tarafından glukokortikoidlerle karşılaşan timositlerde yapılan çalışmalar, bu anlamda yapılacak çalışmalara öncülük etmiştir. Kansere ilişkisi saptandıktan sonra daha büyük önem kazanmıştır (19).

İlk tanımlanmasından itibaren kısaca programlanmış hücre ölümü şeklinde anlatılmasına rağmen son yıllarda yapılan araştırmalar programlanmış hücre ölümünün iki şeklinin olduğunu ortaya koymuştur.

1 - Apoptotik programlanmış hücre ölümü: Apoptozisin tüm morfolojik özelliklerini gösterir. En klasik örneği yenidoğanda görülen timus involüsyonudur.

2 - Nonapoptotik programlanmış hücre ölümü: Aynı şekilde programlanmış bir olay söz konusu olmasına rağmen apoptoziste izlenen klasik morfolojik değişiklikler izlenmez. Bunun da en klasik örneği, fetal hayatta varolan parmak arası perdelere ortadan kaybolmasıdır. Ancak her iki tipin de ortak özelliği; ölüm öncesi novo gen ekspresyonununun gerekmesidir (19).

2.8.1 Apoptozisin Evreleri ve Nekrozdan Farkları

Hücre ölümünde önemli bir başka yol da nekrozdur. Ancak nekrozla apoptozis birbirinden oldukça farklı hücre ölüm tipleridir. Apoptozis için öncelikle novo gen ekspresyonu ve enerji gereklidir, bunun sonucunda Deoksiribonükleik asiti (DNA) parçalayan endonükleazlar sentezlenmektedir. Ayrıca apoptozis bu şekilde sinyale cevap verecek olgunlukta hücrelerde ortaya çıkar. Nekrozda ise hücrenin bu şekilde bir diferansiyasyona erişmiş olması gerekmez.

Apoptozisin evreleri şunlardır;

- 1- Hücrenin hacim kaybı: Hücre hacmi yaklaşık %30 azalır. Bu olaya H^+ ve Na^+ iyonlarını karşılıklı değiştiren bir pompanın bloke olmasının neden olduğu sanılmaktadır. Nekrozda ise tam tersine hacim artışı vardır.
- 2- Kromatin kondansasyonu: Çekirdekte stoplazmaya paralel bir kondansasyon gelişir. Bu sırada kromatin ağı genellikle nükleer membrana yapışık, sıkı granüler yapılar oluşturmaya başlar. Nükleoluslar büyür ve kromatin ağları kabalaşır. Nekrozda ise bu piknoz gelişirse de kromatin ağı uniform bir kondansasyon gösterir.
- 3- Stoplazmik değişimler: Apoptozis sırasında stoplazmada hacim kaybının yanı sıra mikrovilluslar da oluşmaya başlar. Epiteyal karakterli hücrelerde bu devrede desmozomlar açılır ve stoplazmada vakuoller belirmeye başlar. Yine de son evreye kadar stoplazmik organeller sağlamdır. Bunun da nedeni apoptozisin enerji gerektiren bir durum olmasıdır. Nekrozda ise ilk darbeyi alanlar organeller olur ve kısa sürede ortadan kaybolurlar.
- 4- Çekirdek parçalanması: Çekirdek parçalanır ve DNA içeriği stoplazmaya dağıldıktan sonra endonükleazlarca kırılmaya başlar. Nekrozda ise çekirdek adeta eriyerek hayalet haline gelir (karyolizis).
- 5- Apoptotik yapıların oluşumu: Bu evrede stoplazmik zarla çevrili ve içinde organeller, çekirdek parçaları ve vakuoller bulunabilen apoptotik yapılar oluşur.
- 6- Fagositoz: Bu evrede apoptotik yapılar çevre dokularca fagosite edilmek suretiyle ortadan kaldırılır. Bu yapılar membranla kaplı olduğundan kemotaktik özellikli maddeler doku içine dökülerek inflamasyon geliştirmezler. Nekrozda

ise sitoliz sonucu ortaya çıkan kemotaktik maddeler inflamasyona neden olur (19,20).

Apoptozisin başlangıç ve bitimi arasında genellikle 2-3 saat geçer. Bazı hücrelerde bu süre 20 dakikaya kadar inebilmektedir. Bunun da nedeni bazı hücrelerde apoptozis için gereken proteinlerin hazır halde olması gösterilmektedir (20).

2.8.2 Apoptozis Patogenezi ile İlgili Teoriler

Apoptozis oluşumunda hücre içi yada dışından birtakım uyarıların rol oynadığına dair birtakım kanıtlar vardır. Bu olayda rol oynadığı öne sürülen başlıca sitokinler (G-CSF, GM-CSF, IL-6 gibi) ve genetik bozukluklar (p53, c-myc, bcl-2) her geçen gün artan sayıda deney çalışmalarında gösterilmektedir. Ancak uyarı ne olursa olsun aynı morfolojik görünüm izlenmekte ve bu da patogenezin tek olduğunu düşündürmektedir. Patogenez konusunda çok farklı teoriler olmakla birlikte başlıca ikisi kayda değerdir (21).

1- Oksidan stres: Hücrede normalde oksidan ve antioksidan maddeler arasında bir denge vardır. Apoptozis oluşumunda bu dengenin oksidanlar lehine bozulması sözkonusudur. Bunu destekleyen çalışmalar;

- Belli miktarda H₂O₂ ile karşılaşan hücrelerde apoptozis gelişmekte, bu miktar arttığında nekroz görülmektedir.
- Apoptozisi engelleyen bir protein olan bcl-2 süperoksit dismutazla etkileşerek bu özelliğini göstermektedir.
- Apoptozise yol açan TNF reseptörlerinin uyarılması ile reaktif oksijen radikalleri ortaya çıkmaktadır. Yine bu radikaller p53 birikimine yol açarak apoptozisi kolaylaştırmaktadır (20,21).

2- Matürasyon promotion faktör (MPF): Bu faktör normal hücrelerde mitoz esnasında G2 fazından M fazına geçişi sağlar. MPF'yi oluşturan iki ayrı yapı vardır. Bunlar p34 ve cyclin-B'dir ve hücrede eşit miktarlarda bulunurlar ki p34'ü aktifleyen, hücreye cyclin-B'nin bağlanmasıdır. Normalde mitozun başlangıcında p34'ün 15. pozisyonundaki tirozin defosforile olur ki mitozu tetikleyen faktör de

budur. Araştırmacılar apoptoziste de aynı olayın olduğunu göstermişlerdir. Ancak apoptoziste mitozdan farklı olarak hücre siklusununun durdurulması apoptozisi engellememektedir (20,21).

2.8.3 Apoptozisin Etkilediği Olaylar

Apoptozis vücutta bir çok fizyolojik olayda rol oynamaktadır. Bu fizyolojik olayların başında hücre yaşam döngüsünün sağlanması gelir. Deri, barsak epitelyumi, kan hücreleri gibi yaşam döngüsünün hızlı olduğu yerlerde yaşlanan hücreler apoptozis ile ortadan kaldırılarak yeni hücrelere yer açılmaktadır (22).

Apoptozisin rol oynadığı bir diğer önemli olay da, endokrin hiperplazi ya da involüsyonudur. Uygun hormonal stimulus sonucu endokrin hücrelerde apoptotik ölüm engellenmekte ve hiperplazi gelişmektedir. Bu uyarı ortadan kalktığı zaman ise fazla olan hücre kitlesi apoptozise gitmekte ve böylece involüsyon gerçekleşmektedir. Örneğin laktasyon sırasında prolaktin etkisiyle meme hücrelerinde apoptozis engellenirken, bu dönem sona erince apoptozis yoluyla involüsyon gelişmektedir. Tam olarak dolaşım kesildiğinde ise daha çok nekroz gerçekleşmektedir (22).

Radyasyon, sıcak şoku ve kemoterapötikler de apoptozise yol açabilmektedir. Özellikle malign hücrelerde bu etkenlerle apoptozis indüklenebilmektedir. Ancak yine fazla dozlarda aynı etkenler nekroza yol açabilmektedir. İmmün sistemin şekillenmesinde de apoptozis çok önemli rol oynamaktadır. Apoptozisin en klasik ömeği sayılan yeni doğan timusunun involüsyonu sonucunda T lenfositlerin yaklaşık %98'i seleksiyona uğramaktadır. Ayrıca B lenfosit hücrelerde apoptozisin baskılandığı belirtilmektedir. Bunun

fizyolojik önemi hafıza B lenfositlerin duyarlı olduğunu uyarının yeniden gelmesi durumunda hazır bulunmasını sağlamaktadır (22).

2.8.4 Apoptozisi Uyarın Faktörler

Apoptozisi uyarın çok çeşitli faktörler varsa da bunları 4 ana grupta toplamak mümkündür: (22).

- 1- Büyüme faktörleri
- 2- Onkogenler
- 3- Tümör supresör genler
- 4- Diğer: Radyasyon, sıcak şoku ve kemoterapötikler

Güncel teknolojik gelişmeler bilimsel çalışmalara ivme kazandırmasıyla, her geçen gün yeni bir uyarın tanımlanmakta, eski tanımlanmış bir uyarının yeni ve eski çok farklı bir etkisi gözlenmekte, kısaca bilgiler arttıkça bilinmeyenler de artmaktadır. Normal hematopoetik hücrelerin varlıklarını devam ettirebilmesi için uygun büyüme faktörünün bulunması gerekmektedir. Örneğin polimorfonükleer lökositler için G-CSF (granulocyte colony stimulating factor), makrofajlar için M-CSF (macrophage colony stimulating factor) bu tip büyüme faktörleridir. Uygun büyüme faktörünün azalması genellikle apoptozisle sonuçlanmaktadır. Monositlerde TNF (tümör nekrozis faktör), IL-1(interlokin-1), GM-CSF, lipopolisakkaritler ve interferon apoptozisi engellemektedir (22).

Lipopolisakkaritlerin apoptozisi engellemesi, monositlerin enfeksiyon bölgesinde bulunma süresini uzatmakta ve böylece enfeksiyona karşı bir direnç mekanizması oluşturmaktadır. IL-4 ise apoptozisi uyarıcı etki yapmaktadır. Bilindiği gibi IL-4, antiinflamatuvar özellikte bir sitokindir. Bulunduğu ortamda apoptozisi artırması monositlerin apoptozisle ortamdaki kaybolmasına ve sonuçta enflamasyonun baskılanmasına yol açmaktadır (22).

Hücre yüzey reseptörlerine karşı oluşan antikorlar da apoptoziste etkin olabilmektedir. Örneğin; nerve growth factor (NGF) reseptörü, apoptozis üyelerinden olan AP-1'in uyarılmasıyla apoptozis gelişebilmektedir. Bu reseptör hemen tüm hücrelerde bulunduğu için gelecekte kanser tedavisinde sınırlı vakalarda tedavi amacıyla kullanılabilir (21).

2.8.5 Apoptotik Belirteçler

Başlıca apoptozis göstergeleri şunlardır:

1. Promotor Faktörler: İç faktörler : Onkogeniz
Clusterinin hedef hücreden ekspresyonu
c-myc
Wilde tip p53
Dış faktörler : TNF (Tumor nekrotizan faktör)
TGF- β (Transforming growth Faktör Beta)
İskemi
- 2- Inhibitör Faktörler: bcl-2
bcl-x
p53 mutant geni
EGF (Epidermal growth faktör)
Hepatik growth faktör
Antioksidanlar (22).

2.8.5.1 Bcl -2

18q21 lokusunda bulunan ve üç eksondan oluşan bir gen ve kodladığı protein aynı isimle anılmaktadır. Bu gen bölgesinden uç uca bağlanma mekanizmasıyla birbirine benzer iki protein kodlanır; p26-alfa ve p22-beta. Bu proteinler lipofilik özelliktedir ve mitokondri iç zarında bulunur. Bcl-2'nin artışı diğer bazı onkogen ve tümör supresör genlerin aksine apoptozisi engeller. Hücreleri oksidan maddelerden koruyarak apoptozisi engellediği düşünülmektedir (22).

Son zamanlarda tanımlanan bir başka gen lokusu da bax olmuştur. Bax'ın alternatif uç uca bağlanma mekanizması ile oluşan iki protein ürünü vardır. Bcl-xL (large) ve bcl-xs'dir. Bcl-2'nin tersine apoptozisi uyarıcı etki yapar. Bcl-xL ve bcl-2 aynı büyüklükte proteindir. Hücrelerin apoptozise gidişini bax/bcl-2 oranlarının düzenlediği sanılmaktadır (22).

2.8.5.2 P53

Bir çok kanser türünde özellikle kolon ve karaciğer kanserlerinde önemli rolü olduğu saptanmış bir tümör supresör gendir. 17. kromozomun uzun kolunda yer alır. %80 mutasyona ve bunun sonucunda yapısal değişikliklere uğrar. Wild-type (normal fonksiyon gören) p53 geni hücrenin apoptozise gidişini kolaylaştırır. Bu genin bir ya da iki allelindeki bozukluk apoptozisi engeller (22).

2.8.5.3 C-myc

Sekizinci kromozom üzerinde yer alır. Normalde DNA'ya bağlanabilen ve hücre siklusunda rol oynayan en az iki proteini kodlamaktadır. Apoptozisteki etkisinin direkt olmaktan çok diğer uyarıların etkisini artırmak şeklinde olduğu

söylenmektedir. Bu genin 14. kromozomda bulunan immunglobulin ağır zinciri ile translokasyonu anormal aktivite kazanmasına yol açar. c-myc'in büyüme faktörü ile etkileşimi sonucu apoptoziste rol oynadığı gözlemlenmiştir. Eğer ortamda hem c-myc hem de uygun büyüme faktörü yoksa hücre kültüründe büyümede duraklama(arrest); c-myc var, büyüme faktörü yoksa apoptozis gelişmekte, her iki faktör de varsa normal proliferasyon olmaktadır. C-myc genindeki bozukluklar diğer genlerin de apoptotik etkisini kolaylaştırıcı etki göstermektedir. Bcl-2 ile c-myc geni arasında böyle sinerjik bir etki gösterilmiştir (22).

2.8.5.4 fas

40-50 kDA ağırlığında bir membran proteini olup apoptozis mediatörüdür. Renal tübüler epitelyal hücreler ve interstisyel fibroblastlar fas reseptörü ya da ligantları salgılayabilir. Renal fas yokluğunda hücrelerin apoptozise gitmeyecekleri öne sürülmüştür. fas yokluğunda distal tübül epitel hücre ölümü gerçekleşirken proksimal tübül epitelinin etkilenmediği gösterilmiştir. İnterstisyel hücrelerin fibrozis ve proliferasyonu açısından ise bir fark kaydedilmemiştir. Bu da bize fas'ın interstisyel hücre ölümünde yeri olmadığını göstermektedir (22).

2.9 ESWL (Extracorporeal Shock Wave Litotripsy)

2.9.1.Genel Bilgiler

Şok dalgalarıyla üriner sistem taş tedavisi 1980 yılından beri uygulanmaktadır (23). Şok dalgası sinusoidal özellikte olup ultrasonik dalgadan farklı olarak düzensiz dalga ve doğrusal olmayan basınç özelliği göstermekte, aniden yükselen ve dereceli olarak azalan basınç özelliği eğrisi ile itici bir güç oluşturmaktadır (24).

ESWL’de şok dalgası spark gap, piezoelektrik ve elektromagnetik üreteçler ile yapılmaktadır. Bu yöntemlerle üretilen, x-ray veya ultrason yardımıyla odaklanan şok dalgası, su tankı, su yastığı veya özel olarak imal edilmiş yastıkçıklardan geçirilmektedir. Şok dalgasının içinden geçirildiği sıvı ortamın gazdan arındırılmış olması gerekmektedir. Şok dalgası geçtiği ortamların yoğunlukları ölçüsünde kırılıma uğramakta ve taşta odaklanmasıyla fragmantasyona sebep olmaktadır (25).

2.9.2 ESWL’nin Dokularda Hasar Yapma Mekanizmaları

ESWL sırasında doku hasarına yol açan etkenlerden birisi akustik kavitasyondur. Akustik kavitasyon, gerilebilir kuvvetin çevre basıncını geçmesi halinde oluşmakta ve bir gaz kabarcığı meydana gelmektedir. Bu kabarcık daha sonra pozitif basınca geri dönülmesiyle sönmektedir (25). ESWL’nin in vivo olarak akustik kavitasyon oluşturduğu gösterilmiştir (26). Şok dalgalarıyla taşın kırılmasında, itici ve gerilebilir güçlerin yanında kavitasyon mikrojetleri de önemli katkıda bulunmaktadır (25).

ESWL'nin dokudaki etkilerini tamamen mekanik mekanizmalara bağlamak zordur. Nitekim her şok dalgası 18000-24000 voltluk elektrik enerjisinin termal etkileriyle oluşmaktadır. Bu enerjinin f_2 odağında (taşın getirildiği odak) bulunan dokuda, biyokimyasal olaylara neden olabileceği öne sürülmüştür (23).

2.9.3. ESWL'nin Biyolojik Yapılar Üzerindeki Etkileri

2.9.3.1. Ultrastrüktürel Etkileri

ESWL sonrası;

- Glomerüler ve tübüler hücrelerde, bowman kapsülünde yırtıklar
- Podositik pediküllerde birleşme, şişme ve krista rüptürüyle belirgin mitokondri hasarı
- Çekirdek çevresinde sisterna gelişimi
- Glomerüler membranda ve bazal membranda kalınlaşma
- Bazal membranlarda lamina densa ile internal ve eksternal laminalar arasında bölünme olur.
- Geç dönemde skar dokusuna gidiş, tübül hücrelerinde mikrovilli kaybı, myelin benzeri yapıların oluşması, tübül hücre sitoplazmik matriksinde vakuolizasyon ve tübül hücrelerinde hemosiderin granül birikmesi, tübüler hücrelerde dağılmayı da içeren değişiklikler gözlenebilmektedir (27,28).

Kapillerde ise segmental fibroepitelyal kalınlaşma, intimanın proliferasyonuna bağlı lümen tıkanması, endotelyal hücrelerde küçük defektler ve endotelyal hücrelerde mitokondri hasarını gösteren şişme, şok dalga tedavisinden sonra görülebilecek bulgulardandır (29).

2.9.3.2 ESWL'nin Histopatolojik ve Biyokimyasal Etkileri

Şok dalgaları akustik kavitasyon etkisiyle değişik doku hasarına neden olabilmektedir. Böbrekte hasar daha çok proksimal tüp hücrelerinde olmaktadır. Arter, ven ve glomerüler kapillerlerde endotelial hücre hasarı saptanır (30).

Kan ve/veya idrarda olmak üzere genellikle geçici olarak tübüler enzimlerde (kreatin fosfokinaz, N-asetil-beta-glukoaminidaz, beta-galaktozidaz, gama-glutamil transpeptidaz ve laktik dehidrogenaz), bilirubin, SGOT, SGPT ve gecikmiş olarak alkalin fosfatazda artış, ayrıca kalsiyumda geçici düşüklük saptanabilmektedir. Geçici nitelikte proteinüri de görülmektedir (31).

2.9.3.3. Böbrek Dokusu Üzerindeki Klinikopatolojik Etkileri

Böbrek hastalıkları, üriner sistem enfeksiyonları, önceki litotripsi ve soliter böbrek gibi risk faktörleri, ESWL'nin böbrek üzerine olan etkilerini arttırabilmektedir (32). ESWL ile tedavi edilen hastaların %85'inde tedaviyi takiben bazı renal morfolojik değişiklikler saptanabilmektedir (29).

ESWL sonrasında, sıklıkla böbrekte fokal parankimal hasara bağlı geçici hematüri görülebilmektedir. Perinefrik ve intranefrik sıvı koleksiyonuna bağlı ödem, subkapsüler ve intra renal hematoma, ayrıca kortikomedüller sınırın kaybolması görülebilmektedir (33). Staghorn taşlarının sok dalgalarıyla tedavisinde septik komplikasyonlar bildirilmiştir. ESWL sonrası vasküler hasarlanma, parankim içine kanama, tübüler zedelenme görülebilmektedir (34). Şok dalgalarının hipertansiyon oluşturduğu söylene de tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Şok dalgalarının böbrekteki zararlı etkileri, şok sayısına ve kilovoltaja bağlıdır (35). Ancak ESWL'nin genel olarak böbrek fonksiyonu üzerine olumsuz bir etki yapmadığı kabul edilmektedir (25).

Şok dalgaları kronik olarak; fibrosis, fokal kalsifikasyon, nefron kaybı, hücresiz ve hyalinize skar neden olabilmektedir (35).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Denekler ve Çalışma Düzeni

Bu deneysel çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarında yapılmıştır. Toplam 70 adet erişkin Yeni Zellanda Albino tipi tavşan kullanıldı. Tavşanların yarısı erkek, yarısı dişi ve ortalama ağırlıkları 1700 ± 3500 gr. idi. Çalışmaya alınan tavşanların yaşları ortalama 10-12 ay arasındaydı. Tüm hayvanlar çalışma öncesi sistemik enfeksiyon ve enfestasyon açısından mikrobiyolojik ve biyokimyasal olarak ayrıntılı değerlendirildi. Hayvanlar ortam sıcaklığı 20-25 °C olan hayvan laboratuvarında her birinde 10 tavşan olacak şekilde kafeslere yerleştirildi. Gruplarına göre normal beslenmeleri için katı gıdalara ilaveten %1'lik etilen glikol, normal şehir suyu ve oral antiinflamatuvar verildi. Çalışmada kullanılan antiinflamatuvar ajan olan indometazin (Endol® kapsül Deva) 1-2 mg/kg dozda 50 cc suda eritilerek günde 2 kez biberon ile oral yoldan deneklere içirildi. ESWL uygulanan gruplara anestezi altında tek seansda toplam 3000 şok dalgası verildi.

Hayvanlar çalışma sürelerinin bitiminde preanestezik olarak thiazin hidroklorür (Rompun® enj. Bayer) 1 mg/kg ve anestezi olarak ketamin hidroklorür (Ketalar® flk, Eczacıbaşı) 10mg/kg ile uyutulduktan sonra sakrifiye edildi.

Denekler anestezi uygulanmasını takiben supin pozisyonunda tespit edilerek orta hat abdominal bölgeleri traş edildikten sonra, povidon iyot (Betadine® sol.

Kansuk) ve alkol ile temizlik yapıp steril örtü ile örtüldü. Orta hattan yaklaşık 10 cm vertikal insizyonla karın duvarı geçilip barsak yapıları lateralize edilip posterior periton sıyrılmak suretiyle böbrekler açığa çıkarıldı ve küçük bir Kelly klempini renal pediküle koymak suretiyle bilateral nefrektomileri tamamlandı.

Cerrahi ekip 2 kişiden oluşup, cerrah ve asistanı primer operasyonu gerçekleştirdi.

3.2 Denek grupları

Çalışmamızda 6 çalışma grupları ve bir kontrol grubu olmak üzere toplam 7 grup mevcuttu. Her bir grupta 10 tavşan vardı. Kontrol grubu hariç diğer gruplar takip sürelerine göre erken dönem (7 gün) ve geç dönem (28 gün) olarak 2 alt gruba ayrılmaktaydı. Çalışmaya alınan hayvanların kontrol grubu hariç, hepsine %1'lik etilen glikol içeren su ile birlikte 2. gruba antiinflamatuvar ajan verildi. Kontrol grubu ise herhangi bir koruyucu ajan ya da hiperokzalürik diyet verilmeksizin sadece içme su alan grup olarak oluşturuldu. ESWL alan gruplar tek seans olmak üzere 3000 şok dalgası (Piezoelektrik, Stonelith litotriptor PCK,Turkey) deneklerin kulak veninden radyoopak verilip, böbreklerin lokalizasyonu belirlenerek anestezi altında uygulanmıştır. Buna göre çalışma grupları şu şekilde sınıflandırıldı. **Tablo 1.**

Tablo 1. Çalışma grupları

Grup I	Sadece normal içme suyu
Grup IIa	% 1 Etilen glikol (Erken Dönem)
Grup IIb	% 1 Etilen glikol (Geç Dönem)
Grup IIIa	% 1 Etilen glikol + ESWL (Erken Dönem)
Grup IIIb	% 1 Etilen glikol + ESWL (Geç Dönem)
Grup IVa	% 1 Etilen glikol + ESWL + İndometazin (Erken Dönem)
Grup IVb	% 1 Etilen glikol + ESWL + İndometazin (Geç Dönem)

3.2.1 Grup I (n=10): Herhangi bir tübüler hasar yapıcı veya koruyucu ajan verilmeksizin sadece içme suyu ve normal diyet verilip 28 gün sonra sakrifiye edildi takiben nefrektomi uygulanıp histopatolojik inceleme yapıldı.

3.2.2 Grup IIa (n=10): İçme sularına 7 gün boyunca % 1'lik etilen glikol verilerek hiperokzalüri oluşturulan denekler, 7. günün sonunda sakrifiye edilerek nefrektomi uygulandı ve histopatolojik inceleme yapıldı.

3.2.3 Grup II b (n=10): İçme sularına 28 gün boyunca % 1'lik etilen glikol verilerek hiperokzalüri oluşturulan denekler, 28. günün sonunda sakrifiye edilerek nefrektomi uygulandı ve histopatolojik inceleme yapıldı

3.2.4 Grup III a (n=10): İçme sularına % 1'lik etilen glikol verilerek hiperokzalüri oluşturulup ESWL uygulanan denekler, 7. günün sonunda sakrifiye edilerek nefrektomi uygulandı ve histopatolojik inceleme yapıldı.

3.2.5 Grup III b (n=10): İçme sularına % 1'lik etilen glikol verilerek hiperokzalüri oluşturulup ESWL uygulanan denekler, 28. günün sonunda sakrifiye edilerek nefrektomi uygulandı ve histopatolojik inceleme yapıldı.

3.2.6 Grup IV a (n=10): İçme sularına 7 gün boyunca % 1'lik etilen glikol verilerek hiperokzalüri oluşturulup ESWL uygulanan deneklere aynı süre içinde 1-2 mg/kg dozda indometazin günde 2 kez biberon ile p.o. olarak verildi. 7. günün sonunda sakrifiye edilerek nefrektomi uygulandı ve histopatolojik inceleme yapıldı

3.2.7 Grup IV b (n=10): İçme sularına 28 gün boyunca % 1'lik etilen glikol verilerek hiperokzalüri oluşturulup ESWL uygulanan deneklere aynı süre içinde 1-2 mg/kg dozda indometazin günde 2 kez biberon ile p.o. olarak verildi. 28. günün sonunda sakrifiye edilerek nefrektomi uygulandı ve histopatolojik inceleme yapıldı

3.2.8 Histopatolojik Değerlendirme

Doku histolojisi ve kristal depozisyonu ışık mikroskobu ile incelendi. Slayt görüntülemeleri için Olympus BX50 ışık mikroskobu ve Olympus PM10SP fotoğraf makinesi kullanıldı. Doku örnekleri % 10'luk formalin solüsyonlarında fikse edildikten sonra parafin bloklara gömüldü ve 3-5 µm'lik kesitler alındıktan sonra Hematoksilen-Eozin boyaması uygulandı. Alınan bu doku örnekleri ışık mikroskobu ile incelendi. 1 cm²'lik alanda görülen renal tübüllerdeki kristal depozisyonu ya da kalsifikasyonuna göre gradeleme sistemi **Tablo2**'deki gibi oluşturuldu.

Tablo 2. Kristal depozisyonunun derecelendirilmesi

Kristalizasyon Şiddeti	Kristalizasyon / Kalsifikasyon
Minimal kristalizasyon (+)	1-3 tubulde
Orta derecede kristalizasyon (++)	4-7 tubulde
İleri derecede kristalizasyon (+++)	7'den fazla tubulde

3.2.9 Apoptozis Tespiti

Renal tübüler hücrelerde apoptozisin in situ tespiti ; doku örnekleri %10 formollü solüsyonlarda fikse edilip parafin bloklara gömüldükten sonra 4 µm'lik kesitler alındı ve deparafinize edilip rehidratasyon uygulanarak, 20 dakika sitrat tamponu ile muamele edildi, sonra % 3'lük hidrojen peroksit ile oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. Takiben ultra V blok ile 5 dakika muamele edilerek 1/200 oranında sulandırılan Anti-apaf-1 ile inkübe edildi (Ultravision lab. USA). Her aşamada PBS (fosfat tampon solüsyonu) ile yıkanarak sırasıyla biotinylated goat

anti-polyvalent, large volume streptavidin peroxidase ile muamele edilip, geniş hacimli DAB (Diaminobenzidin) substrate ile 5 dakika inkübasyonu takiben çeşme suyunda yıkayıp, zıt boyama olarak hematoksilin ile boyandı. Alkolden ve xylenden geçirilip havada kurutulup lamellere kapatıldılar.

3.2.10 Apoptozisin Skorlaması

Alınan doku örnekleri ışık mikroskobu ile her bir preparatta 10 x 40 büyütme ile 10 değişik alanda tübüler hücre sayılmak suretiyle, bunlarda görülen Anti-Apaf-1 tutulumunun hücre sitoplazmalarının yüzdesine göre 4 tür skorlama **Tablo 3**'de tariflendi.

Tablo 3. Apoptozisin skorlanması

–	Apoptozis görülmedi	Preparat boyanma göstermedi
+	Sınırdaki apoptozis	Preparatın %5'inden azında (+) boyanma
++	Orta derecede apoptozis	Preparatın %5-50'sinde (+) boyanma
+++	Şiddetli apoptozis	Preparatın %50'sinden fazlasında (+) boyanma

3.2.11 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalarda “SPSS 11 for Windows” istatistik paket programı kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama ve standart hata şeklinde ifade edildi. Karşılaştırılacak ikili gruplar arasında Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılıp karşılaştırılacak grup sayısı ikiden fazla olduğundan tekrarlı ölçümlerde Friedman varyans analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Işık mikroskopisinde gözlenen kristal depozisyonuyla birlikte, apoptozis şiddeti her bir grupta ayrı ayrı tespit edilerek kullanılan antiinflamatuvar ajanın erken (7 gün) ve geç (28 gün) dönemdeki etkileri karşılaştırıldı ve aşağıdaki tablolarda sunuldu.

Renal parankimal dokuların histolojik incelemesi neticesinde hiperokzalürik diyet alan gruplarda, ilk haftadan itibaren renal tübüler lümen içerisinde başlayan değişik derecelerde kristal depozisyonunun başladığı gözlenmiştir (**Tablo 4**).

Tablo 4: Gruplara göre kristal depozisyonu

Gruplar	İzlem Süreci					
	Erken Dönem (7 gün) a			Geç Dönem (28 gün) b		
	+	++	+++	+	++	+++
Grup I	-	-	-	-	-	-
Grup II	8/10	2/10	-	2/10	3/10	5/10
Grup III	4/10	6/10	-	1/10	2/10	7/10
Grup IV	8/10	2/10	-	4/10	2/10	4/10

4.1 Erken ve geç dönem kristalizasyon bulguları

Grupların kristalizasyon oluşumu açısından erken dönem sonuçlarına bakıldığında; antiinflamatuvar ajan verilmeksizin sadece hiperokzalürik diyet alan grupta, deneklerin hepsinde kristalizasyonunun olduğu gözlenmiştir (Grup IIa,Grup IIb). Buna karşılık indometazin alan grupta (Grup IVa ve Grup IVb) erken ve geç dönemde kristalizasyon, indometazin almayan gruba (Grup IIIa ve Grup IIIb) göre daha düşük derecededir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (erken dönem; $p<0.05$ geç dönem; $p<0.05$).

Grup II ile karşılaştırıldığında, Grup III'de uygulanan ESWL'nin kristalizasyonu arttırdığı gözlenmektedir (erken dönem $p<0.05$, geç dönem $p<0.05$). Erken dönem ve geç dönem kristalizasyondaki farkın verilen etilen glikol süresiyle orantılı olarak arttığı saptanmıştır. Nitekim Grup IIa ve Grup IIb arasında kristalizasyon birikiminin artması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuçlarımıza göre, indometazin verilmeyen Grup IIIa ile indometazin verilen Grup IVa ile karşılaştırıldığında; Grup IIIa'da kristalizasyonun fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Aynı şekilde Grup IIIb ile Grup IVb karşılaştırıldığında Grup IIIb'de kristalizasyonun fazlalığı istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

4.2 Erken ve geç dönemde apoptotik değişiklikler

Apoptotik sitoplazma boyanması erken dönemde; indometazin verilmeyen grupta, indometazin verilen gruplar arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir. GrupIIIa ile Grup IVa'da sitoplazmik apoptotik değişiklikler istatistiksel anlamlı farklı değildir ($p>0.05$). Erken dönemde tübüllerdeki bu apoptotik değişikliklerin en belirgin olarak distal tübüllerde, daha sonra toplayıcı kanallarda ortaya çıktığı gözlenmiş, buna karşılık en az etkilenen kısım, proksimal tübüller olmuştur.

Tüm grupların geç dönemdeki sonuçlarına bakıldığında; sadece içme suyu verilen; Grup I'de apoptotik sitoplazmik tutulumu görülmemiştir. Etilen glikol alan; GrupIIb'de orta derecede sitoplazmik apoptozis gözlenmiştir. İndometazin verilmeksizin etilen glikol ve ESWL uygulanan geç dönem GrupIIIb'de şiddetli sitoplazmik apoptozise rastlanmıştır. Etilen glikol, ESWL ve koruyucu etkisini araştırdığımız indometazin verilen Grup IVb'de ise geç dönemde sınırda sitoplazmik apoptozis tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Sonuçta erken ve geç dönem apoptotik değişiklikler değerlendirilip birbiriyle kıyaslandığında; indometazinin renal tübüllerde ortaya çıkan apoptotik değişiklikleri engellemede, geç dönemde daha etkili olduğu gözlenmektedir. Geç dönemde tübüllerdeki apoptotik değişiklikler erken dönemde olduğu gibi, en belirgin olarak distal ve toplayıcı tübüllerde gözlenmektedir (**Tablo 5**).

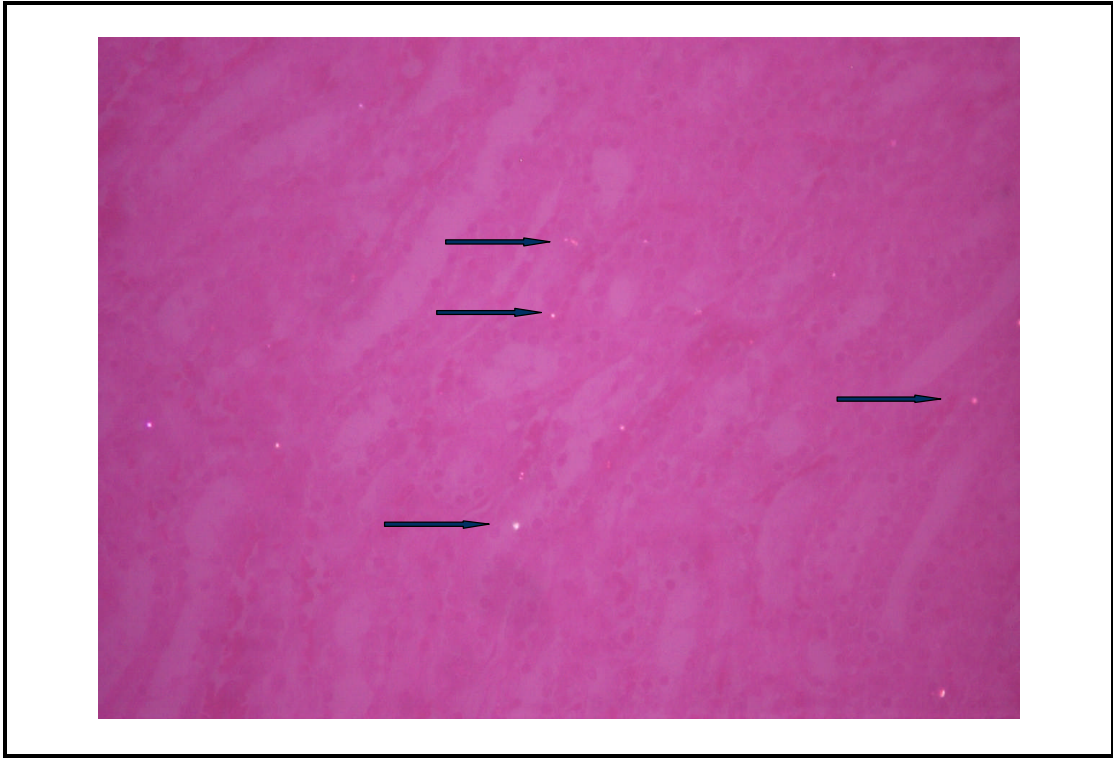
Tablo 5: Gruplara göre apoptozis skorlaması

Gruplar	İzlem Süreci							
	Erken Dönem (7 gün)				Geç Dönem (28 gün)			
	-	+	++	+++	-	+	++	+++
Grup I	-	-	-	-	10/10	-	-	-
Grup II	-	2/10	6/10	2/10	-	2/10	5/10	3/10
Grup III	-	-	3/10	7/10	-	-	2/10	8/10
Grup IV	-	-	6/10	4/10	-	8/10	2/10	-

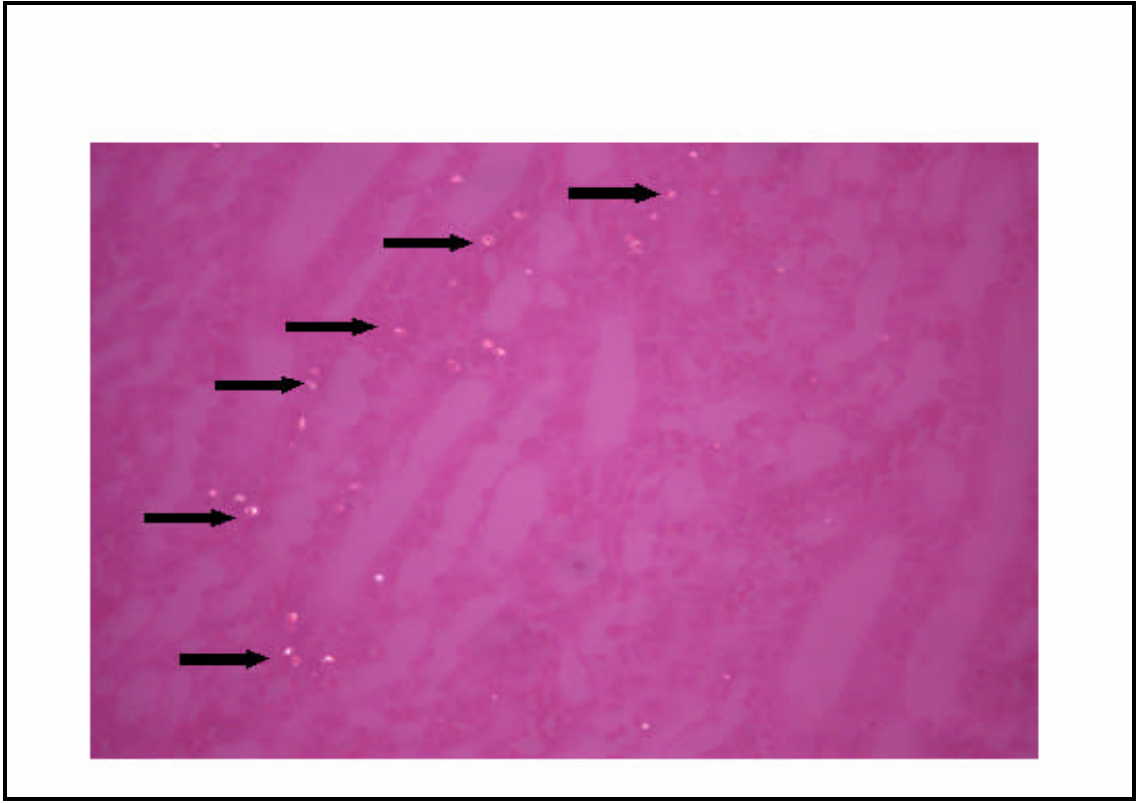
Deney gruplarında tespit edilen kristalizsyon ve apoptotik değişikliklerin mikroskopik bulguları aşağıda gösterilmiştir. Her grubun histopatolojik değerlendirmesi Hematoxylin-Eosin ve Anti-Apaf-1 sitoplazmik boya ile boyanarak yapıldı. Tübüler hücre hasarı oluşturulup indometazin verilen grubta özellikle geç dönemde (Grup IVb) apoptozisin ve kristalizasyonun daha az olduğu saptandı.



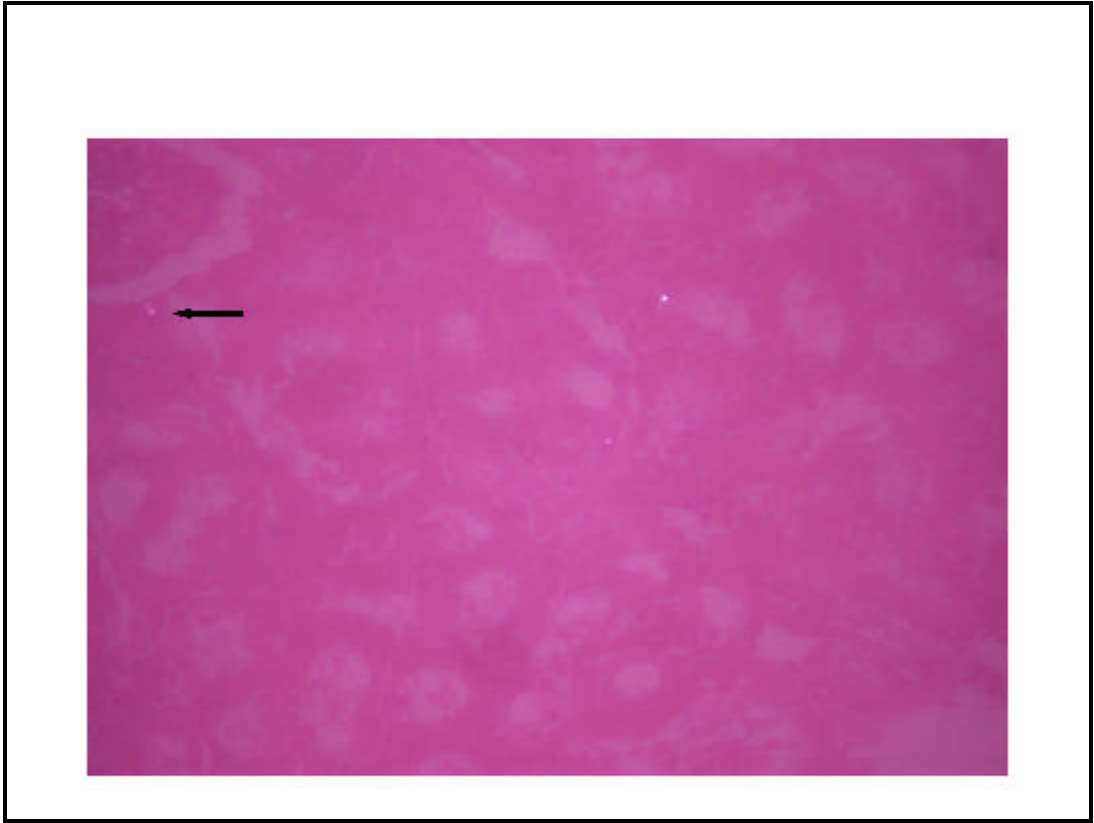
Resim 1. Grup I'de ışık mikroskopisinde kristalizasyon görülmemektedir. (*Hematoxylin & Eosin, X 10*)



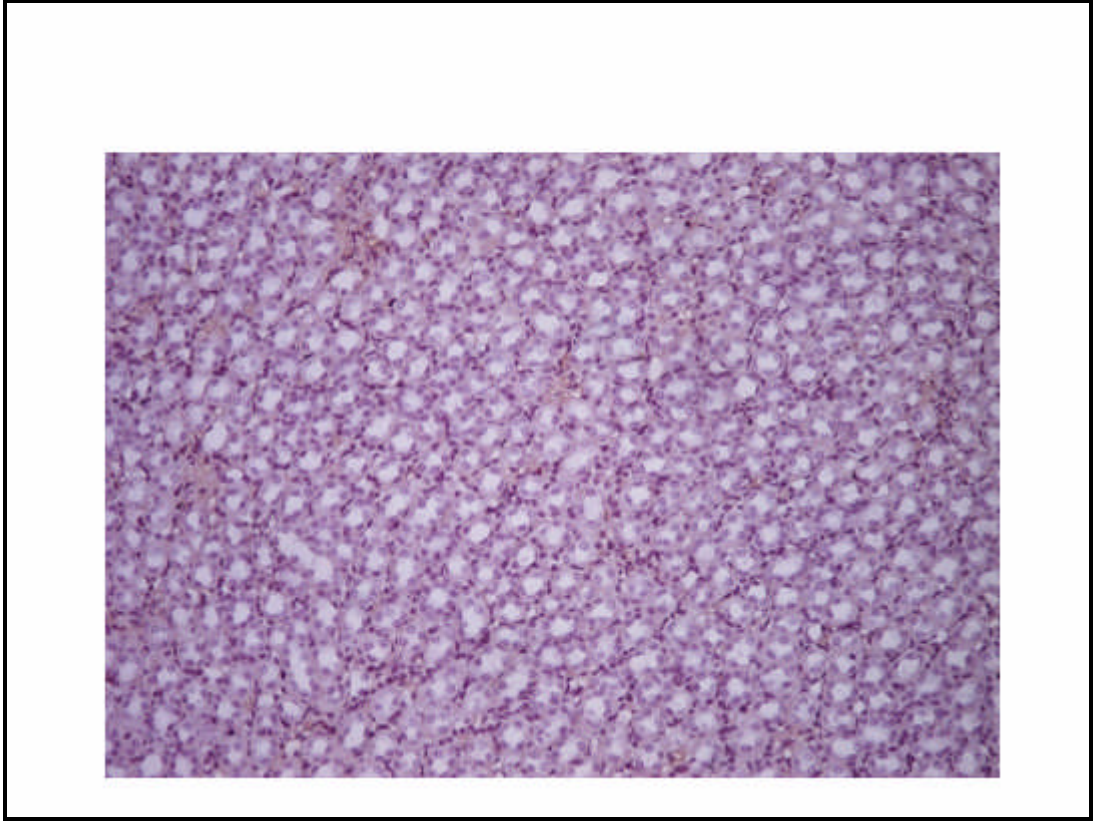
Resim 2. Etilen glikol verilen Grup IIb'de görülen kristal birikimi görülmektedir.
(*Hematoxylin & Eosin, X 10*)



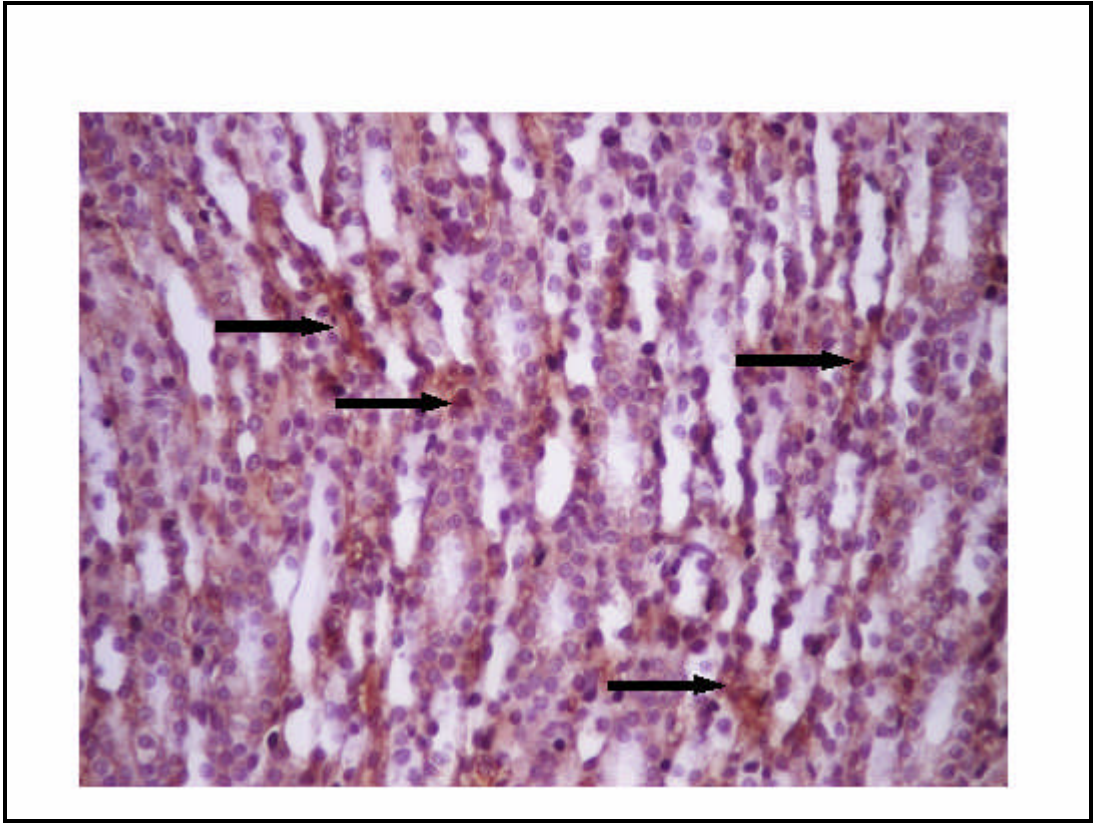
Resim 3. Etilen Glikol verilip ESWL uygulanan GrupIIIb'de kristal birikimi görülmektedir. (*Hematoxylin & Eosin, X 10*)



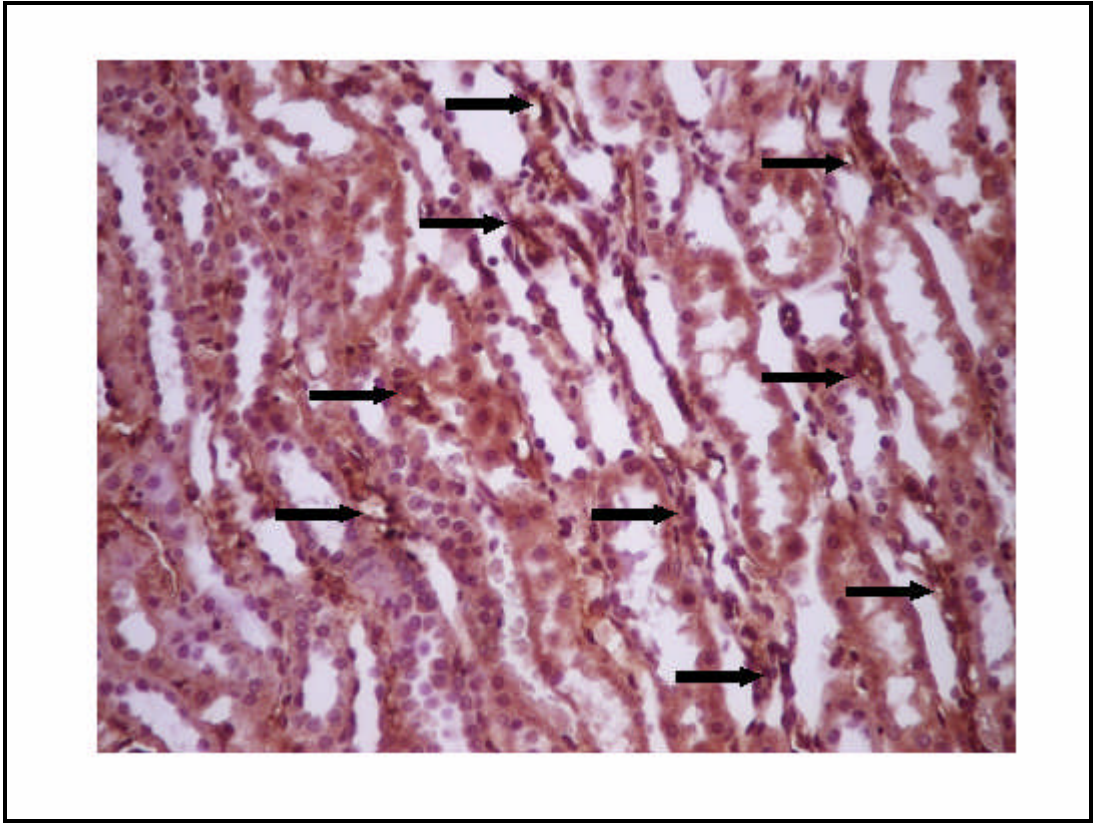
Resim 4. İndometazin verilen Grup IVb'de kristalizasyon birikimi daha az görülmektedir.
(*Hematoxylin & Eosin, X 10*)



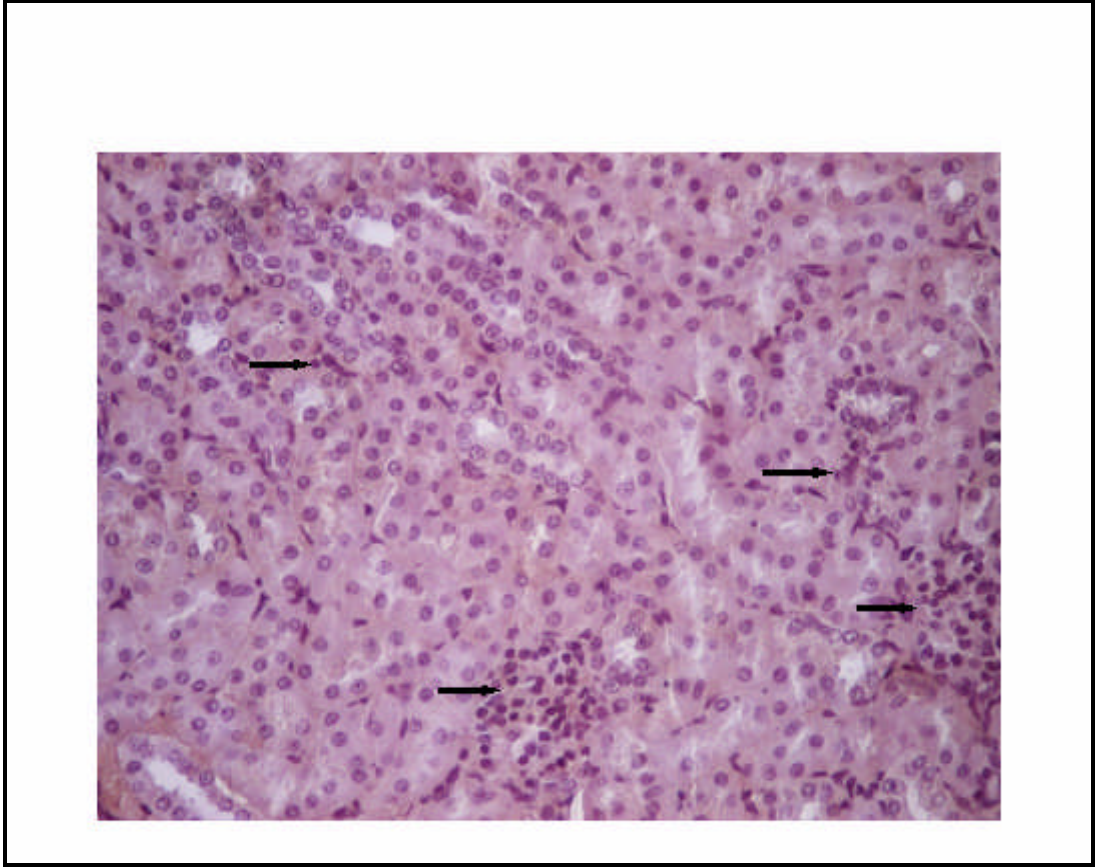
Resim 5. Grup 1'de apoptotik boyanma gözlenmemekte. (*Apaf-1, X 10*)



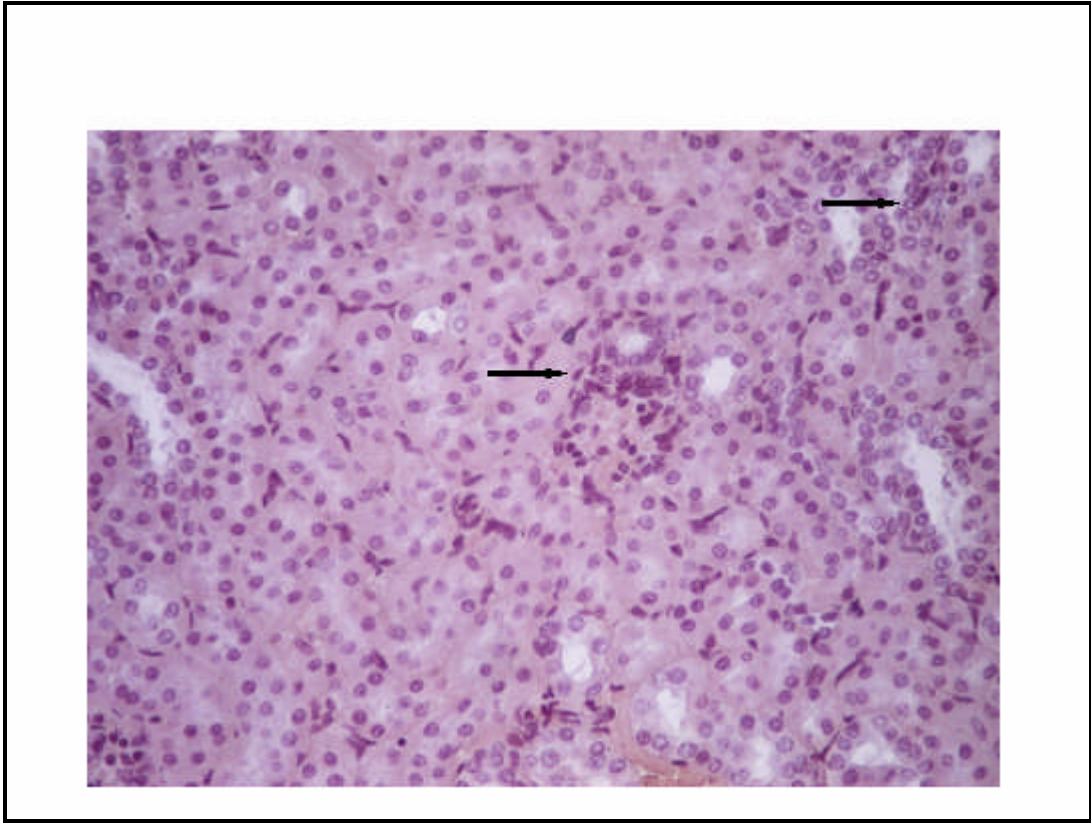
Resim 6. Grup IIIa'de görülen orta derecede sitoplazmik apoptotik tutulum görülmektedir.
(*Apaf-1*, X 200)



Resim 7. Grup IIIb'de görülen şiddetli sitoplazmik apoptotik tutulum görülmektedir. (*Apaf-1, X 200*)



Resim 8. İndometazin verilen Grup IVa'daki orta derecede sitoplazmik apoptozis görülmektedir. (*Apaf-1, X 200*)



Resim 9. İndometazin verilen Grup IVb’de sınırda sitoplazmik tutulum görülmektedir.
(*Apaf-1, X 200*)

5.TARTIŞMA

Üriner sistem taş hastalığı yaklaşık 4000 yıldır varlığı bilinen ve hala günümüzde üroloji pratiğinde en sık karşılaşılan hastalıklardan birisidir. Sık görülmesine ve çeşitli cerrahi tedavi seçeneklerine rağmen, gerek olayın fizyopatolojisinin tam olarak aydınlatılmamış olması ve gerekse medikal tedavinin istenen düzeyde başarılı sonuçlar ortaya koyamamış olması nedeniyle, üzerinde araştırmaların mutlaka devam etmesi gereken önemli patolojilerden birisidir.

Üriner sistem taş hastalığının yüksek oranda nüks etmesi, iş gücü ve maddi kayba yol açması, cerrahi yöntemlerin nüks hızını azaltmaması gibi sebeplerden dolayı, daha az invaziv metodların araştırılması ve rekürrensi engelleyici tedavi uygulanması üriner sistem taş hastalığı için önem kazanmıştır (36).

Günümüzde üriner sistem taş hastalığının tedavisi, gerek teknolojik gelişmeler sayesinde gerekse güncel cerrahi yaklaşımlar açısından altın çağını yaşamaktadır. Chaussy ve ark. (37) ilk olarak 21 hastada klinik sonuçlarını yayınladığı 1980 yılından itibaren ESWL'nin tedavi seçeneğine eklenmesi, bu gelişime hiç şüphesiz ivme kazandırmıştır.

Bugün için taşın kimyasal ve strüktürel yapısı ile ilgili birçok bilgi sağlanmakla birlikte, üriner sistem taş hastalığının etiyolojisi tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Çünkü taş hastalığı tek bir nedene bağlı olmayıp kompleks, birbiriyle ilişkili birçok faktörün rol oynadığı olaylar dizisidir.

Yapılan çalışmalarda idiyopatik kalsiyum okzalat taşlarının gelişiminde en önemli risk faktörünün hiperokzalüri olduğu gösterilmiştir. Daha önce bu konuda yapılmış deneysel çalışmalarda renal epitelyal hücrelerle kalsiyum-okzalat kristallerinin ya da tek başına okzalat iyonlarının renal tübüler epitel hücrelerinde oluşturduğu hasarın üriner sistemde taş oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir (4).

Çalışmamızda deneysel olarak deneklere % 1'lik etilen glikol verilerek tübüler hücrelerde bu maddeye maruziyetin süresiyle orantılı olarak değişik oranda kristal birikimi ve hücrel hasar gözlenmiş olup literatür bilgilerine yakın sonuçlar elde edilmiştir.

Hücre hasarına cevap, artmış hücre proliferasyonu ve konsantrasyonu ile birlikte yine artmış hücre ölümü şeklinde gelişmektedir. Yapılan ilk çalışmalarda bu hücre ölümünün nekroz şeklinde geliştiği öne sürülmüşken, son yıllarda yapılan çalışmalar bunun basit bir hücre nekrozu şeklinde değil de programlanmış hücre ölümü şeklinde geliştiği gösterilmiştir (4).

Renal tübülüs hücrelerindeki değişiklikler apoptozis ile gösterilmiş olup, etkisini araştırdığımız indometazinin geç dönemde daha az apoptotik değişikliklere yol açması, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bununla indometazinin hücrel hasarı azaltabileceği kanısına varılmıştır.

Renal epitelyal hücrelerde bazal membran kaybıyla birlikte hücre ölümü neticesinde, kristal veya iyonların daha kolay depozisyonu gerçekleşmektedir. Hiperokzalürik diyet verilen hayvan modellerinde enzimüri, proteinüri ve membranürinin gösterilmesi bu görüşü desteklemektedir (38).

Günümüzde ESWL noninvaziv, diğer tedavi yöntemlerine göre morbiditesi az, sonuçları uygun vakalarda yüz güldürücü bir tedavi yöntemidir. Buna rağmen ESWL tamamen zararsız bir tedavi yöntemi değildir (39). Lokal hematomlar, potansiyel hipertansiyon riski ve böbrek fonksiyonu üzerine etkileri olmaktadır. Glomerüler filtrasyonda geçici bir azalma erişkin ve çocuklarda gösterilmiştir (40). ESWL sonrası proksimal ve distal tübüler hasar sonucu gelişen onarımın bir

göstergesi olarak, küçük moleküler proteinlerin (beta2 ve alfa1-mikroglobulin) ve enzimlerin artan salgılanmaları ve de Tamm-Horsfall proteini ekskresyonunda azalma tarif edilmiştir (38).

Yaptığımız çalışmada; renal tübüler hücrelerde oluşan kristalizasyonun ESWL uygulanan grupta daha şiddetli olması, ESWL'nin tübüler hasarı daha da arttırdığını göstermektedir.

Kılıç ve ark. (41) ESWL' nin renal hemodinami ve fonksiyonda geçici bir değişikliğe ve idrar metabolitlerinde artışa neden olduğunu, fakat bunun normal fizyolojik sınırlarda kaldığını bildirmektedir. Oehlschleger ve ark. (42) ESWL sonrası, öncesine göre hiperokzalüri ve hiperkalsiürinin artmakta olduğunu, artmış kalsiyum ve/veya okzalat ekskresyonunun kalsiyum okzalat taş hastalarında riski arttırdığını, bundan dolayı erken ESWL sonrası profilaksinin gerekli olduğunu bildirmişlerdir.

İn vivo kalsiyum-okzalat ve kalsiyum-fosfat kristalizasyonunu sitrat tarafından engellenmektedir. İdrardaki sitrat, pH bağımlı olarak ve maksimum etkisini pH 6.5' in üzerinde göstermek üzere serbest Ca^{++} iyon aktivitesini azaltmaktadır. Sitrat aynı zamanda kristal oluşumunu ve agregasyonunu da inhibe etmektedir; kalsiyum-fosfat kristal oluşumunun kuvvetli, kalsiyum-okzalat kristallerinin ise zayıf inhibitörüdür (43). K^+ -sitrat ile uzun dönem takipler sonunda; idrar pH ve sitrat düzeylerinde artış, hipositratürik kalsiyum taşları ve ürik asit taşlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptanmıştır (44). Ogawa ve ark. (45) yaptığı çalışmada hiperokzalürik diyet verilen ratlarda potasyum-sitratın, hiperokzalüriyi ve uzun dönemde kristalizasyon ve taş oluşumunu azalttığı göstermiştir.

Şok dalgaları böbrek dokusunda histolojik ve ultrastrüktürel olarak gösterilebilen bazı değişimlerle patolojik, klinik ve biyokimyasal bozukluklara yol açabilmektedir (27). ESWL'nin histolojik olarak saptanan nötrofil ve fibrin birikmesi, ayrıca odağın ortasında tam doku detrüksiyonu gibi etkileri yanında ultrastrüktürel olarak, glomerüler üriner boşlukta fibrin, ayaksı çıkıntılarda kayıp,

tübül hücrelerinde nekroz, sitoplazmik zarda kalınlaşma, mezenşiyal depositler, fagolizozomlar, myelin benzeri yapılar ve mitokondrilerde hasarın göstergesi olan şişme, elektron-dens granül birikmesi tespit edilmiştir (46).

ESWL sonrasında meydana gelen, ancak uzun dönemdeki sonucu tam olarak bilinmeyen bulgulardan biri böbrekte meydana gelen skar formasyonudur. Bu lezyonun klinik öneme sahip bir fonksiyon bozukluğuna genellikle neden olmadığı belirtilse de renal korteksten medullaya uzanan çizgisel hemorajinin lineer skara neden olması halinde klinik önemin ne olacağı tam olarak bilinmemektedir (29).

Korteks ve komşu medüller bölgede gösterilebilen intertübüler skleroz ve hyalinozis, hemorajik ekstrasvazasyonun fibroskatrisiyal organizasyonuna bağlı olarak oluşabilmektedir. Bu fibrotik alanlar küçük olsa bile kalıcı lezyon özelliği taşımaktadır (46).

Şimdiye kadar ileri sürülmüş mekanizmalardan biri ESWL'nin vasküler hasar ve tromboz zemininde oluşan hipoksi ve iskemi yoluyla hasar oluşturduğu görüşüdür (47).

Karlsen ve Beny'nin (29,32) söz ettiği diğer bir mekanizma, ödem ve albumin kaçağıyla sonuçlanan vasküler geçirgenlikte artış ve mitokondri hasarıyla gösterilebilen hücre içi metabolizma disfonksiyonudur.

Bu hasar şekilleri artık şok dalgalarının sadece mekanik etkilerine bağlanmamaktadır. Fiziksel etkilerinin yanında değişik kimyasal olayların da bu süreçte etkin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Serbest radikaller işte bu kapsamda ele alınıp incelenmektedir. Suhr ve Morgan (23,48) ESWL'nin mikro ortamda kavitasyon etkisiyle yüksek basınç ve ısı oluşturarak serbest radikal oluşumuna neden olduğunu bildirmişlerdir.

Kavitasyon hem fiziksel, hem de serbest radikal oluşumuna yol açtığı için de kimyasal özellik göstermektedir. Kaviteasyon, istenmeyen etkilere neden olduğu kadar taşın fragmentasyonunu gerçekleştirilmektedir (48).

Şok dalgalarının serbest radikal oluşumuna neden olduğu Sarıca ve ark. (47) tarafından antioksidan enzimlerdeki düşme ile göstermişlerdir.

Çalışmamızda; serbest radikal oluşumundan ziyade, endojen ve ekzojen etkenlerin, özellikle renal tübüler hücrelerdeki yaptığı hasarıda, son yıllarda üzerinde yoğun bir şekilde çalışılan, hasarlanmış veya yaşlanmış hücrelerin programlanmış hücre ölümü olarak adlandırılan apoptozisin rolünü değerlendirmeye çalıştık.

İskemi, toksinler ya da hasarın endojen mediatörleri ile tetiklenen apoptozis, renal hasarı başlatıcı bir etken olabilir. Apoptotik hücre ölümü regülatör proteinlerin moleküler kontrolü altındaki aktif bir süreç olup, morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin her ikisiyle de karakterizedir. Bu değişiklikler genellikle apoptozisi arttıran bazı letal faktörlerin (TNF, fas gibi) yokluğunun ya da yaşam sürecini belirleyen faktörlerin (EGF, IGF gibi) varlığının, hücrenin mikro çevresinde bir cevabı olarak görülmektedir. Letal faktörler, spesifik hücre ölüm reseptörlerini aktive edebilir ya da reseptör aktivasyonu olmadan hücreye hasar verebilir (49).

Diğer tedavi modalitelerinin yanı sıra en az invaziv yöntem olan ESWL'nin bile renal hücre hasarı oluşturduğu çeşitli laboratuvar ve patolojik yöntemlerle gösterilmiştir. Bu hasarı en aza indirmeğe yönelik aralarında antioksidanlarında bulunduğu bir çok çalışma yapılmıştır. Bu amaçla nifedipin ve bir antibiyotik olan fosfomisin denenmiş, ayrıca serbest radikal koruyucu özellikler taşıyan verapamil, allopürinol ve mannitol gibi maddeler de uygulanmıştır (32).

Fegan ve ark. (50) yaptığı çalışmada; böbrekteki sıcak iskemik hasarı önlemede kullanılan bazı ilaçların, böbreği ESWL'nin etkisinden korumadaki rolünü araştırmak için tavşanlara ESWL öncesi verapamil, mannitol ve enalapril ile deneysel çalışma sonuçlarına göre; renal hasarlanma da anlamlı olabilecek azalma gözlenmezken, allopürinol verdikleri grupta subkapsüler fibrozis gelişiminin anlamlı şekilde azaldığını ortaya koymuşlardır.

Bu antioksidan ilaçlardan E vitamini, süperoksit ve hidroksil radikali, ayrıca hipoklorit iyonu gibi toksik metabolitleri uzaklaştıran, Cynshi ve ark. (51) göre güçlü, Suhr ve ark. (48) göre orta derecede güçlü bir fenolik antioksidandır. Alfa-tokoferol, biyolojik membranları lipid peroksidasyonundan etkili bir şekilde koruyabilmektedir. Böylece kalsiyumla olan apoptozisi ve tümör progresyonuna neden olabilen radikallerin zarla ilgili etkilerini önlemiş olmaktadır (52).

Askorbik asit ise insan için dışarıdan alınması gereken bir vitaminken bir çok memeli türünde endojen olarak üretilmektedir. C vitamini yetmezliği; oksidatif DNA hasarını artırsa da, yetmezliği olan populasyona C vitamini verilmesinin kanser insidansı üzerine olumlu ya da olumsuz bir etki yapmadığını bildirilmiştir (52). Olumlu etkilerinin yanında C vitamini için Korsmeyer ve ark. (53) çok aykırı bir iddiada bulunmuş ve bu vitaminin serbest radikallerle başarılı olan tümör klon eliminasyonunu in vivo olarak bozabileceğini söylemişlerdir. Bu yargıya; bcl-2 üreten kanser hücrelerinin, bcl-2 proto-onkogeninin radikalle indüklenmiş apoptotik hücre ölümünü inhibe etmesinden dolayı immun sistemin saldırısından kurtulmasının gösterilmesiyle varmışlardır (52). Buettner ve Jurkiewicz (54) C vitamininin bir antioksidan olduğu kadar, demir ve bakır gibi redoks-aktif metalleri indirgeyebildiği için aynı zamanda bir prooksidan madde olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Özgüner ve ark. (55) yeni bir antioksidan olan caffeic asit fenil esterinin ESWL'nin yol açtığı renal oksidatif strese önemli koruyucu etkisi olduğunu bildirmişlerdir.

Strohmaier ve ark. (56,57) ESWL ile oluşan oksidatif strese, antioksidan bir ajan olan selenyum ile yaptığı çalışmada, selenyumun koruyucu etkileri olduğunu rapor etmiştir Aynı grup, diğer bir çalışmasında ise; bir kalsiyum kanal blokleri olan nifedipinin ESWL ile oluşan tübüler hasar üzerine etkisini araştırmışlar. Nifedipinin verapamil gibi koruyucu etkisinin olduğunu, altta yatan mekanizmanın henüz net olmadığını ve araştırmaların devam etmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Sarıca ve ark. (58) hiperokzalurik diyet verilen tavşan modelinde ESWL sonrası ortaya çıkan renal tübül hasarın kalsiyum kanal blokeri ajan olan verapamil ile azaltılabileceğini göstermişler.

Çalışmamızda; etilen glikol alan, Grup IIB'de orta derecede sitoplazmik apoptozis gözlenmiştir. İndometazin verilmeksizin etilen glikol ve ESWL uygulanan geç dönem Grup IIIB'de şiddetli sitoplazmik apoptozise rastlanmıştır. Etilen glikol, ESWL ve koruyucu etkisini araştırdığımız indometazin verilen Grup IVB'de ise geç dönemde sınırdaki sitoplazmik apoptozis tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Bu bulgularla, üriner sistem taş hastalığı etiyolojisinde yer alan hiperokzalüri ile güncel tedavi yöntemlerinden ESWL'nin böbrek üzerine hasar yapıcı etkisini, programlanmış hücre ölümü olan apoptozisi mikroskopik olarak gösterdik. Oluşan bu hasarı önleyebilmek için, Tavlı ve ark. (59) ESWL'nin böbrek dokusuna yaptığı hasarın verapamil, allopürinol ve indometazin koruyucu etkilerini histopatolojik olarak değerlendirirken, bu ajanların 7 günlük uygulamadan sonra incelenen böbrek dokularında, hasarı azaltıcı etkilerinin olmadığını bildirmişlerdir. Oysa Strohmaier, Sarıca ve Fegan (50,57,58) yaptıkları çalışmalarda, allopürinol ve verapamilin koruyucu etkilerini bildirmişlerdir.

Araştırmamızda daha önce kullanılan ajanlar yerine, antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik olan indometazin ile (60) nasıl bir sonuç elde edeceğimizi düşündük ve sonuçlarımızı sunduk.

Elde ettiğimiz verilere göre; hiperokzalürik diyet verilip ESWL uygulanan tavşan modelinde, renal tübül epitel hücrelerinde apoptotik değişiklikleri ve derecelerini gösterdik. Hiperokzalüri oluşturup ESWL uygulanan erken dönem Grup IIIa ile indometazin verilen erken dönem Grup IVa arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Ancak indometazin verilen geç dönem Grup IVb ile indometazin verilmeyen geç dönem Grup IIIB karşılaştırıldığında indometazin koruyucu etkisi istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur

($p < 0.05$). Tavlı ve ark. aksine erken dönemden çok özellikle geç dönemde indometazinin koruyucu etkileri histopatolojik olarak gösterilmiştir.

Üriner sistem taş hastalığının tedavisinde; özellikle ESWL'de ve hiperokzalüri gibi renal hasarda rolü bilinen etmenlerin, renal parankimal hücrelere olumsuz etkilerini önleyebilecek ajanlardan antioksidanlar, vitaminler ve Ca^{+} kanal blokerleri dışında, antiinflamatuvar bir ajan olan indometazinin de koruyucu etkisini histopatolojik olarak gösterdik.

Üriner sistem taş hastalığı tedavisinde; hangi tedavi metodolojisi uygulanırsa da değişmeyen gerçek, taşın tekrarlama özelliğinin kaçınılmaz olduğudur. Bunu minimize etmek için ise, üriner taş risk faktörlerinin ortaya konması, tedavide kullanılan yöntemlerde renal hasarın minimize edilmesi ve taştan arınma sonrası preventif yöntemlerin ve tedavilerin uygulanmasından geçmektedir.

Çalışmamızda gösterdiğimiz üzere üriner taş hastalığında noninvaziv tedavi metodu ESWL, başarılı sonuçlarının yanı sıra renal hücre hasarı yanı sıra toplam renal fonksiyonda azalmaya neden olmakta, belkide rekürrensler için nüve teşkil eden rolü oynamaktadır. İndometazinin renal hücre hasarını önleyici özelliği ile, ESWL tedavisi alan olgularda renal fonksiyonların korunacağı ve muhtemel taş gelişimini en azından erteleyeceğine inanmaktayız. Ancak bu konuda daha uzun süre içeren ve uygulamanın insanlarda gerçekleşeceği çalışmalara gerek vardır.

6. SONUÇLAR

Yaptığımız deneysel araştırmanın verileri ışığında aşağıdaki sonuçlara elde edilmiştir.

1. % 1'lik etilen glikol ile tübüler hücrelerde, bu maddeye maruziyetin süresiyle orantılı olarak değişik oranda kristal birikimi göstermiş olup literatür bilgilerine yakın sonuçlar elde edilmiştir.
2. Renal tübüler hücrelerde oluşan kristalizasyonun, ESWL uygulanan grupta daha şiddetli tespit edilmesi, ESWL'nin tübüler hasarı daha da artırdığını göstermektedir.
3. Hiperokzalüri ve ESWL'nin, tübüler hücrelerde ki olumsuz etkilerini en aza indirmek için yapılan bir çok antioksidan ajan çalışmaları yanında, bizim çalışmamızda kullanılan indometazinin özellikle uzun dönemde histopatolojik etkilerindeki olumlu sonuçları, bu yelpazeye ek bir ajan sunmuştur.
4. Renal tübülüs hücrelerindeki değişikliklerin apoptozis niteliğinde olduğu gösterilmiş, etkisini araştırdığımız indometazinin geç dönemde daha az apoptotik değişikliklere yol açtığı, bunun ise, diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı olduğu bulunmuştur. Bununla indometazinin hücresel hasarı azaltabileceği kanısına varılmıştır.

5. Üriner sistem taş hastalığı tedavisinde; cerrahi teknik ve teknolojik ilerlemenin gerisinde kalan koruyucu tedavinin, özellikle taş oluşumu ve oluşabilecek renal tübüler hasarı en aza indirmek için ideal olduğu, ancak bunun yeni çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Antiinflamatuvar ajan olan indometazinin bu açıdan koruyucu rolü vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Stoller ML. Urinary Stone Disease. In: Tanagho E, McAninch J (eds). Smith's General Urology (16nd. ed). London, Prentice Hall International Inc. 2004: 197-221.
- 2- Blumend JD, Vaughan D. Physiology, Pathology, and Management of Upper Urinary Tract Diseases. In: Walsh P, Retik A, Vaughan D, Wein A (eds). Campbell's Urology (8nd. ed). Philadelphia, W.B. Saunders Com. 2002: 167-227.
- 3- Menan M. Resnick MI. Urinary Lithiasis: Etiology, Diagnosis and Medical Manangement. In: Walsh P, Retik A, Vaughan D, Wein A (eds). Campbell's Urology (8. nd. ed). Philadelphia, W.B. Saunders Com . 2002; 3229-3305.
- 4- Koul H, Kenington L, Nair G, Honeyman T. Oxalate induced inititation of DNA synntesis in LLC-PK1 cells, a line of renal epithelial cells. Biochem Biology Res. Comm. 1994; 205: 1632
- 5- Chevalier RL, Thornhill BA, Wolstenholme JT. Renal apoptosis and clusterin following ureteral obstruction: the role of maturation. J Urol. 1996; 156: 1474-1479
- 6- Williams Peter L. The Anatomical Basis of medicine and surgery. In: Williams L, Warwick R, Dyson M, Bannister L (eds). Gray's Anatomy (37nd. ed). 1989: 1396-1416.
- 7- Kabalin J N. Surgical Anatomy of The Retroperitoneum, Kidneys, and Ureters. In: Walsh P, Retik A, Vaughan D, Wein A (eds). Campbell's Urology (8nd. ed). Philadelphia, W.B. Saunders Com . 2002: 3-70.
- 8- Guyton A. Textbook of Medical Physilology (7nd. ed). W.B. Saunders Comp. 1986; 569-590.
- 9- Jenkins AD. Adult and Pediatric Urology (3nd. ed). St. Louis Mosley Year Book, 1996; 461-505.
- 10- Smith LH. Solution and Solute. Endocrinol Metab Clin North Am. 1990: 19; 767-772.

- 11- Balaji KC, Menon M. Mechanism of stone formation. *Urol Clin North Am.* 1997; 24: 1-10.
- 12- Khan SR, Hackett RL. Calcium oxalate urolithiasis in the rat: Is it a model for human stone disease ? *Scanning microsc.* 1995; 2: 759-774
- 13- Khan S. Pathogenesis of oxalate urolithiasis; Lessons from experimental studies with rats. *Clin J Am Nephrol.* 1991; 17: 398-401
- 14- Cotran S, Kumar V, Collins T. Obstructive Uropathy. In: Cotran S (eds). *Pathology Basis of Disease* (6nd ed). Philadelphia, W.B. Saunders Com. 1998: 988-989.
- 15- Guyton A. *Textbook of Medical Physiology* (7nd ed). W.B. Saunders Comp. 1986; 569-590.
- 16- Ertürk E, Kiernon M, Suzan R. Clinical association with urinary GAG and urolithiasis. *Urol.* 2002; 59: 495-499
- 17- Khan SR, Shevock PN, Hackett RL. Acute hyperoxaluria, renal injury and calcium oxalate urolithiasis. *J Urol.* 1992; 147:226-230
- 18- Sarıca K, Erbağcı A, Yağcı F, Bakır K, Erturhan S, Uçak R.. Limitation of apoptotic changes in renal tubular cell injury induced by hyperoxaluria. *Urol Res.* 2004; 32: 271-277
- 19- Whyllie A, Kerr JFR, Currie AR. Cell death : The significance of apoptosis, *Int Rev Cytol.* 1980; 68; 251-305
- 20- Cummings MC, Winterford C, Walker N. *Apoptosis Histology for Pathology.* 1997: 3-8.
- 21- Kerr JFR, Winterford C, Harmon B. Apoptosis. *Science.* 1993: 2013-2023.
- 22- Mundy AR, Fitzpatrick J, Neal ED, Gerorge NR. *Scientific Basis of Urology.* Issis MM, Oxford-UK. 1999: 301-319.
- 23- Morgan TR, Ladone VP, Heston WDW, Zeitz L, Fair WR. Free radical production by high energy shock waves comparison with ionizing irradiation. *J. Urol.* 1988; 139:186-189
- 24- Stoller ML. Extracorporeal shock wave lithotripsy. Tanagho EA, Mc Aninch JW (eds). *Smith's General Urology* (14nd ed). Appleton & Lange, Connecticut. 1995; 305-313
- 25- Gillenwater JY. Extracorporeal shock wave lithotripsy for the treatment of urinary calculi. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW (eds). *Adult and Pediatric Urology* (2nd ed). Mosby Year Book, St Louis. 1991; 695-710.

- 26- Delius M, Eizenhoefer H, Denk R. Biological effects of shock waves. *J Acoust Soc Am.* 1988; 14(2): 117-122
- 27- Back W, Kohrmann KU, Bensemam J, Rassweiler J, Alken P: Histomorphologic and ultrastructural findings of shockwave-induced lesions in the isolated perfused kidney of the pig. *J Endourol.* 1994; 8(4): 257-261
- 28- Banner B, Ziesmer D, Collins LA. Proliferative glomerulopathy following extracorporeal shock wave lithotripsy in the pig. *J Urol.* 1991; 146(5): 1425-1428
- 29- Karlsen SJ, Smevik B, Hoving T. Acute morphological changes in canine kidneys after exposure to extracorporeal shock waves. A light and electron microscopic study. *Urol Res.* 1991; 19(2): 105-115
- 30- Kohrmann KU, Back W, Bensemam J, Florian J, Weber A, Kahmann F et al. The isolated perfused kidney of the pig: new model to evaluate shockwave-induced lesions. *J Endourol.* 1994; 8(2): 105-110
- 31- Jeager P, Redha F, Marquardt K, Uhisimid G, Hauri D. Morphological and functional changes in canine kidneys following extracorporeal shock-wave treatment. *Urol Int.* 1995; 54(1): 48-58
- 32- Beyni L, Weizheng Z, Puyun L. Protective effects of nifedipine and allopurinol on high energy shock wave induced acute changes of renal function. *J Urol.* 1995; 153: 596-598
- 33- Knapp PM, Kulb TB, Lingeman JE. Extracorporeal shock wave lithotripsy induced perirenal hematoma. *J Urol.* 1998; 139: 700-703
- 34- Hansson RB, Hansson HA, Jonsson O, Lindhom L, Pettersson S, Schersten T et al. Protection of renal cells against free radical damage in vitro. A morphological and functional study on human and rabbit kidney cells. *Am J Clin Pathol.* 1987; 87(5): 601-607
- 35- James E, David A, Andrew P. Surgical Management of Urinary Lithiasis. In: Walsh P, Retik A, Vaughan D, Wein A (eds). *Campbell's Urology* (8. nd. ed). Philadelphia, W.B. Saunders Com . 2002: 3361-3451.
- 36- Karlsen SJ, Berg JK. Acute changes in renal function following extracorporeal shock wave lithotripsy in patient with a solitary functioning kidney. *J Urol.* 1991; 145: 353-356
- 37- Chaussy C, Schmeidt E, Jocham D, Brendel W, Forssmann B, Walther V. First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *J Urol.* 1982; 127:417-420

- 38- Wilbert D, Bichler KH, Strohmaier WL, Flüchter SH. Glomerular and tubular damage after extracorporeal shock wave lithotripsy assessed by measurement of urinary proteins. *J Urol.* 1993; 32(5): 426-431
- 39- Brien G, Krischner P, Sydow K, Schröder H. Investigations on the kidney by lithostar. In: *Proceedings of the european symposium on urolithiasis.* Amsterdam; *Experta Medica.* 1990: 160-163.
- 40- Corbally MT, Ryan J, Fitzpatrick J, Fitzgerald RJ. Renal function following extracorporeal lithotripsy in children. *J Ped Surg.* 1991; 26(5):539-540
- 41- Kilic S, Yaman O, Sarıca K, Yaman LS, Suzer O. Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on stone forming risk factors. *Int Urol Nephrol.* 1996; 28: 137-140
- 42- Oehlschlager S, Albrecht S, Hakenberg OW. Early changes of oxalate and calcium urine excretion in those with calcium oxalate stone formation after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urol.* 2003; 62 (1): 17-21
- 43- Ogawa Y, Miyazoto T, Hatano T. Oxalate and Urinary Stones. *World J Surgery.* 2000; 24: 1154-1159
- 44- Ogawa Y, Tanako T, Yamaguchi K. Effects of sodium citrate and citric acid in preventing experimental calcium oxalate urolithiasis in rats. *Act Urol.* 1987; 33: 21-26
- 45- Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease; advances in pathogenesis and clinical management. *The Lancet.* 2001; 358: 651-656
- 46- Rigatti P, Colombo R, Centemero A, Francesca F, Di Girolamo V, Montorsi F et al. Histological and ultrastructural evaluation extracorporeal shock wave lithotripsy-induced acute renal lesions: preliminary report. *Eur Urol.* 1989; 16(3): 207-211
- 47- Sarıca K, Koşar T, Yaman Ö, Bedük Y. Evaluation of ischemia after ESWL; detection of free oxygen radical scavenger enzymes in renal parenchyma subjected to high energy shock waves. *Urol Int.* 1996; 57(4): 221-225
- 48- Shur D, Brummer F, Irmer U, Schlachter M, Hulser DF. Reduced cavitation-induced cellular damage by the antioxidative effect of vitamin E. *Ultrasonics.* 1994; 32(4): 301-307
- 49- Ortize A. Apoptotic regulatory proteins in renal injury. *Kidney Int.* 2000; 58:467-485
- 50- Fegan JE, Husman DA, Alexander BS, Feagin B, Preminger GM. Preservation of renal architecture after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Endourol.* 1991; 5: 273-276

- 51- Cynshi O, Takashima Y, Katoh Y, Tamura K, Sato M, Fujita Y. Action of phenolic antioxidants on various active oxygen species. *J Biolumin Chemilumin.* 1995; 10(5): 261-269
- 52- Dreher D, Junod AF. Role of oxygen free radicals in cancer development. *Eur J Cancer.* 1996; 32A(1): 30-38
- 53- Korsmeyer SJ, Shutter JR, Veis DJ, Merry DE, Oltvai ZN. Bcl-2/Bax: a rheostat that regulates an anti-oxidant pathway and cell death. *Cancer Biol* 1992; 4: 327-332
- 54- Buettner GR, Jurkiewicz BA. Catalytic metals, ascorbate and free radicals; combinations to avoid. *Radiat Res.* 1996; 145 (5); 532-541
- 55- Ozguner F, Armagan A, Koyu A, Çalışkan S, Koylu H. A novel antioxidant agent caffeic acid phenethyl ester prevents shock wave-induced renal tubular oxidative stress. *Urol Res.* 2005; 33:239-243
- 56- Strohmaier WL, Lahme S, Wesdenbach PM, Bichler KH. Reduction of high-energy shock wave-induced renal tubular injury by selenium. *Urol Res.* 1999 27: 382
- 57- Strohmaier W, Koch J, Balk KN, Wilbert DM. Limitation of shock wave induced renal tubular dysfunction by nifedipin. *Eur Urol.* 1994; 25: 99-104
- 58- Sarıca K, Bakır K, Yağcı F. Limitation of possible enhanced crystal deposition by verapamil in renal parenchyma after ESWL application in rabbit model. *J Endourol.* 1999; 13: 343
- 59- Tavlı L, Vural Ö, Güngör S, Acarer E. Ekstrakorporeal şok Wave litotripsiye izleyen böbrek dokusu hasarına verapamil, allopürinol ve indometazinin koruyucu etkilerinin histopatolojik değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 1997; 17: 36-38
- 60- Kayaalp O. Non-Steroid antiinflamatuvarlar. Kayaalp O, Melli M (editörler). *Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji.* 11. baskı. Ankara, Hacettepe-Taş, 2005: 854-856.