



**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ESWL YAPILAN HASTALARDA BÖBREK HASARININ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE TAS, TOS, PARAOKSONAZ, IL-6
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Serhan GÜR

ÜROLOJİ UZMANLIK TEZİ

2016-KIRIKKALE



**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ESWL YAPILAN HASTALARDA BÖBREK HASARININ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE TAS, TOS, PARAOKSONAZ, IL-6
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Serhan GÜR

ÜROLOJİ UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ercan YUVANÇ**

2016-KIRIKKALE

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11.01.2017

Prof. Dr. Erdal Yılmaz
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Üroloji AD Başkanı
Jüri Başkanı

Yrd.Doç.Dr Ercan Yuvaç
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Üroloji AD
Üye

Doç. Dr. Berat Cem Özgür
S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji AD
Üye

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık hayatım boyunca engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ertan BATISLAM'a;

Tüm çalışma arkadaşlarına gereğinde bir oğul veya bir kardeş gibi davranan hayatım boyunca bana kattığı değerleri bir madalya gibi taşıyacağım kendisinin asistanı olmaktan büyük onur duyduğum sayın hocam Prof. Dr. Erdal YILMAZ'a;

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşmaktan kaçınmayan aynı zamanda her ihtiyacımız olduğunda bir dost olarak yardımını esirgemeyen sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Devrim TUĞLU'ya;

Asistanlık ve tez sürecimde her konuda yardımlarını ve desteğini gördüğüm, yalnızca tıbbi değil aynı zamanda hayat tecrübelerinden de çokça faydalandığım kendisiyle çalışmış olmaktan her zaman gurur duyacağım tez hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Ercan YUVANÇ'a;

Kendisi ile çalışma fırsatı bulduğum süre içerisinde bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan ve yol gösteren sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Fatih ATAÇ'a;

Beraber asistanlık eğitiminde bulunduğum, Op. Dr. Fatih Bal, Op. Dr. Koray Kırdag, Dr. İsmail Beşer ve Dr. Mehmet Özavcı'ya paylaştığımız her şey için;

Asistanlık dönemimde ve tezimde yardım ve dostluğunu esirgemeyen sayın Oktay Demirel'e;

Asistanlık dönemince beraber çalıştığımız tüm servis ve ameliyathane personeline;

Hayatım boyunca desteğini hiç esirgemeyen bu günlere gelmemde sonsuz katkıları olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime;

Hayatıma değer katan, desteğini her an hissettiğim sevgili hayat arkadaşım, değerli eşim Dr. Hilal Gür'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

GÜR S, Eswl yapılan hastalarda böbrek hasarının değerlendirilmesinde TAS, TOS, Paraoksonaz, İL-6 parametrelerinin değerlendirilmesi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2016.

Vücut dışından şok dalgaları ile taş kırma işleminin (ESWL) böbrek taşı tedavisinde açık etkinliği yanında böbrek üzerine olan olumsuz etkileri ve bu etkinin belirlenmesine yönelik biyomarker arayışları son yıllarda ilgi konusu olmuştur.

Çalışmaya ESWL tedavisi alan 40 hasta alındı. Üriner sistem taşı dışında renal patolojisi olanlar, diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi böbreği etkileyen sistemik hastalığı olanlar, üriner ve üriner sistem dışı tümörü olan hastalar, aktif üriner sistem enfeksiyonu veya üriner sistem dışı enfeksiyonu olanlar, alkol ve sigara içenler, bilinen antioksidan ilaç kullanan ve organ yetmezliği olan hastalar çalışmaya alınmadı. Bu çalışmada böbrek taşı nedeniyle ESWL yapılan hastalarda işlem öncesi ve işlemden 2 saat sonra alınan venöz kan örneklerinde total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS), oksidatif stres indeksi (OSI), Paraoksanaz ve IL-6 parametrelerini çalışılarak erken dönemde renal hasar belirteci olarak kullanılabilirlikleri araştırılmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda, ESWL'nin oksidan/antioksidan dengeyi oksidanlar lehine bozduğunu IL-6 artışı ve PON-1 azalışı ile gözledik ancak TAS, TOS ve OSI parametrelerinde değişiklik göremedik, bu durum IL-6 ve PON-1'in ESWL yapılan hastalarda renal hasarın belirlenmesinde erken dönem için daha hassas markırlar olabileceği göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Ekstrakorporeal şok wave litotripsi (ESWL), Total antioksidan seviye (TAS), Total oksidan seviye (TOS), Oksidatif stres indeksi (OSI), Paraoksanaz, İnterlökin-6 (IL-6)

ABSTRACT

GÜR S, Evaluation of Tas, Tos, Paraoksonaz and IL-6 parameters for the renal tissue damage of the Eswl-applied renal patients, Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Urology, Dissertation Thesis, Kırıkkale, 2016.

Despite the its obvious effectiveness on the treatment of renal calculus, the negative effects of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) on kidneys and the search of biomarkers to determine these effects have been under the spotlight in recent years.

40 ESWL treated patients were included to the study. The patients having renal pathology other than renal calculus, having systemic diseases affecting kidneys such as diabetes mellitus and hypertension, having urinary or other kind of tumor, having active urinary infection or other kind of infection, smoking, drinking alcohol, using antioxidant medicine and having organ failure were excluded from the study. In the scope of this study, total antioksidant status (TAS), total oksidant status (TOS), oxidative stress index (OSI), Paraoxanase and interleukin-6 (IL-6) parameters of pre-treatment and 2-hour post-treatment venous blood samples of the ESWL applied renal calculus patients were evaluated and the usability of these parameters were researched as early stage renal injury markers.

Conclusion: In this study, we observed that ESWL destabilizes the oxidant/antioxidant balance on behalf of oxidants, increases IL-6 and decreases Paraoxanase, on the other hand, we did not observe any alteration on TAS, TOS and OSI parameters, this conclusion demonstrates that Paraoxanase and IL-6 may be more sensitive early stage markers for determination of renal damage of ESWL-treated patients.

Keywords: Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL), Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS) , Oxidative Stress Index (OSI), Paraoxanase , Interleukin-6 (IL-6)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
YABANCI DİLDE ÖZET (ABSTRACT).....	iv
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER VE RESİMLER	vii
TABLolar.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
4.BULGULAR.....	52
5.TARTIŞMA.....	56
6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	62
7.KAYNAKLAR.....	63

SİMGELER ve KISALTMALAR

TAS	: Total antioksidan durum
TOS	: Total oksidan durum
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
POS	: Paraoksanaz
İL-6	: İnterlökin – 6
ÜSTH	: Üriner sistem taş hastalığı
ESWL	: Vucut dışından şok dalgaları ile taş kırma
PNL	: Perkütan nefrolitotomi
URS	: Üreterorenoskopi
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
Cl	: Klor
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
Mg	: Magnezyum
Cr	: Kreatinin
ÜA	: Ürik Asit
BUN	: Kan üre azotu
DÜSG	: Direk üriner sistem grafisi
İVP	: intravenöz pyelografi
BT	: Bilgisayarlı tomoğrafi
NKBT	: Kontrastsız Bilgisayarlı tomoğrafi
USG	: Ultrasonografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
EAU	: Avrupa Üroloji Derneği
MI	: Myokard infarktüsü
LDH	: Laktat dehidrogenaz
SGOT	: Serum glutamik oksaloasetik transaminaz

SOR	: Serbest oksijen radikalleri
O ₂	: Süperoksit radikali
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit radikali
NO	: Nitrik oksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
L	: Lipid radikali
LOO	: Lipid peroksit radikali
MDA	: Malondialdehit
TBA	: Tiyobarbitürik asit
SOD	: Süperoksit dismutaz
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
GSH-Rd	: Glutatyon Redüktaz
G&PD	: Glukoz 6 fostat dehidrogenaz
NADPH	: β-nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
eNOS	: Endotelyal Nitrik oksit sentaz
GSH	: Glutatyon
AU	: Arbitrary Units
BKİ	: Beden kitle indeksi

ŞEKİLLER VE RESİMLER

	Sayfa No:
Şekil 1. Taş oluşum mekanizmaları	7
Şekil 2. ESWL cihazının bileşenleri	20
Şekil 3. Paraoksonazın yapısı.....	44



TABLULAR

Sayfa No:

Tablo 1. Kimyasal bileşenlerine göre bazı taş türleri ve özellikleri	11
Tablo 2. Böbrek taşlarında ESWL başarısını olumsuz etkileyen faktörler	25
Tablo 3. ESWL sırasında oluşabilecek böbrek ve çevre doku değişiklikleri	30
Tablo 4. Oksijen türevi bileşikler.....	34
Tablo 5. Antioksidanların sınıflandırılması.	41
Tablo 6. Hastaların bazı sosyodemografik özellikleri.	53
Tablo 7. Taş Lokalizasyonlarının Dağılımı	53
Tablo 8. Taş Sayılarının Dağılımı	54
Tablo 9. Taş Boyutlarının Dağılımı.....	54
Tablo 10. ESWL Öncesi ve Sonrası (120. Dk) Serum TAS, TOS, PON ve IL-6 (Ort. ± SD) Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	55

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem taş hastalığı (ÜSTH) üriner sistemin bilinen en eski ve en sık görülen hastalıklarından olup yaşla birlikte prevalansı artmaktadır. ÜSTH böbrek fonksiyon bozukluğu ve kalıcı renal hasara neden olabilen önemli bir sağlık problemidir (1).

Üriner sistem taş hastalığının görülme sıklığı dünyada coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte ülkemizde iklim ve çevre koşullarına bağlı olarak %15 civarındadır. ÜSTH erkeklerde kadınlara göre 1,5 kat daha fazla görülmektedir (1). Üriner sistem taş hastalarının yaklaşık %1'lik kısmını çocuklar oluşturur. Çocuk hastaların tamamı tekrarlayan taş oluşumu için yüksek risk kabul edilir (2). ÜSTH tekrarlama oranı yüksek bir hastalıktır. İlk tanıdan sonra bir yıl içindeki tekrarlama riski %10, genel tekrarlama riski ise %50–100 arasında değişmektedir.

Tedavi alternatifleri sıralandığında: medikal tedavi (taş oluşumunu önlemek, oluşmuş taşların büyümesini engellemek ve mümkünse taşları eritmek), vücut dışından şok dalgaları ile taş kırma (ESWL), perkutan nefrolitotomi (PNL), üreterorenoskopi (URS), açık ve laparoskopik cerrahidir. Taşa bağlı ölüm, tedavideki gelişmelere bağlı olarak oldukça azalmıştır. İlk kez 1980 yılında Almanya'da, Dornier HM3'ü (Human-3) insan böbrek taşı tedavisinde başarı ile kullanmış, takiben ESWL tedavisi kısa zamanda tüm dünyada kabul görmüş ve üriner sistem taş hastalığına yaklaşımda değişiklikler olmuştur. ESWL, uygulama kolaylığı, hospitalizasyon gerektirmemesi ve iş gücü kaybına sebep olmaması gibi üstünlükleri ile son yıllarda üriner sistem taşlarının tedavisinde büyük oranda invaziv işlemlerin yerini almıştır (4, 5).

Son yıllarda ESWL'nin ÜSTH'da yoğun olarak kullanılmasıyla beraber, böbrek fonksiyonları üzerine etkisi de sorgulanmaya başlanmıştır. ESWL ile ilgili olarak; subkapsüler-perirenal hematoma, kortikomedüller sınırın kaybolması, ürotelyumda yırtılma ve kanamalar, hematüri, kısmi veya tam üreteral tıkanma, hipertansiyon gelişmesi veya şiddetlenmesi, perirenal

fibrozis, üreteral fibrozis, böbrek kan akımının azalması, renal fonksiyon kaybı, pankreatit, akciğer kanamaları (özellikle çocuklarda), aritmiler, intestinal erozyonlar (hematokezya) ve transaminazların artışı gibi üriner veya üriner sistem dışı bir çok komplikasyon gelişimi rapor edilmektedir (6–11).

Böbreklerde, vücut dışından şok dalgaları ile taş kırma (ESWL) sonrasında oluşan birçok hasarın, geçici renal iskemi ve reperfüzyonun neden olduğu oksidatif strese bağlı olarak meydana geldiği kabul edilmektedir (12–16).

Normal fizyolojik şartlar altında, serbest oksijen radikallerinin üretimi ile antioksidan savunma sistemleri arasında bir denge vardır. Bazı durumlarda, oksidanların düzeylerindeki artışa ve/veya antioksidanların düzeyindeki azalmaya bağlı olarak oksidatif/antioksidatif denge, oksidatif yöne kayar ve birçok hastalığın patogenezi ile ilişkili olan oksidatif strese yol açar (17). Oksidatif stres, moleküler ve selüler doku hasarı olarak da bilinmektedir (18). Birçok oksidan ve antioksidan molekülün serum veya plazma düzeyleri, çeşitli analitik yöntemlerle ayrı ayrı ölçülebilir (19). Bununla birlikte, son yıllarda serum veya plazmadaki oksidanları ve antioksidanları total olarak ölçen daha pratik metodlar geliştirilmiştir. “Total oksidan durum (TOS)” ve “total antioksidan durum (TAS)” olarak ifade edilen bu ölçümler, oksidan ve antioksidanların ayrı ayrı ölçülmesinden daha kolay ve ucuza mal olmaktadır (17-19).

Inflamatuar yanıt tek bir biyokimyasal marker kullanılarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, tek bir markerın kullanılması, enflamatuar yanıt boyunca, uygun zamanda değerlendirmek için yeterli olmayabilir. Bu nedenle biz ESWL'ye inflamatuar yanıtı çok farklı parametrelerle ayrı ayrı değerlendirdik(226).

IL-6 çok çeşitli fizyolojik durumlarda ortaya çıkabilen akut faz yanıtı olan proinflammatuar bir sitokindir. IL-6; hücrel ve fizyolojik yanıtları oldukça

geniş bir yelpazede provake eden, enflamasyon ile tetiklenen akut faz yanıtının güçlü bir mediatörü ve aynı zamanda etkin anti-inflamatuar ve protektif özelliklere sahip bir sitokindir(212, 213, 214, 215, 216).

PON-1 kalsiyum bağımlı esteras olup yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile ilişkili olup, düşük yoğunluklu lipoproteini (LDL) oksidayondan koruyan bir enzimdir ve LDL oksidasyonunu azaltarak ateroskerozu önler. Antioksidan defans sistemini değerlendirmede PON-1 kullanılabilir. PON-1 azalması antioksidan aktivitenin azaldığı ve oksidatif stresin arttığı duruma işaret eder.

Bu çalışmada ESWL yapılan hastalarda böbrek hasarının değerlendirilmesinde total antioksidan durum (TAS), total oksidan durum (TOS), Paraoksonaz, IL-6 parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI

Epidemiyoloji

Antropolojik araştırmalarda M.Ö. 4800 yıllarına ait Mısır'da bulunan mumyalarda ve M.Ö. 1500'lere ait Kuzey Amerika yerlilerinin mezarlarında üriner sistem taşlarına rastlanmıştır. Ayrıca Hindistan'da bulunan M.Ö. 3000 yıllarına ait eski Sanskrit belgelerinde taş hastalığından bahsedilmektedir (20).

ÜSTH tarihi önemi yanı sıra böbrek işlev bozukluğu ve kalıcı böbrek hasarına neden olabilmesi sebebi ile halen önemli bir sağlık problemidir. Üriner sistem hastalıkları arasında enfeksiyonlar ve prostat hastalıklarından sonra 3. sıklıkla görülmektedir. İklim, beslenme alışkanlıkları, ırk, herediter faktörler ve cinsiyet gibi birçok faktör ÜSTH'da epidemiyolojik nedenlerdir (21,22).

Böbrek taşı görülme sıklığı %1-5 arasında olup, % 89,3'ü tek taraflı, %10,7'si ise bilateraldir (21-23). Endüstriyel toplumlarda taş hastalığı

görülme sıklığı daha yüksek olup %10-12 oranında olduğu bildirilmiştir (24,25). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada taş hastalığı sıklığı %14,8 olarak rapor edilmiştir (1).

Üriner sistem taş hastalığı her iki cinste de en sık 20 - 40 yaşları arasında görülmekte olup; erkeklerde %12, bayanlarda %6 oranında görülmektedir (26). Beyaz erkeklerde, siyah ırktan olan erkeklere oranla 3–4 kat daha fazla görülür (21,22,27). ÜSTH tekrarlama oranı yüksek bir hastalık olup, gerekli önlem alınmadığı takdirde ilk tanıdan sonra bir yıl içinde tekrarlama oranı %10, yaşam boyu tekrarlama oranı ise %50 civarındadır (28).

Taş oluşum mekanizmaları

Taş oluşumu, glomerüler filtratın nefron boyunca ilerlemesi sırasında meydana gelen kompleks fizyolojik bir süreçtir. İdrarın süpersatüre hale gelmesiyle başlar ve taş oluşturan tuzların presipitasyonu ile kristaller ve nükleuslar oluşur. Kristaller oluştuktan sonra idrarla atılabilir ya da toplayıcı sistem içerisinde kalarak taş formasyonu oluşturacak şekilde büyümeye devam edebilirler (29).

Taş oluşum etiyolojisini izah etmek için süpersatürasyon-kristalizasyon, idrar inhibitörlerinin yokluğu, matriks-nükleasyon (çekirdekleşme) ve epitaksi teorisi gibi teoriler ortaya atılmıştır. Bunun yanında bu dört mekanizmayı birleştiren kombine teori ve aynı zamanda; intranefronik ve fiks nükleasyon, ekstranefronik ve serbest parçacık nükleasyonu gibi kombine teoriler de ileri sürülmüştür (30).

Süpersatürasyon-kristalizasyon teorisi

İdrar gibi biyolojik vücut sıvılarının fizikokimyasal özellikleri, basit çözeltilere göre farklıdır. Taş oluşumunun merkezindeki olay süpersaturasyondur. Belirli bir pH ve sıcaklıktaki suya kristalize olabilen bir element konulduğunda, solüsyon halinde kalır. Ancak bu elementin miktarı artırılınca belirli bir seviyeden sonra artık eriyik halinde kalmaz ve doymuş haldeki madde kristalize olmaya başlar. pH ve sıcaklık, elementlerin solüsyonda erime ve kristal izasyonunda çok önemlidir.

Vücut sıcaklığının 37 °C olup değişmemesine karşın idrar pH değişiklikleri sık görülür. Mesela kalsiyum, oksalat gibi satürasyon düzeyini o maddelerin konsantrasyonları çarpımı kontrol eder. Bu iki maddenin satürasyonu artırıldığında belirli bir noktadan sonra kristalize olmaya başlar. Bu satürasyon noktasına 'termodinamik solubility product' (Ksp) adı verilir. Örneğin; kalsiyum oksalat monohidrat için Ksp saf suda ve 37 °C sıcaklıkta 2.34×10^{-2} dir. Bir elementin sudaki satürasyonunu ve Ksp'sini tespit etmek kolaydır. Fakat idrar, karışık ve kompleks bir solüsyon olduğundan sadece elementin idrardaki miktarı ile satüre hale gelemmez. İdrar, suya nazaran daha fazla maddeyi solüsyon halinde (süpersatüre solüsyon) tutabilme özelliğine sahiptir. Ayrıca idrar içerisindeki sitrat gibi bazı organik maddeler kalsiyum ile birleşerek kalsiyum sitrat oluşmasına ve kalsiyumun oksalat ile birleşmesini engeller. Sitrat eksikliği ise kalsiyumun oksalat ile birleşmesine, yani taş oluşumuna zemin hazırlar. Asidik idrarda sistin veya ürik asidin doymuşluk sınırını aşması kolaylaşır ve ürik asit ve sistin taşları oluşur. Yine alkali idrar magnezyum, amonyum ve fosfat iyonlarının doymuşluk sınırının aşmasına ve sitrüt taşlarının oluşmasına neden olur (31-33).

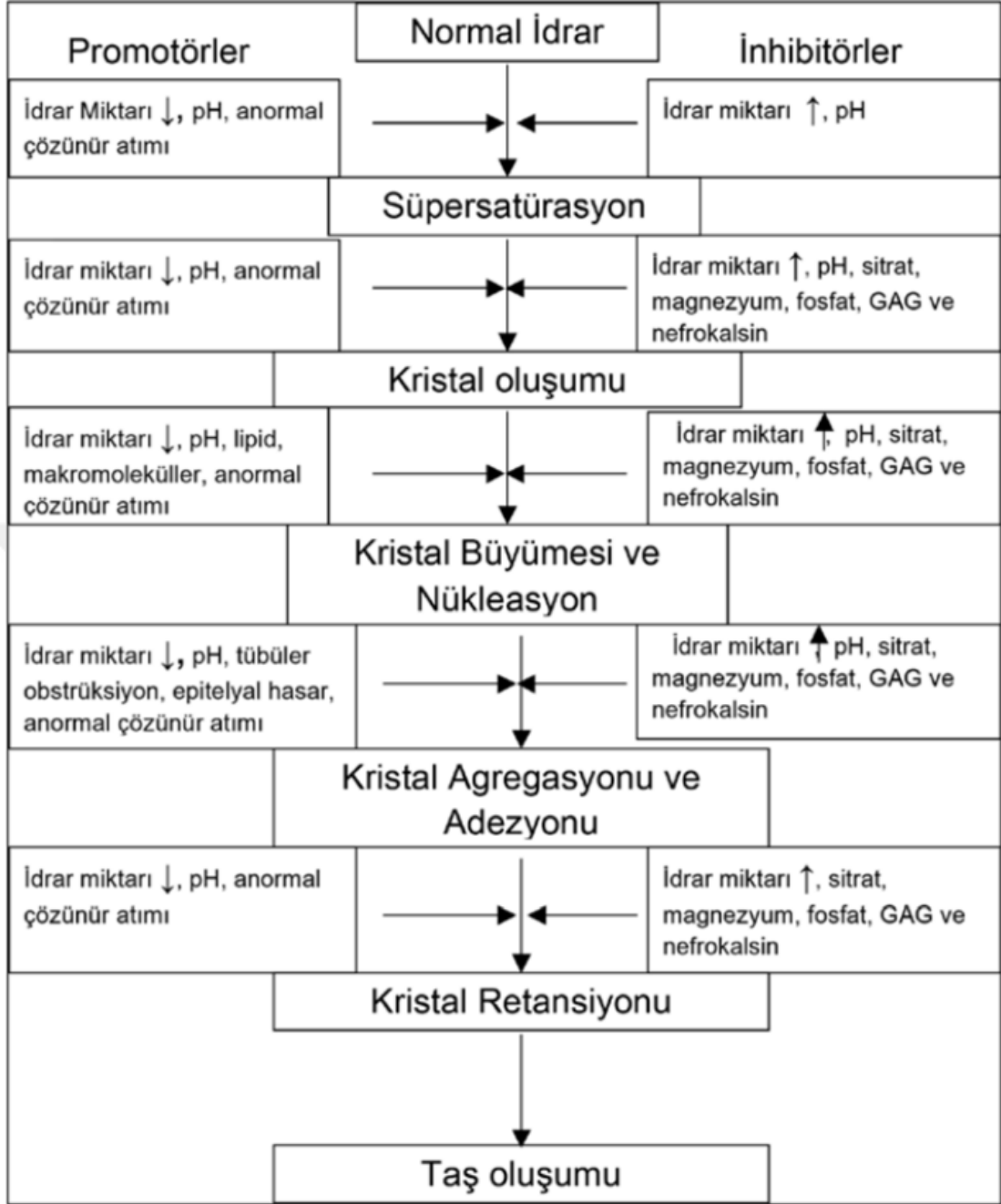
Kristalizasyon inhibitörlerinin eksikliği teorisi

Taş oluşumunun saturasyon ve inhibitörler arasındaki dengeye bağlı olduğu söylenebilir. İnhibitörler organik ve inorganik yapıda olabilirler. Taş oluşumunun değişik aşamalarına etki yaparak inhibitör olarak görev üslenirler. İdrarda sitrat, Mg, pirofosfat, nefrokalsin, Tamm-Horsfall proteini,

üropontin, çinko, alanin ve glikozaminoglikanlar gibi inhibitörler vardır (Şekil 1). Bunlar bioelektrik etkileri yoluyla kristallerin birbiri ile birleşmesini engeller. Glikozaminoglikanlar aynı zamanda kristallerin yüzeyine bağlanarak da etki gösterebilirler (34-36).

Kristal Oluşumundaki İnhibitör ve Promotör Maddeler

Bilinen inhibitör maddelerden en önemlisi sitrattır. Sitrata, primer olarak kalsiyumun okzalat ya da fosfat ile kompleks oluşumunu engeller. Sekonder olarak kalsiyum okzalatın presipitasyonunu ve bu kompleksin urat ile heterojen nükleasyon oluşturmasını engeller (37, 38). Magnezyum, okzalat ile kompleks oluşturarak kalsiyumun bağlanmasını önler. Aynı zamanda in vitro olarak kalsiyum okzalat kristallerinin büyümesini engellediği gösterilmiştir (39). Glikozaminoglikanlar ve mukopolisakkaridlerin de kristal nüveleşmesini önlediği gösterilmiştir. Özellikle heparin sülfatın kalsiyum okzalat monohidrat kristalleriyle güçlü bir ilişkisi olduğu saptanmıştır (40). Proksimal tübül kaynaklı bir protein olan nefrokalsin, dört izoforma sahiptir ve gama karboksilik asidi daha az içeren iki izoformu taş hastalarında daha fazla saptanır (41). Tamm - Horsfall proteinleri ise distal tübül kaynaklıdır ve kalsiyum okzalat monohidrat kristallerinin çökmesini engeller (42). Henle lupundaki distal tübül epitelyal hücreleri ile kemik matriksinden sentezlenen ve glikoprotein yapıda molekül olan osteopontin (üropontin), kalsiyum okzalat kristallerinin gelişip büyümelerini önler (43). Diğer bilinen inhibitör maddeler ise albümin, kalgranulin, glukozaminoglikanlar, inter- α -inhibitör, protrombin F1 fragmanı, pirofosfat, renallitostatin ve RNA/DNA parçacıkları olarak sayılabilir (44).



Şekil 1. Taş oluşum mekanizmaları (44)

Matriks-nükleasyon teorileri

Matriks; idrardaki proteinlerin bir ürünü olup, protein heksan ve heksaminleri içerir. Bu proteinler flokülasyona eğilimlidir. Bu floküllerin içerisine girip çöken idrar kristalloidleri birikerek taş oluşturabilirler. Ayrıca

matriks yapısına üromukoid, albümin ve globülin de girer. Üriner sistem taşlarının tümünün yapısında matriks bulunmaktadır. Boyce'a göre matriks taş ağırlığının %2.5' ini, sistin ve ürik asit taşlarının ise %10' unu oluşturur. Doymuşluk sınırı asılınca böbrek dokusu içinde veya serbest olarak idrar içinde taş oluşumu gerçekleşir. Tek bir kristal yapısında olabileceği gibi, yabancı cisim veya farklı yapıda bir kristal üzerine presipite olarak heterojen çekirdek oluşumu görülebilir. Randall, renal papillaların subepitelyal bölgesinde bulunan kalsifiye plakların taş oluşumuna bir nüve meydana getirdiğini ileri sürmüştür (45, 46).

Epitaksi

İdrarda fazlaca kristal oluştuğunda idrarın kalan kısmında kristalize olabilen madde tükendiğinden ilgili maddenin kristal oluşumu durur. Belli bir çeşit kristal belirli bir büyüklüğe geldikten sonra bunun üstüne kafes yapıları birbiri ile uyumlu bir başka çeşit kristal gelip yerleşebilir. Buna epitaksiyal oluşum denir. Epitaksiyal teoriye örnek olarak kalsiyum oksalat-ürik asit taş oluşumu örnek olarak verilebilir. Sistin bu şekilde bir taş yapısına katılmaz (47).

Kombine Teoriler

Tüm teorileri beraberce değerlendirmekte ve böbreğin kristalize olacak maddeyi atması ve pH değerlerine etki yapması gerektiğini ileri sürer.

İntranefronik ve Fiks Nükleasyon Teorisi

İlk kristal çekirdeği tüp hücrelerinde başlamakta, buradan tüp içindeki idrara atılmaktadır. Bu teoriye göre serbest kristal nükleasyona ihtiyaç yoktur (48,49).

Ekstranefronik ve serbest partikül nükleasyonu teorisi

Kristal serbest olarak idrarda oluşur, ancak inhibitör defekti yüzünden büyür ve taş oluşur (50).

Kimyasal yapısına göre üriyer taşlar

Dünyada en çok görülen taş, kalsiyum oksalat ve kalsiyum oksalat - kalsiyum fosfat karışımı olan mikst taşlardır. Üriyer sistem taşlarının %35'i kalsiyum oksalat taşlarıdır. %30–35 mikst kalsiyum oksalat ve fosfat, %15-20 magnezyum amonyum fosfat, %5-10 ürik asit taşlarına rastlanır. Pür kalsiyum fosfat %5, sistin taşları ise %2 oranında görülür. Bunun dışında kalan taşlar enderdir. Taşların %70'i kalsiyum oksalat içerir (31).

İnorganik taşlar:

1. Kalsiyum oksalat taşları
 - a) Kalsiyum oksalat monohidrat (Whewellite)
 - b) Kalsiyum oksalat dihidrat (Weddelite) taşları
2. Kalsiyum fosfat taşları
3. Kalsiyum oksalat ve fosfat karışımı (mikst) taşlar

Organik taşlar:

1. Magnezyum-amonyum fosfat taşları
- 2 Ürik asit taşları
3. Sistin taşları
4. Ksantin taşları
5. Triamteren taşları

Diğer Taşlar:

1. Silikat taşları
2. Dihidroksiadenin taşları
3. Amonyum asit nitrat taşları
4. Spurious taşları
5. Guaifenesin
6. Efedrin
7. Matriks taşları

Radyoopasitesine göre taşlar:**A-Nonopak taşlar**

1. Ürik asit
2. Ürat
3. Ksantin
4. 2,8 dihidroksiadenin
5. İlaç taşları (indinavir, sülfonamid)

B-Semiopak taşlar:

1. Magnezyum amonyum fosfat (strüvit)
2. Sistin

C-Opak taşlar:

1. Kalsiyum oksalat monohidrat (whewellit)
2. Kalsiyum oksalat dihidrat (Wheddellit)
3. Kalsiyum fosfat
4. Karbonat
5. Bruşit (31-33-51).

Tablo 1'de bazı taşlar ve genel özellikleri özetlenmiştir (52-54).

Tablo 1. Kimyasal bileşenlerine göre bazı taş türleri ve özellikleri

	Görülme sıklığı (%)	Kalsiyum varlığı	Organik	Opak	Enfeksiyon Taşı
Kalsiyum oksalat (Whewellit+Weddellit)	60	+	-	+	-
Hidroksi apatit	20	+	-	+	-
Bruşit (Kalsiyum fosfat dihidrat)	2	+	-	+	-/+
Ürik Asit	7	-	+	-	-
Strüvit (Magnezyum Amonyum Fosfat)	7	-	+	+	+
Sistin	1-3	-	+	+/-	-
Ksantin	1	-	+	-	-
İndinavir	<1	-		-	-
Triamteren	<1	-		-	-
Silika	<1	-	-	+	-

Taş oluşumunda predispozan faktörler

1. Konjenital anomaliler,
2. Renal kalsifikasyonlar,
3. İdrar Ph'sındaki değişiklikler,
4. Üriner sistemdeki yabancı cisimler,
5. Üriner sistemle bağlantısı olan fistüller,
6. Üriner sisteme ait maligniteler-nekrotik dokular,
7. Yaygın üriner sistem enfeksiyonları,
8. Ürostaz (51).

Taşların etiyolojik sınıflanması aşağıda özetlenmiştir:

I-Enzim bozuklukları

1. Primer hiperoksalüri
2. Ksantinüri
3. 2,8-Dihidroksi adeninüri

II-Renal tübüler sendromlar

1. Renal tübüler asidoz
2. Sistinüri

III-Ürik asit taşları

1. İdiopatik
2. Gut hastalığı
3. İdrar hacminin azaldığı durumlar
4. Myeloproliferatif hastalıklar

IV-Hiperkalsemi yapan hastalıklar

1. Primer hiperparatiroidi
2. İmmobilizasyon
3. Süt-alkali sendromu
4. D-hipervitaminozu
5. Hipertiroidi
6. Neoplastik hastalıklar

V-İdiopatik kalsiyum taşları

1. Hiperkalsiüri
 - a- Absorptif hiperkalsiüri
 - b- Reabsorptif hiperkalsiüri
 - c- Renal hiperkalsiüri
2. Hiperoksalüri
3. Hiperurikozüri

VI-Sekonder taş oluşumu:

1. Enfeksiyon taşları
2. Obstrüktif ürolitiazis
3. Üriner diversiyonlar
4. Medüller sünger böbrek
5. Yabancı cisimler
6. İlaçlar (33).

ÜSTH'da Değerlendirme ve Tanı**Medikal Öykü**

Sıvı alım miktarı, diyet, ilaç kullanımı, predispozan hastalık varlığı, aile öyküsü, hematüri ve dizüri sorgulanmalıdır.

Klinik Bulgular

Hasta nonspesifik semptomlara sahip veya asemptomatik olabilir. En sık bulgu ağrıdır ve sıklıkla kolik tarzdadır. Ağrı künt vasıflı da olabilir. Kolik ağrı toplayıcı sistem ya da üreterin obstrüksiyonuna bağlı oluşurken; künt ağrı renal kapsülün gerilimine bağlıdır. Makroskopik ya da mikroskopik hematüri sıklıkla ağrıya eşlik edebilir. Bulantı ve kusma gibi gastroenterolojik semptomlar görülebilir. Fizik muayenede kostovertebral açığı hassasiyetine mutlaka bakılmalıdır. Ateşin olup olmadığı sorgulanmalı ve ateşin olması durumunda piyelonefrit lehine değerlendirilmelidir. İleri derecede hidronefroz varsa fizik muayenede böbrek ele gelebilir.

Metabolik değerlendirme

İlk defa ÜSTH tesbit edilen hastada takip eden 10-20 yıl içinde rekürrens taş olasılığı %25-75'dir. Rekürrens oranı yıllık %7 civarında olup, hastaların % 50'sinde 10 yıl içerisinde rekürrens görülmektedir (55). Bu veriler metabolik değerlendirmenin önemini ortaya koymaktadır. Metabolik

değerlendirmede ilk basamak, temel serum analizlerinin ardından, taşın analizidir. Taş analizi X-ray difraksiyon kristalografisi veya infrared spektrofotometri ile yapılmalıdır.

İdrar analizi

ÜSTH olan çoğu hastanın idrar tetkikinde makroskopik ya da mikroskopik hematüri vardır. İdrar sedimentinin mikroskopik incelenmesi, taşın yapısı hakkında önemli ipuçları verebilir. İdrarda kalsiyum okzalat kristallerinin görülmesi hastanın hiperkalsiüri, hiperokzalıri açısından değerlendirilmesini; sistin kristallerinin görülmesi ise sistinüri açısından araştırılmasını gerektirir. Üriner sistem enfeksiyonunun tespiti için, tam idrar tahlili ve idrar kültürü mutlaka yapılmalıdır.

Serum analizi

Renal fonksiyonları değerlendirmek için kan üre azotu ve kreatinin düzeylerine bakılmalı; sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), ürik asit (ÜA) ve kan gazları incelenmelidir. Renal parankim kaybı olan hastalarda anormal kan üre azotu (BUN) ve kreatinin (Cr) saptanabilir.

Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi (USG)

Taş şüphesi olan hastalarda primer görüntüleme yöntemi USG olabilir. Radyasyon içermemesi ve ucuz bir yöntem olması nedeniyle sıklıkla kullanılır. Gebelerde kullanılabilmesi diğer bir avantajıdır. 5 mm'den büyük taşlarda USG'nin sensitivitesi %96, spesifitesi %100'dür (56).

Direk Üriner Sistem Grafisi (DÜSG)

Üriner sistem taşlarında sensitivitesi %44-77, spesifitesi %80-87'dir (57). Eğer hastadan kontrastsız bilgisayarlı tomografi (NKBT) istenecekse DÜSG

istemek gereksizdir. Taşların radyo-opak olup olmadığının değerlendirilmesi ve tedavi sonrası takip amaçlı kullanılabilir.

Kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi

NKBT, son zamanlarda akut yan ağrısı araştırılmasında standart görüntüleme yöntemi haline gelmiş ve yıllardan beri yapılan intravenöz piyelografinin (IVP) yerini almıştır. NKBT ile hem aksiyel hem de koronal planda görüntü alınabilmesi sayesinde taşın vücuttaki 3 boyutlu konumu ve renal anatomi rahatlıkla anlaşılabilir.

NKBT ile DÜSG'de radyolüsen olarak görülen ürik asit ve ksantin taşları da tespit edilmektedir. Taş boyutu, dansitesi ve cilt-taş mesafesi hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir. Taş dansitesi ölçümüyle taşın kırılabilirliği ve sertliği hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bu sayede ESWL başarısı öngörülebilir (58-61). NKBT'nin dezavantajları olarak renal fonksiyonlar ve toplayıcı sistem anatomisi hakkında yeterli bilgi sağlayamaması gösterilebilir. Bir diğer dezavantajı indinavir taşlarını gösterememesidir (62). NKBT sırasında alınan radyasyon dozunun yüksek olması da dezavantajlarından bir diğeridir. Ancak düşük doz ve ultra düşük doz NKBT'lerin uygulamaya girmesiyle radyasyon riski azaltılabilmektedir (63). NKBT'nin spesifitesi %94-100, sensitivitesi %92-100 arasında değişmektedir (64-66). Düşük doz NKBT'nin ise yapılan bir meta-analizde sensitivitesi %96,6, spesifitesi %94,9 olarak bildirilmiştir (67).

İntravenöz Piyelografi (IVP)

Toplayıcı sistem anatomisi hakkında bilgi sahibi olunmak istediğinde kullanılabilir. Non-opak taşları dolma defekti halinde gösterebilir. NKBT'nin kullanıma girmesiyle standart yöntem olma özelliğini kaybetmiştir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Çocuk ve hamileler gibi diğer yöntemlerin kullanılmadığı hastalarda uygulanması düşünülse de taş belirlemede kesin sonuç vermemesi nedeniyle kullanımı önerilmemektedir.

Üriner Sistem Taş Hastalığında Tedavi

Tedavi alternatifleri medikal tedavi (taş oluşumunu önlemek, oluşmuş taşların büyümesini engellemek ve mümkünse taşları eritmek), ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (ESWL), perkütan nefrolitotomi (PCNL), üreterorenoskopi (URS), açık ve laparoskopik cerrahidir. Doğrudan taşla yönelik tedavi endikasyonları; inatçı ağrı, bilateral üriner obstrüksiyon, önlenemeyen ve tekrarlayan enfeksiyonlar, böbrekte ilerleyici hasar oluşması ve ciddi hematüridir (49,50).

Taş Oluşumunun Önlenmesi

- Günlük sıvı alımının artırılması; en az 2000 ml/gün idrar çıkarılacak şekilde sıvı alımı artırılır. Günlük idrar çıkışının 800 ml'den 1200 ml'ye çıkarılması taş oluşumunu %86 düşürür. Her türlü taşta etkili bir yöntemdir.
- Diyet ile alınan kalsiyumun azaltılması; kemik dansitesini olumsuz etkiler ve yanısıra barsaktan oksalat emilimi artacağından taş oluşum riski artar. Diyet dışında dışardan kalsiyum takviyesi taş riskini %20 artırır. Sadece enterik hiperoksalüride kalsiyum alımının artırılması önerilir.
- Diyetle oksalat kısıtlanması; idrardaki oksalatın %10-15 diyet kökenli. Vitamin C ve D'nin fazla alımı da idrar oksalat seviyesini artırır. Oksalat alımının kısıtlanması (diyetle ıspanak, çay, çikolata, kepek, kabuklu yemiş, pancar vs. nin kısıtlanması) özellikle enterik hiperoksalüride taş oluşumunu azaltır.

- Diyetle lif artırılması; idrar oksalat, kalsiyum ve ürat konsantrasyonlarını, dolayısıyla taş oluşumunu azaltır.
- Vitamin C; oksalata dönüştüğünden özellikle 4 gr/gün üzeri taş oluşumu için tehlikelidir.
- Diyetle hayvansal proteinler; fazla alınması kalsiyum ve oksalatı artırıp, sitrat ve pH'yı düşürerek taş oluşumuna neden olur.
- Tuz kısıtlaması gereklidir.
- Düzenli egzersiz yapılmalıdır (68).

Taşa bağlı ağrıda tedavi

Renal kolik tedavisi: Antispazmotikler, NSAID, morfin, sıcak uygulama, üreteral kateter, stent veya nefrostomi konulması. Diklofenak sodyum fonksiyonu azalmış böbrekte GFR'yi iyice azaltır. Düşürme tedavisi: >3000 ml idrar sağlanması, aktivite artışı, gerekirse antibiyotik, nonsteroidal antiinflamatuvarlar ve belli şartlarda izlemden oluşur. Genel olarak proksimal üreterde %25, orta üreterde %45 ve distal üreterde %70 oranında spontan düşme gerçekleşir. <4 mm distal üreter taşları %90; 4–5,9 mm taşlar %50 ve >6 mm taşlar %20 olguda spontan düşebilmektedir (52).

EKSTRAKORPOREAL ŞOK DALGA LİTOTRİPSİ (ESWL)

Tarihçe ve genel bilgiler

ESWL, vücut dışındaki bir kaynaktan elde edilen ses dalgalarının şok dalgaları haline getirilip taşa yönlendirmek suretiyle taşın parçalanmasını hedefleyen tedavi şeklidir (69). Tedavide kullanılmak üzere şok dalgaları ilk kez 1950 yılında Sovyet mühendis Yutkin tarafından tanımlanmıştır. 1966-1969 yılları arasında bir Alman uçak şirketi olan Dornier, süpersonik uçakların üstündeki pürüzleri incelerken; atmosferde uçağın kanatlarına çarpan yağmur damlalarının oluşturduğu şok dalgalarının sert bir cismi aşındırabileceğini ve şok dalgalarının odaklanabileceğini göstermişlerdir.

1971 yılında Haussler tarafından üriner sistem taşlarının ilk invitro destruksiyonu sağlanmıştır (69, 70).

Almanya'da ilk çalışmalar 1974 yılında başlayıp 1980 yılına kadar sürmüş, 1980 yılında Dornier firması tarafından Human Model-I (HM-I) cihazı üretilmiş. 20 şubat 1980 yılında dünyada ilk defa Almanya'da Chaussy tarafından Münih Üniversitesi Üroloji Kliniğinde bir hastada kullanılmış ve hastanın taşı kırılarak tedavi edilmiştir (71).

HM-I cihazı 1982 yılında HM-2'ye ve 1983 yılında geniş ölçüde uygulama alanı bulan HM-3'e modifiye edilmiştir. Aralık 1984'te FDA onayı ile Lingeman ve ark. tarafından ABD de ilk kez ESWL cihazı kullanılmıştır. Böbrek taşlarının ESWL ile tedavisinin ilk sonuçları cesaret verici olması nedeniyle böbrek ve üreter taşlarının noninvaziv tedavi alternatifi olarak ESWL hızla kabul görmüştür (69). Bugün dünya çapında binlerce ESWL cihazı ile milyonlarca taş hastası tedavi edilmektedir (71).

Son yıllarda özellikle intrakorporeal litotripside ve fleksible cihazlardaki teknolojik gelişmeler ve ESWL tedavisinde gözlenebilen başarısızlıklar, ESWL'yi özellikle nispeten büyük taşlarda geri plana atmış olsa da, günümüzde spontan düşmeyen taşların %85'e yakın oranı bu yöntemle tedavi edilebilmektedir (70).



Şekil 2. ESWL cihazının bileşenleri

ESWL'nin Çalışma Prensibi

ESWL'de temel prensip, vücut dışında oluşturulan şok dalgalarının iletken bir ortam kullanılarak (genellikle su) vücuda yönlendirilmesidir. Ses dalgaları, su ve insan vücudu benzer dansitelerde olduğundan kolayca iletilir fakat taş dansitesinin yüksek olması nedeniyle oluşan değişim taşın parçalanmasını sağlar (72).

Tüm litotriptörlerde aşağıdaki 4 ana özellik mevcuttur:

1. Şok dalgası üreten enerji kaynağı (elektrohidrolik, elektromanyetik, piezoelektrik)
2. Şok dalgalarının odaklanmasını sağlayan cihaz (elipsoid reflektör, akustik lens)
3. Ara ortam (küvet, su yastığı, jel)
4. Taş lokalizasyon sistemi (floroskopi, ultrasonografi)

Şok Dalgası Üretim Kaynakları

Elektrohidrolik (Spark Gap) Jeneratör

Bir su yastığının tabanına oturtulmuş elektrottan kıvılcım patlaması şeklinde, çok kısa sürede yüksek voltajlı enerji oluşur. Bu enerji suda hızlı bir buharlaşma ve genişlemeye yol açarak şok dalgasını oluşturur. F1 odağında oluşan dalga elipsoid reflektör ile F2 odağındaki taşa gönderilir. Bu jeneratörün belirgin avantajı böbrek taşlarını kırmadaki etkinliğidir. Dezavantajları göreceli olarak kısa elektrot ömrü ve şoktan şoka büyük basınç dalgalanmalarıdır (73).

Elektromanyetik Jeneratör

Elektrohidrolik litotriptör elipsoid reflektörden sferik yayılan fokuslanmış şok dalgaları üretmesine rağmen elektromanyetik jeneratörler hem düz hem de silindirik şok dalgaları üretirler. Şok dalgasındaki enerji hedef üzerinde bir akustik lens ile fokuslanmak üzere yoğunlaştırılmış hale gelir. Üretilen enerji hastanın vücudunda geniş bir cilt alanına yayıldığı için daha az ağrıya neden olur. Sık elektrot replasmanı gerektirmemesi diğer bir avantajıdır. Şok sırasında oluşan ses ve enerji spark gap sistemine göre daha düşüktür. Ancak, şok dalga enerjisi %3'ten daha az değişkenlikle oldukça yüksek oranda ve enerjisi azalmayacak şekilde tekrar üretilebilmektedir. Bu nedenle enerjisi fazla değişkenlik göstermediği için en uygun sistemdir. Dezavantajı ise yüksek enerji ile küçük fokal alanda yüksek oranda subkapsüler hematoma oluşmasına neden olmasıdır (73).

Piezoelektrik Jeneratör

Bu jeneratörün avantajları doğru odaklama, uzun servis süresi ve şok dalgasının vücuda girdiği yerde düşük enerji yoğunluğuna bağlı anestezi ihtiyacının az olmasıdır. En büyük dezavantajı ise böbrek taşlarını kırmak için yetersiz enerji yollamasıdır (73).

Şok Dalgalarının Etki Mekanizmaları

Taşın kırılmasını açıklayacak başlıca 4 mekanizma tanımlanmıştır.

Kompresyon Fraktürü

Şok dalgaları taşta çevredeki idrara göre daha hızlı yol alır ve pozitif bir basınç cephesi yaratılır. Taş odağı, daha genişse yaratılan basınç cephesi taşta dairesel olarak kompresyon yapar ve taş içerisindeki düzensiz alanlar basınçtan etkilenerek taş kırılır (74).

Parçalanma

Ses dalgaları taşın arka yüzüne geçince taş-idrar geçiş yüzeyinde bir dansite değişikliği ile karşılaşır. Bunun sonucunda taş üzerinde refleksiyon ve inversiyon etkisi yaratır. Eğer negatif basınç taşta geri dönerse taş üzerinde ve merkezinde mikro-çatlaklar oluşturur (73).

Kavitasyon

Şok dalgaları sıvıya doğru geçtiğinde oluşan gerilim ya da negatif basınç dalgaları taş ve sıvı arasındaki yüzeyde kabarcıklar oluşmasına neden olur. Oluşan basınç değişimleri sırasında bu kabarcıklar genişleyip enerjilerini salarak çöker. Bu mekanizma kavitasyon olarak adlandırılır. Taş parçalanması ve oluşan doku hasarında majör rol aldığı kabul edilir (75, 76).

Dinamik Yorgunluk

Taş parçalanmasındaki son mekanizmadır ve tüm mekanizmaların bir birleşimi olarak kabul edilir (73).

Taş Lokalizasyon Sistemleri

İşlem esnasında taş lokalizasyonu USG ya da floroskopi ile sağlanmaktadır.

Floroskopinin avantajları; üroloğun alışkın olduğu bir yöntem olması ve toplayıcı sistem anatomisini göstermek için kontrast madde kullanımına olanak sağlamasıdır. Dezavantajları ise daha geniş alan gerektirmesi, radyasyon riski ve radyolüsen taşlar için uygun olmamasıdır (73).

USG'nin avantajları ise devamlı monitörizasyonla taş lokalizasyonu sağlanması ve radyolüsen taşları radyasyona ihtiyaç olmadan göstermesiyken; dezavantajları ise ürologların USG tecrübelerinin yetersiz olması ve USG'nin üreter taşlarını göstermedeki yetersizliğidir (73).

ESWL Tedavisinin Başarısını Etkileyen Faktörler

Üriner sistem taşlarının %90'ı ESWL ile tedavi edilebilir (77-79). Sağlık hizmetlerinin kolay ulaşılabilir olması ve eğitim seviyesinin artması sayesinde taş hastalıklarının tanısı daha erken konmaya başlamıştır. Bu durum ESWL tedavisine imkan sağlamaktadır.

ESWL'nin başarısı çok çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörler sırasıyla; taşın büyüklüğü, taşın içeriği (sertliği), taşın yerleşim yeri, hastanın genel fiziki durumu, hasta uyumu ve cihazın gücü olarak sayılabilir (80). ESWL tedavisi öncesinde mevcut radyolojik tetkiklerle taşın büyüklüğü, yerleşim yeri, sertliği ve yerleşim yerinin anatomik özellikleri iyice belirlenmelidir. Bu amaçla çoğu zaman IVP ve NKBT'ye ihtiyaç duyulur. NKBT ile taşın sertliği Hounsfield ünitesi (HU) ölçülerek belirlenir. Ortalama yoğunluğu 1000 HU'nin üzerinde olan hastaların ESWL tedavisinden fayda

görme şansları düşüktür (58). Bruşit, kalsiyum okzalat monohidrat ve sistin taşları gibi sert taşlar ESWL ile kırılmayabilir ve cerrahi tedavi gereksinimi ortaya çıkabilir (81).

Hasta uyumunu sağlamak ESWL tedavisinin başarısını arttırmak için önemli bir faktördür. Tedavi sırasında oluşan ağrı, hastanın hareket etmesine neden olarak odaklanmada sorun yaratır. Bu durum tedavi başarısızlığına yol açabileceği gibi hastanın tedaviyi yarıda bırakmasına da neden olabilir. ESWL öncesi uygun analjezik tedavi verilerek ya da hastanın ağrı eşliğinin çok düşük olduğu durumlarda anestezi uygulanarak tedavi başarısı artırılabilir (82).

ESWL tedavisi sırasında ortalama 14-21 kV güç uygulanmaktadır. Tedaviye düşük enerjiyle başlayıp zamanla gücü artırmanın tedavi başarısı oranlarını %72'den %96'ya yükselttiği ve aynı zamanda vazokonstrüksiyona neden olarak böbrek hasarı ihtimalini azalttığı gösterilmiştir (83,84).

ESWL tedavisinde kullanılan şok dalgalarının sayısının alt ve üst sınırları hakkında genel bir fikir birliği olmamakla birlikte (85); dalga frekansı 120'den 60-90 aralığına düşürüldüğünde tedavi başarısının yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (86).

ESWL Endikasyonları

Böbrek taşlarında ESWL

Teorik olarak görülebilen bütün böbrek taşlarının ESWL ile kırılması mümkündür. Ancak her taşın tedavisinde aynı başarı elde edilememektedir. ESWL tedavisinde genel başarı oranları %80 olarak bildirilse de bu oran klinikler arasında farklılıklar göstermektedir (87). ESWL tedavisinin başarı oranlarını yüksek tutabilmek için tedaviye uygun hasta seçimine dikkat etmek önemlidir. Alt pol taşları dışında 2 cm'den küçük taşlar için ESWL tedavisi çok başarılı sonuçlar vermektedir (88-90) ve bu grup taşlarda ESWL ilk seçenek tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (80).

Alt pol taşlarında ise ESWL'nin başarısı %25-85 arasında değişmektedir (80). Bunun sebebi olarak kırılan taş parçalarının dökülememesi nedeniyle kaliks içinde kalması ve rekürren taş olarak görülmesidir. Bu nedenle özellikle 1,5 cm'den büyük alt kaliks taşlarında ESWL'den önce endoskopik girişimlerin uygulanması tartışılmaktadır. 2 cm'den büyük taşlara ESWL yerine PNL uygulanması önerilmektedir. Çünkü bu taşlarda çoklu ESWL tedavisi, ESWL sonrası obstrüksiyon ve ek tedavi gereksinim riski fazladır (91).

Tablo 2. Böbrek taşlarında ESWL başarısını olumsuz etkileyen faktörler (80)

ESWL rezistan taşlar (kalsiyum okzalat monohidrat, bruşit, sistin)
Dik infundibulopelvik açısı
Uzun alt pol kaliksi (>10 mm)
Dar infundibulum (<5 mm)

Üreter taşlarında ESWL

Üreter taşlarında tedavi seçimi yaparken dikkat edilecek en önemli faktörler taşın yeri ve büyüklüğüdür. Üreter taşları için ESWL başarısı değerlendirildiğinde üst uç taşlarında başarı oranı %85 iken alt uca inildiğinde başarı oranı da %70'e düşmektedir (80). 10 mm'den küçük proksimal üreter taşlarında URS ve ESWL başarısı benzer olarak bildirilmektedir (92). Ancak taş boyutu arttıkça ve distale doğru gidildikçe bu oran URS lehine dönmektedir. Bu nedenle EAU(Avrupa Üroloji Derneği) kılavuzlarında da 10 mm'den küçük proksimal üreter taşları için birinci tercih tedavi olarak ESWL önerilirken; distal üreter taşlarında birinci basamak tedavi olarak URS önerilmektedir (80).

ESWL'nin Kontrendikasyonları

ESWL tedavisinin kontrendike olduğu bazı durumlar vardır:

1. Gebelik (fetüs üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle),

2. Kanama diyatezleri,
3. Üriner sistem enfeksiyonları,
4. Odaklanmayı güçleştirmesi nedeniyle ciddi iskelet deformiteleri,
5. Taşa yakın bölgelerde anevrizma olması,
6. Aşırı şişmanlık (vücut ağırlığının 130 kg üstünde olması),
7. Aktif tüberküloz,
8. Taşın distalinde olan üriner sistem obstrüksiyonları.

Koagülopatisi olan hastalarda (altta yatan hastalık ya da ilaç kullanımı) ESWL tedavisi, koagülopatiyeye neden olan durum düzeltildikten sonra uygulanabilir (93).

ESWL'de Anestezi

Ekstrakorporeal Şok Dalga Litotripsi esnasında; basit analjeziden genel anesteziye kadar değişik şekillerde anestezi gereği olabilir. Bunlar: anestezi uygulanmaması, IV analjezi, IV sedo-analjezi, akupunktur, bölgesel anestezi ve genel anestezidir (73).

ESWL Sonrası Takip ve Tedavi

ESWL tedavisi sonrasında parçalanmış taş parçalarının dökülmesi zaman alacağından kontrolün 2-3 hafta sonra yapılması önerilmektedir. Tedavi sonrası USG ya da DÜSG ile yapılan kontrollerde taş görülmemesi tedavinin başarılı olduğunun belirtecidir. Tedavi sonrasında görülebilen rezidüel fragmanlar, anatomik yapıdan dolayı ve yer çekiminin etkisiyle en çok alt kalikte birikirler (80). ESWL sonrası oluşan rezidüel fragmanlar klinik olarak önem taşıyabilirler. Bunun nedeni; bu fragmanların temelinde heterojen

nükleasyonla yeni taşların oluşabilmesi, persistan idrar yolu enfeksiyonlarının gelişebilmesi ve bu fragmanların yer değiştirmesiyle obstrüksiyona neden olmaları ya da hareketlere bağlı semptomların gelişmesidir (94,95). Özellikle enfeksiyon taşları için rezidüel fragmanlar nedeniyle yeni taş oluşma ihtimali daha fazladır (96).

Kırılan taş parçalarının dökülmesini kolaylaştırmak için hastalara bol sıvı alımı, hareket, sıcak su banyoları ve taş alt kaliksteysse aralıklarla baş aşağı durma egzersizleri önerilebilir (97). Medikal ekspulsif tedavi kullanımının faydalı olduğu bildirilmiştir (82). Eğer hasta semptomatikse ek girişimler gerekebilir (80). Kortikosteroidlerin kullanımının da faydalı olabileceği düşünülmese de rağmen bu konuda henüz yeterli veri bulunmamaktadır (97).

ESWL'nin Komplikasyonları

Tedavi esnasında komplikasyon gelişimi çok nadirdir (<%1). Kardiyak aritmi, işitmede azalma, hipotonik senkoplar ve epidural anestezi durumunda bulantı gibi yan etkiler gözlenebilir. En ciddi yan etki çok çok nadir görülmekle beraber pulmoner emboli ve miyokard enfarktüsü gibi nedenlerden dolayı gelişen ölümdür. Tedavi sonrasında da ciddi komplikasyonlar çok nadirdir. İntrarenal veya perirenal hematoma insidansı %0.6' nın altındadır (86). Bu oran düşük basınçlı litotripsi ile daha az izlenmektedir. ESWL'den sonra renal kolik olması beklenen bir durumdur. Ateş görülme oranı ise taşın yapısına ve birlikte olabilen bir enfeksiyonun varlığına bağlıdır (86,98,99).

Litotripsi işleminde uygulanan şok dalgalarının, koroner arterler ya da direkt miyokard üzerine etkisiyle minör miyokardial hasardan miyokard infarktüsüne kadar değişen iskemik olaylar ortaya çıkabilmektedir. Koroner yetersizlik, aritmi gelişimi ve miyokard hasarı şok dalgalarının mekanik etkilerine veya elektromanyetik etkileşime bağlanabilir. Çoğu kez geri dönüşümlü olan miyokardiyal hasarın mekanizması henüz kesin olarak bilinmemekte; ancak, şok dalgalarının böbrek ve karaciğerde oluşturduğu hasara benzer bir şekilde miyokardı da etkilediği düşünülmektedir. Ayrıca, bu

organların hasarı sonucu ortaya çıkan yıkım ürünleri ve enzimlerin koroner arter duvarını etkileyerek ya da şok dalgalarının direkt etkisi ile koroner spazmı uyarabileceği de ileri sürülmüştür. Ekstrasistol veya taşikardi 1. jenerasyon litotriptörlerde %80 oranında izlenirken, yeni jenerasyon litotriptörlerde bu oran %1'e düşmüştür (100).

ESWL sonrası taş parçacıklarından (distalde daha büyük olmak üzere) bir kısmı üreterlerde birikerek taş yolu oluşturabilir. Taş yolunu önlemek için büyük hacimli taşlarda işlem öncesinde double-j stent uygulanır. Taş boyutu 2,5 cm'den küçük ise stent koymanın üstünlüğü yoktur. Taş boyutu 2,5 cm'den büyük ise stent konması obstruksiyon oranını %26'dan %7'ye ve yardımcı girişim oranını ise %15'den %6'ya düşürmektedir (99).

Hastaların hemen hemen hepsinde görülen ve genellikle 24 saatte sonlanan hematüri izlenmektedir. Hematüri genellikle iki sebebe bağlı olarak ortaya çıkmaktadır:

- Taş fragmanlarının ürotelyum üzerinde yapmış olduğu travma etkisi
- Şok dalgalarının parankim üzerinde yaptığı künt travma

Yapılan bir vaka serisinde (518 vaka) sadece bir olguda kan transfüzyonu gerektiren düzeyde kanamaya rastlamışlardır (100). Littleton ve ark. ise ESWL sonrası ortalama Hct düşüşünü %2 olarak bildirmişlerdir (101).

Üriner enfeksiyon ve sepsis ESWL sonrası görülebilecek diğer bir komplikasyondur ve literatürde %0,1-5 oranında bildirilmektedir (86,99). Özellikle struvit taşı olanlarda taş parçacıklarından açığa çıkan bakterilerin sepsis riski oluşturma riski oldukça yüksektir. Beraberinde üriner enfeksiyonu olan olgularda ise enfeksiyon tedavi edildikten sonra ESWL uygulamak daha doğrudur (99). ESWL tedavisi öncesi böbrek tüberkülozu olasılığını göz önünde bulundurmak gerekir. Literatürde bugüne kadar böbrek tüberkülozu ile birlikte taşı olan iki olguda ESWL sonrası miliar tüberküloz geliştiği bildirilmiştir. Bu durum ESWL'nin böbrek parankimi üzerinde oluşturduğu travma sonucu hematojen yayılıma bağlanmıştır (102).

Daha nadir izlenen diğer komplikasyonlar; sol böbrek üst pol taşlarına uygulanan ESWL sonrası pankreatit gelişimi; yüksek yerleşimli böbreklerde akciğerin anatomik olarak aşağıya doğru yer değiştirdiği durumlarda akciğer harabiyetine bağlı olarak hemoptizi gelişimidir. Geç dönem komplikasyonu olarak travma sonucu intraparakimial kan ve idrar ekstravazasyonuna bağlı gelişen kronik fibrozis ile ilişkili hipertansiyon görülebilmektedir (103-105).

ESWL'nin Biyolojik Etkileri

Yapılan geniş serili çalışmalar, her ne kadar ESWL'nin güvenilir ve etkili bir yöntem olduğunu gösterse de ciddi yan etki potansiyeline sahip olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur. ESWL'nin yaptığı bu olumsuz yan etkiler böbreklerin yanı sıra karaciğer, pankreas, iskelet kası ve gastrointestinal trakt gibi böbreğe komşu organlarda da meydana gelmektedir. Yan etkiler yalnızca akut olarak gelişmemekte, bazen uzun dönemde ortaya çıkan kronik dönem yan etkileri de gözlenmektedir. Şok dalgalarının oluşturduğu akustik kaviteasyonun, tepkisel kimyasal ara ürünlerin (serbest radikaller), mikrojetlerin ve/veya diğer enerjetik olayların doku hasarına yol açtığı öne sürülmektedir.

Yüksek enerjili şok dalgalarının biyolojik etkilerinden söz ederken uygulama ile ilgili temel özelliklerin ve biyolojik sistemin çok iyi tanımlanmış olması gerekir. Şok dalgalarının etkisinin oluşmasında toplam şok dalga sayısı, puls frekansı ve spark gap litotriptörler için kullanılan elektrodun niteliği gibi cihaza bağlı faktörlerin yanı sıra hücre türü, hücrenin içinde bulunduğu büyüme fazı ve ortam özellikleri (pH, sıcaklık, oksijen saturasyonu, nem, ozmolalite, vb.) gibi biyolojik sisteme ait faktörler de önemlidir.

ESWL sonrasında oluşabilecek yan etkiler, böbrek ve çevre doku değişiklikleri tablo 3' te özetlenmiştir (106-108).

Tablo 3. ESWL sırasında oluşabilecek böbrek ve çevre doku değişiklikleri

Sistem	Yan etki
Üriner sistem	Obstruktif uropati Üriner sistem enfeksiyonu/sepsis Böbrek kontüzyonu Perirenal ve subkapsüler hematom İntrarenal hematom/hemoraji Böbrek boyutlarında artma Subkapsüler ve perirenal sıvı koleksiyonu Böbrek kisti içine kanama Kortikomedüller farklılaşmanın kaybı Kapiller damarların konjesyonu ve rüptürü Perinefrik yumuşak dokuda kabalaşma ve fasyal kalınlaşma Perinefrik yağ, kas tabakalarında ve submukozada yama şeklinde fibrozis Kronik interstisyel ve tübüler skarlaşma Efektif böbrek akımında azalma Glomerüler filtrasyon hızında geçici değişiklikler Böbrek fonksiyon kaybı
Kardiyovasküler Sistem	Kardiyak aritmi Hipertansiyon
Cilt	Ciltte peteşi ve ekimoz Şok dalgalarının vücuda giriş yerinde ciltte yanıklar
Gastrointestinal Sistem	Gastrik, duodenal ve kolonik erozyonlar

ESWL'nin Biyolojik Hasar Etkileri

Akut ekstrarenal hasar

Modifiye edilmemiş üçüncü kuşak ESWL cihazları (HM3) karaciğer, iskelet kası gibi organlarda travmaya sebep olmaktadır. Bu durum tedaviyi takip eden 24 saat içerisinde bilirubin, LDH (Laktat dehidrogenaz), SGOT (Serum glutamik oksaloasetik transaminaz) ve kreatinin fosfokinaz artışıyla tanınır. Bu parametreler ESWL'den sonra 3-7 gün içerisinde düşmeye başlar ve 3 ay sonra normale döner. Gastrik ve duodenal erozyon gibi gastrointestinal sistem sorunları en sık rastlanan ekstrarenal komplikasyonlardır (103). Serum amilaz ve lipaz düzeylerindeki artışla ortaya çıkan akut pankreatit, kolonun mukozal hasarına sekonder hematokezya, kardiyak yaralanmaya ikincil Mİ (Miyokard infarktüsü), serebrovasküler olaylar, akciğer parankimi yaralanması ve brakial pleksus palsi %1'den az izlenen nadir komplikasyonlardır (103-106).

Akut renal hasar

ESWL tedavisi uygulanan hastaların bazılarında böbrekte akut yapısal değişiklikler ortaya çıkmaktadır. En sık görülen yan etki böbrek içerisinde ya da civarında kanama ve/veya ödemdir. Böbrek %84 oranında genişler ve akut intrarenal ödeme işaret eden kortikomedüller demarkasyon kaybı oluşur (107). Perirenal ve subkapsüler alanda sıvı (kan, ürin) birikimi HM3 litotriptör ile tedavi edilen hastaların %32'sinde izlenmektedir (107,108). Bu değişimler, renal parankimde lokalize olmuş hafif kontüzyonlardan, transfüzyonu gerektirebilen ciddi kanama ile birlikte ortaya çıkan büyük hematomlara kadar değişmektedir. Bu tür hemorajiler akut renal bozukluk oluşturabilir ve erken teşhis edilmemesi durumunda ölümlere dahi neden olabilir (107). Rubin ve ark. ESWL yapılan hastalarda BT (Bilgisayarlı tomografi) tetkiki ile fokal ödem bölgelerini düşündüren septal uzantıların sayısında artış, perirenal yumuşak doku değişimleri ve Gerota fasyası kalınlaşmalarını göstermişlerdir (107).

Yapılan izlemde perirenal sıvının genellikle birkaç gün içerisinde kaybolduğu; ancak, subkapsüler sıvı ya da kanın çözünmesinin 6

hafta - 6 ay devam ettiği gösterilmiştir (107). Bununla birlikte renal fonksiyondaki akut değişiklikler sadece birkaç çalışmada analiz edilmiştir. Kaude ve ark. ESWL yapılan hastalarda renal sintigrafi tetkiki ile böbreklerin %30'unda etkili plazma akımında ani bir azalma tespit etmişlerdir (106). Diğer taraftan, birçok çalışmada obstrükte olmayan ve ESWL ile tedavi edilmiş böbreklerde kontrast ekskresyon kaybı ya da gecikme olduğunu bildirmiştir (106,108).

Renal fonksiyondaki azalma uygulanan şok sayısı ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, yaklaşık 1500 şok içeren tedavi rejiminin güvenli olduğunu; daha yüksek sayıda şok uygulamasının renal plazma akımında azalmaya neden olduğu belirtmişlerdir (112). Orestano ve ark. ise 2500 şoktan daha az ESWL uygulamaları sonrasında 30 gün içinde tamamıyla gerileyen renal fonksiyon değişimleri olduğunu, 2500 şoktan fazla tedavilerde hem tedavi edilen hem de karşı böbrekte renal fonksiyonlarda daha kapsamlı değişikliklerin görüldüğünü (klirens azalması, I 131 hippürik asit iletimin süresinin uzaması) bildirmişlerdir (108). Knapp ve ark. Hipertansiyonu olan bazı taş hastalarda ESWL sonrası perinefrik hematom gelişim riskinin yüksek olduğunu; trombositopeni ve koagülopatisi olan olgularda ise bu riskin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (110).

Kronik renal hasar

ESWL sonrasında çıkabilecek olası kronik renal değişimler; kan basıncında artış, renal fonksiyonda azalma ve taşın rekürrens oranında artmadır. Bu üç etkinin hepsinin akut yaralanmanın F2 odağındaki skar gelişimine bağlı olduğu bilinmektedir. Lechevallier ve ark. piezoelektrik litotriptör ile tedavi edilen 12 hastanın böbreklerini ESWL öncesinde ve ESWL'den 30 gün sonra tek foton emisyon BT (SPECT) tetkiki ile değerlendirmişler ve tedavi edilen böbreklerin tamamında renal fonksiyonlarda azalma meydana geldiğini; 4 olguda ise kontrast tutulumunda %4'ten daha fazla azalma olduğunu görmüşlerdir (113). ESWL tedavisinin

uzun dönemde renal fonksiyonlarda azalmaya yol açabileceği birçok çalışmada bildirilmiştir. Williams ve arkadaşları iki böbrekli hastalarda ESWL'den sonra 17-21 ayda etkili renal plazma akımı yüzdesinde önemli oranda azalma belirlemişlerdir (114). Rutz-Danielczak ve ark. ESWL'nin glomerüler filtrasyon hızını (GFR) etkilememekle beraber, geçici tübüler disfonksiyona neden olduğunu belirtmişlerdir (115).

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 (116). ESWL'nin *in vivo* olarak akustik kavitasyon oluşturduğu gösterilmiştir. Şok dalgalarıyla taşın kırılmasında, itici ve gerilebilir güçlerin yanında kavitasyon mikrojetleri de önemli katkıda bulunmaktadır.

ESWL'nin dokudaki etkilerini tamamen mekanik mekanizmalara bağlamak zordur. Nitekim her şok dalgası 18000-24000 voltluk elektrik enerjisinin termal etkileriyle oluşmaktadır. Bu enerjinin F2 odağında (taşın getirildiği odak) bulunan dokuda, biyokimyasal olaylara neden olabileceği öne sürülmüştür (33).

SERBEST RADİKALLER VE REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ

Atomların çekirdekleri etrafında dönen elektronlar, belirli enerji düzeylerinde, birbirine zıt momentli çiftler şeklinde bulunmaya eğilimlidirler. En dış yörüngede bulunan elektron çiftinin dengesi, yörüngeye bir elektron girmesi ya da çıkmasıyla bozulursa, momentleri dengelenmemiş bu tek elektron; atoma (ya da moleküle) büyük bir aktiflik kazandırır. En dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına "radikal" adı verilmektedir ve molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilir (R^{\cdot} , R^{\cdot}) (117-122).

Serbest radikaller organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluştuğu gibi, çeşitli dış etkenlerin etkisiyle de meydana gelmektedir. Yaşam süreleri çok kısa olmasına rağmen, yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok aktif olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliğine sahiptirler (123).

Aerobik metabolizması olan memelilerde serbest radikaller başlıca oksijenden türemektedir. SOR (Serbest Oksijen Radikalleri) normal hücre metabolizması sırasında ortaya çıkan yan ürünlerdir ve hedef molekülleri çoklu doymamış yağ asitleri, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitlerdir (123). Bilindiği gibi, oksijen canlıların yaşamlarını sürdürmeleri için mutlak gerekli bir elementtir ve hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan geçerek su haline dönüşmektedir. Bu sırada hücre kendisi için gerekli olan enerjiyi sağlamaktadır. Ancak, bu süreçte oksijenin %1-3'ü tam olarak suya dönüşemez ve süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$) ve hidroksil radikali (HO^{\cdot}) oluşur (124).

Doğada sık bulunan oksidan ajanlardan bir kısmı şunlardır (Tablo 4).

Tablo 4. Oksijen türevi bileşikler

Radikal olanlar	Radikal olmayanlar
Süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$)	Azot Dioksit (NO_2)
Hidroksil (HO^{\cdot})	Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
Peroksil ($ROOH$)	Singlet Oksijen (1O_2)
Alkoksil (RO^{\cdot})	Ozon (O_3)
Nitrik Oksit (NO)	Hipoklorik Asit ($HOCl$)
	Lipit Hidroperoksit ($LOOH$)
	Peroksinitrit ($ONOO^{\cdot}$)

Serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek üzere organizmada "antioksidanlar" olarak adlandırılan çeşitli savunma sistemleri gelişmiştir. Serbest radikallerin ve antioksidanların düzeyleri arasında denge korunamadığı takdirde hücre hasarına kadar giden birçok patolojik değişiklik

ortaya çıkmaktadır. Normal koşullar altında SOR'nin fizyolojik seviyesi/reaktivitesi detoksifikasyon mekanizmalarıyla hassas bir şekilde dengelenir ve bu dengede özellikle antioksidan savunma mekanizmaları önemli rol oynamaktadır.

Serbest radikal oluşumunu artıran çeşitli faktörler tanımlanmıştır. Bunlar iki şekilde sınıflandırılabilir (123).

Ekzojen Faktörler:

1. Diyetel faktörler: Doymamış yağ asitlerinden zengin beslenme, alkol, fazla kalorili beslenme (obesite), hayvansal proteinlerce zengin beslenme, sebze ve meyvelerin az tüketilmesi, yiyeceklerin uygun olmayan ortam ve koşullarda hazırlanması
2. Çevresel faktörler: Sigara dumanı, hava kirliliği (O₃, NO₂, SO₂, hidrokarbonlar), radyasyon diğer kirleticiler (asbest, pestisitler, vs.)
3. İlaçlar: Antikanser ilaçlar, glutatyon tüketen ilaçlar

Endojen Faktörler:

1. Fiziksel egzersiz/sedanter yaşam
2. Stres
3. Yaşlılık
4. Doku hasarı ve kronik hastalıklar (Ateroskleroz, kanser, kronik inflamasyon, iskemi-reperfüzyon hasarı gibi)
5. Diyetel antioksidan alınımını etkileyen koşullar (iştahsızlık, malabsorbsiyon, kolestaz)

REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ

Süperoksit Radikalleri (O_2^-)

Süperoksit radikalleri (O_2^-), hücrelerde redükte elektron taşıyıcılarının otooksidasyonu ile üretilmektedirler. Süperoksit oluşumu; elektron taşıyıcısının redoks durumuna ve ortamdaki oksijen derişimine bağlıdır. Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalının kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir (125). Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonda O_2 ve H_2O_2 demir varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan $HO\cdot$ radikallerini oluşturmaktadırlar. Organizmanın uzun süreli korumasız kalması bu maddelerin düşük konsantrasyonlarında bile biyolojik açıdan önemli moleküllerin tahribatı ile sonuçlanır ve DNA'da mutasyon ve doku hasarına yol açar.

Hidroksil Radikali ($OH\cdot$)

Biyolojik sistemlerde bulunan potansiyel olarak en güçlü oksidandır. Yarı ömrü çok kısa ve reaktivitesi çok yüksek olduğu için komşu moleküllerle hızla reaksiyona girer. Oluşması için ortamda geçiş metalleri gereklidir (126). Hidroksil radikalının en önemli özelliği hücre membranlarına yakın olduğu zaman membran fosfolipidlerinin yağ asidi yan zincirlerine etki ile serbest radikal zincir reaksiyonunu başlatabilmesidir. Hidroksil radikali canlı hücrelerde bulunan bütün moleküllerle reaksiyona girebilmektedir. Lipit peroksidasyonunu başlatabilir, DNA iplikçiklerinde kırılmalara neden olabilir ve ayırım yapmadan hemen her organik molekülü okside edebilir (127).

Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Bütün elektronları çiftleşmiş olduğu için H_2O_2 gerçek bir serbest radikal değildir. Ancak; demir, bakır ve mangan gibi geçiş metalleri ile reaksiyona girerek hidroksil radikali oluşumuna yol açabildiğinden dolayı önemli bir oksidandır. Bu metallerin varlığında en önemli SOR olan hidroksil radikalının ($OH\cdot$) oluşumunu sağlar. Hidrojen peroksit DNA hasarı yapıcı etkisini hidroksil radikali aracılığı ile gösterir. Diğer önemli bir görevi de intraselüler sinyal molekülü olarak rol almasıdır. Hidrojen peroksit oluşuktan sonra katalaz, glutatyon peroksidaz ve peroksiredoksinler adında üç enzim sistemi tarafından uzaklaştırılır (126,127).

Hipoklorik Asit (HOCl)

Hipoklorik asit de radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri (ROS) içinde yer almaktadır. Fagositik hücrelerin bakterileri öldürülmesinde önemli rol oynarlar. Aktive olan nötrofiller, monositler makrofajlar ve eozinofiller süperoksit radikallerini ($O_2\cdot^-$) üretirler. Radikal üretimi fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde büyük önem arz etmektedir. Özellikle nötrofiller miyeloperoksidaz enzimleri aracılığıyla önce $O_2\cdot^-$ 'in oluştururlar ve daha sonra dismutasyonuyla oluşan hidrojen peroksiti klorür iyonu ile birleştirerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl'i meydana getirirler (127).

Singlet O_2 ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)

Yapısında eşleşmemiş elektronu bulunmadığından serbest radikal değil ancak serbest radikal reaksiyonlarını başlattıklarından serbest radikal sınıfına dahil edilmiştir. Singlet O_2 , oksijen elektronlarından birinin dışarıdan enerji alması sonucu kendi dönüş yönünün tersi yönde olan farklı bir yörüngeye yer değiştirmesi neticesi oluşabileceği gibi süperoksit radikalının dismutasyonu ve hidrojen peroksitin hipoklorit ile reaksiyonu sonucunda da oluşabilir. Vücutta deri ve retina gibi gün ışığına maruz kalan bölgelerde sıkça olduğu tespit edilmiştir.

Karotenler, bilirubin, histidin, methionin, 2-5-difenilfuran, 1,4-diazbisikloalefan singlet oksijeni ortamdan temizlerler. Singlet oksijen DNA, RNA, proteinler, lipitler ve sterollerini kapsayan çok sayıda biyolojik hedeflerle reaksiyona girerek hücrede zararlı etkilere sebep olur (128).

Serbest oksijen radikallerinin etkisiyle peroksil radikalleri ($ROO\cdot$), alkoksil radikalleri ($RO\cdot$) karbon merkezli radikaller ($R\cdot$) veya tiol radikalleri ($RS\cdot$) oluşur. Bu radikaller oksijenle tekrar reaksiyona girerek yeni serbest radikaller üretirler (121).

Nitrik oksit (NO)

Renksiz ve son derece toksik bir gaz olan NO 20-30 saniyelik yarı ömre sahip bir serbest radikaldir. Yüksüz ve lipofilik özellikte bir molekül olması sebebiyle membranlardan kolaylıkla geçebilir. Nitrik oksit pek çok biyomolekülle zayıf reaktivite göstermesine rağmen, diğer serbest radikallerle olan reaksiyonları oldukça hızlıdır. Düşük konsantrasyonlardaki NO, vücutta düz kasların gevşemesinden, nöronal fonksiyonların düzenlenmesine; yara iyileşmesinden, enfeksiyonlara karşı immün yanıtın sağlanmasına kadar pek çok önemli fonksiyona sahiptir. Nitrik oksidin bu fonksiyonları fizyolojik homeostazın sürdürülmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte NO'nin yüksek konsantrasyonlarda, çeşitli enzimlerin aktivitelerini inhibe ettiği ve lipit peroksidasyonunu indüklediği, antioksidanların azalmasına veya DNA'da mutasyonlara sebep olarak aynı zamanda sitotoksik etkilere sahip olduğu da gösterilmiştir (129,130).

Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri

Serbest radikaller hücre ve dokularda birçok zarara yol açmaktadır. Radikallerin yüksek kimyasal reaktiviteleri sebebiyle lipitler, proteinler, deoksiribonükleik asit (DNA) ve karbonhidratlar gibi birçok önemli molekülle reaksiyona girerek hasar verdikleri bilinmektedir (131-133). Çok miktardaki

serbest radikaller lipid ve protein oksidasyonuna, çekirdek membranını yararak DNA'nın kırılmasına ve immün sistemdeki hücreleri öldürerek immün sistemin bozulmasına neden olmaktadır. Radikaller membran lipid ve proteinlerinin oksidasyonu ile hücre membranının bozulmasına ve hücre fonksiyonunun kaybolmasına yol açarlar (100).

Serbest radikaller DNA'nın kimyasal modifikasyonu ile mutagenik etki göstermektedir. Özellikle OH[·] radikali, serbest radikallerin sebep olduğu bir takım değişimlere (DNA ayrılması, DNA-protein çapraz bağlanması, pürinlerin oksidasyonu gibi) neden olmaktadır. DNA onarım sistemi hemen DNA'yı rejenere etmezse replikasyon sırasındaki yanlış baz çifti, mutasyonla sonuçlanacaktır. Bu mekanizma oksidatif strese maruz kalmış kişilerdeki artmış kanser prevalansını açıklamaktadır. Serbest radikal aracılığıyla oluşan apoptozis bazı vakalarda serbest radikale bağlı DNA hasarının bir parçasıdır (126).

Biyomembranlar ve hücre içi organeller (mitokondri, endoplazmik retikulum), membran fosfolipitlerindeki doymamış yağ asitlerinin varlığı nedeniyle oksidatif ataklara duyarlıdır (134). Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Poliansature yağ asitlerinin oksidatif yıkımı, lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır ve kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerlediği için oldukça zararlıdır. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Lipit peroksidasyonu organizmada oluşan bir serbest radikal etkisi sonucu membran yapısında bulunan poliansature yağ asidi zincirindeki α -metilen gruplarından hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlar (135). Biyolojik sistemlerde bu serbest radikalın süperoksit anyonu ve hidroksil radikali olduğu kabul edilmektedir. Lipit peroksidasyonunda asıl etkili radikalın (OH[·]) radikali olduğu düşünülmektedir.

Yağ asidi zincirinden hidrojen atomunun uzaklaşması, bu yağ asidi zincirinin radikal niteliği kazanmasına neden olmaktadır. Oluşan lipid radikali (L) dayanıksız bir bileşik olup bir dizi değişikliğe uğramaktadır. Öncelikle,

molekül içi çift bağ aktarılması ile dien konjugatları oluşmaktadır. Daha sonra lipit radikalının oksijen ile reaksiyona girmesi ile lipit peroksit radikali (LOO[·]) meydana gelir. Bu radikal de zardaki poliansature yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşumunu sağlamakta ve kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipit hidroperoksitlerine dönüşmektedir. Böylece olay kendi kendini katalizleyerek devam etmektedir (135).

Lipit peroksidasyonu, lipit hidroperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesi ile sona ermektedir. Bu bileşiklerden biri olan malondialdehit (MDA) miktarı, tiyobarbitürik asit (TBA) testi ile ölçülmekte ve bu yöntem lipit peroksit düzeylerinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Peroksidasyon sırasında oluşan dien konjugatlarının ölçümü de in vivo lipit peroksitlerinin düzeyini yansıtmaya açısından giderek önem kazanmaktadır. Lipit hidroperoksitlerinin parçalanması ile oluşan etan, bütan ve pentan gibi gazların tayini de son yıllarda lipit peroksidasyon göstergesi olarak değerlendirilmektedir (135,136).

Serbest radikaller, savunma sistemleri tarafından nötralize edilmekte veya oluşumları engellenmektedir (100-102). Genelde antioksidanlar, serbest radikallerin (reaktif oksijen ve nitrojen türevlerin) temizlenmesi, oksidatif stresle hasarlanmış dokuların onarılması, diğer antioksidanların onarılması veya yenilenmesi ve metal şelasyonu gibi birçok farklı etki mekanizmalarından bir veya birkaçını göstermektedir. İdeal bir antioksidan, bilinen bu etki şekillerinden birçoğunu yerine getirebilme özelliğine sahiptir.

ANTIOKSIDANLAR

Vücutta serbest radikaller meydana geldiğinde organizmayı oksidatif stresten korumak için antioksidan sistem devreye girer. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar. Savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadır ve savunma sisteminde öncelikle enzim sistemi etkili olmaktadır (137).

Antioksidanlar çeşitli şekilde gruplandırılabilirler (138) (Tablo 5).

Tablo 5. Antioksidanların sınıflandırılması

Yapılarına göre	a. Enzim karakterli antioksidanlar b. Enzim karakterli olmayan, küçük moleküller
Kaynaklarına göre	a. Organizmaya ait olanlar (endojen antioksidanlar) b. Dışardan alınanlar (eksojen antioksidanlar)
Çözünürlüklerine göre	a. Suda çözünenler b. Lipitlerle çözünenler
Yerleşimlerine göre	a. Hücre içinde bulunanlar b. Plazma ve diğer ekstraselüler sıvılarda bulunanlar

Enzim Karakterli Antioksidanlar

Süperoksid Dismutaz (SOD)

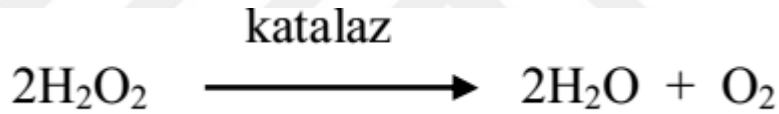
Oksijeni metabolize eden bütün hücrelerde bulunan SOD süperoksidin H_2O_2 dismutasyonunu katalizleyen bir metalloenzimdir. Bu enzim endotel hücreleri ile düz kas hücreleri arasında bol miktarda bulunan en önemli antioksidan enzimlerden birisidir. Normalde damar duvarında süperoksit radikallerini detoksifiye ederek lipid peroksidasyonunu ve ateroskleroz gelişimini önler. Hücrede serbest oksijen radikalleri oluşurken ilk basamakta $O_2^{\cdot-}$ meydana geldiği ve SOD enzimi bu radikalın dismutasyonunu sağladığı için, hücre içindeki ilk savunma sistemini bu enzim oluşturmaktadır (138).



SOD'ın diğeri bir görevi de serbest radikalleri inaktive ederek dehidratazları korumasıdır. Mangan içeren dismutaz (Mn SOD), bakır ve çinko içeren dismutaz (Cu/Zn SOD), ekstrasellüler dismutaz (EC-SOD), nikel içeren dismutaz (Ni-SOD) olmak üzere dört çeşit SOD tanımlanmıştır (139).

Katalaz

Katalaz 60 kda ağırlığında dört aynı yapıda tetrahedral subunitler içeren hem-enzimdir. Süperoksit dismutaz aracılığıyla oluşan hidrojen peroksit bir radikal olmamasına karşın, en reaktif SOR olan HO[•] radikalinin öncüsü olduğu için birçok SOR'den daha fazla oksidatif hasara neden olur. Katalaz hidrojen peroksiti su ve moleküler oksijene parçalar. Ayrıca, hidrojen peroksitin yanı sıra metil-, etilhidroperoksitler gibi küçük molekülü lipid hidroperoksitleri de indirger (139).



Katalaz, peroksizomlarda yerleşmiş olup kan, kemik iliği, muköz membranlar, karaciğer ve böbrekte yüksek miktarlarda bulunmaktadır (139).

Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) ve Glutasyon Redüktaz (GSH-Rd)

Glutasyon peroksidaz, glutasyon tarafından hidroperoksitlerin (ROOH ve H₂O₂) indirgenmesini sağlayarak, memeli hücrelerini oksidatif hasara karşı koruyan selenyum içeren bir enzimdir (139). GSH-Px, hücrenin mitokondri (%30) ve sitozol (%70) fraksiyonlarında lokalizedir ve yalnızca lipid hidroperoksitlerini metabolize edebilmektedir. Glutasyon peroksidaz eritrositlerde oksidan strese karşı en etkili antioksidandır (140).

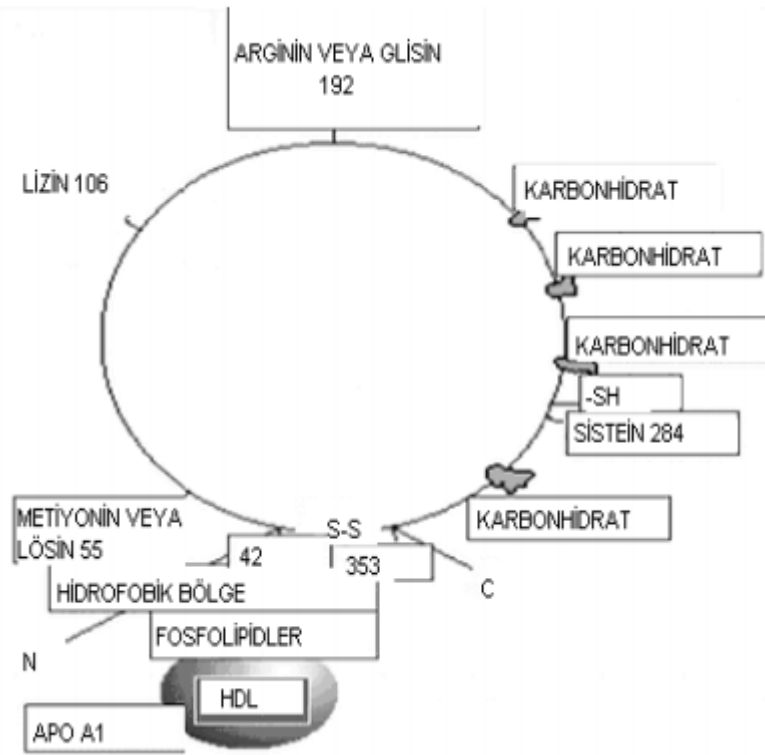
Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD)

Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD), pentoz fosfat yolunun ilk ve hız sınırlayıcı enzimi olup intrasellüler β -nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH)'in da başlıca kaynağıdır. Üretilen NADPH ise serbest radikallerin detoksifikasyonunda rol oynayan GSH-Px enziminin aktivitesi için gerekli olan indirgenmiş GSH sağlamaktadır (141). Diğer taraftan G6PD'nin vasküler endotelial hücreler ve düz kas hücrelerinde de serbest radikallere karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca G6PD'nin vasküler endotelial hücrelerde NADPH'ı kofaktör olarak kullanan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enziminin aktivitesi için de gerekli olduğu ve eksikliğinde eNOS'in yeterli aktivite gösteremeyerek süperoksit radikali üretmeye başladığı ve sonuçta LDL oksidasyonunun tetiklenebileceği bildirilmiştir (141).

Paraoksonaz (PON)

Paraoksonaz (PON) (arildialkil fosfataz, EC 3.1.8.1) karaciğerde sentezlenen, organofosfatların (paraokson), arilesterlerin, okside fosfolipidlerin ve lipid peroksitlerin hidrolizinde görev alan bir serum esterazdır (Şekil 3) (142). İnsan serumunda, HDL'nin Apo A1 ve klasterin içeren özel bir bölümüne bağlı bulunan PON1'in, HDL'yi oksidasyondan koruduğu ve LDL'nin oksidatif modifikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (143, 144, 145). Arter duvarında LDL'nin oksidasyonu ateroskleroz lezyon gelişiminde önemli bir basamak olup PON, bu okside LDL'deki aktif lipitleri yıkarak, arter duvar hücrelerindeki inflamatuvar cevabı önlemektedir (146).



Şekil 3. Paraoksonazın yapısı (144)

Paraoksonaz Aktivitesini Etkileyen Faktörler

İnsan serum PON1 aktivitesi yaşa ve cinsiyete bağlı değişim göstermez (145). Bununla birlikte diyet, sigara, akut faz proteinleri ve gebelik serum PON1 düzeylerini ve aktivitelerini etkiler (146,147). Yapılan araştırmalarda DM, hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi oksidatif stresin arttığı durumlarda bazı hasta gruplarında PON1 aktivitesi düşük bulunmuştur (148,149).

Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Antioksidan vitaminler

Yağda çözünen vitaminler içerisinde önemli yere sahip vitamin E, özellikle membran ve lipoproteinlerin bileşenleri üzerinde zincir kırıcı antioksidan etkiye sahiptir. α -tokoferol, vitamin E türevleri içerisinde en aktif bileşiktir ve zincir reaksiyonları ile ilişkili peroksil radikalini temizleyerek lipid peroksidasyonunu engeller (150).

Askorbik asit (vitamin C) glukoz metabolizmasından gelen, suda çözünen vitaminler grubundandır. Askorbik asidin bir elektron oksidasyonu sonucu monodehidro askorbil radikali oluşurken, reaksiyona girdiği radikali de etkisiz hale getirerek serbest radikallerin organizmaya verdiği zararı engeller (151).

Karotenoidler

Karotenoidler (β -karoten, Likopen, Zeaksantin, Lutein, Violaksantin), genelde sarı ve turuncu renkli bileşikler olup bazı bakteriler ve alglerde, çoğu zaman ise bitkilerde bulunan pigmentlerdir. Organizmada triplet uyarıcıların zararlı etkilerini baskılama, singlet oksijeni baskılama ve bazı oksijen radikallerini temizleme gibi koruyucu etkilere sahiptir. Karotenoidler lipid membranlara lokalize olarak membranların oksidatif strese karşı hassasiyetini azaltır (152).

Glutasyon (GSH)

Glutasyon glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptit olup antioksidan ve indirgeyici bir ajandır. Organizmada temel olarak peroksidaz aracılı peroksitlerin katabolize edilmesi, hücrel tiyol ve redoks potansiyelinin düzenlenmesi, bir nörotransmitter veya immünofarmakolojik tiyol görevi üstlenerek endokrin ve immün sistem arasındaki etkileşimi sağlaması, redoksa duyarlı transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu artırarak strese cevabın aktivasyonu gibi görevler üstlenir (153-155).

Ürik asit (Ürat)

Ürik asit ksantin oksidazın oksipürünleri (ksantin, hipoksantin gibi) oksitlemesi ile oluşur. İnsanda pürin metabolizmasının son ürünüdür. Fizyolojik koşullarda singlet oksijen, hipoklorit ve hidroksil radikali gibi reaktif bileşikler baskılar; fakat süperoksit radikali ile doğrudan reaksiyona

girmez. Ürik asidin antioksidan etkili olduğunun göstergesi peroksit kaynaklı lipit peroksidasyonuna karşı koruyucu olmasıdır (156).

Bilirubin

Hem katabolizmasının son ürünü olan bilirubin aynı zamanda singlet oksijen, peroksinitrit ve hipokloröz asit gibi reaktif oksijen ve nitrojen türevlerini baskılar; bununla birlikte peroksil radikallerine karşı hidrojen donörü olarak davranarak lipit peroksidasyonunun zincir devam ettirici radikalini de etkisiz hale getirir (157).

Melatonin

Hidroksil radikali, hidrojen peroksit, peroksil radikali, singlet oksijen, nitrik oksit ve peroksinitrit anyonu gibi reaktif türlerin temizlenmesinde veya baskılanmasında etkilidir (158).

Seruloplazmin

Bakır bağlayıcı bir glikoprotein olan seruloplazmin oksidoredüktaz aktivitesine sahiptir ve böylece oksijenden türemiş (örneğin, •OH) SOR'ni etkisizleştirmektedir. Ayrıca, SOR oluşumunu uyaran bakırı da bağlayarak antioksidan etki göstermektedir (159,160).

Transferrin

Transferrin plazmada bulunan demir bağlayıcı bir glikoproteindir ve demirin uyardığı serbest radikal oluşumunu önleyen bir antioksidandır (133,161).

Ferritin

Dolaşımdaki serbest demiri bağlayarak serbest radikal reaksiyonlarına kolayca girmesini önleyen bir proteindir (133).

Polifenoller

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır, çünkü bu bileşiklerden oluşan radikaller, rezonans kararlılığına sahiptir, bu nedenle diğer radikallere göre etkin olmayan radikallerdir.

Total Antioksidan Durum (TAS) ve Total Oksidan Durum (TOS)

Normal koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı gelişen oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde, kan çok önemli rol oynamaktadır. Kan, antioksidanların bütün vücuda taşınmasını ve dağıtılmasını sağlar (162).

Antioksidan kapasite biyolojik sistemlerdeki dört genel antioksidan kaynağını açıkça ortaya koymaktadır (132).

1. Enzimler: (örneğin, SOD, GPx ve katalaz)
2. Büyük moleküller: (albumin, seruloplazmin, ferritin ve diğer proteinler)
3. Küçük moleküller: (askorbik asit, glutatyon, ürik asit, tokoferol, karotenoidler, polifenoller)
4. Bazı hormonlar: (östrojen, anjiyotensin, melatonin vs.)

Birçok oksidan ve antioksidan molekülün serum veya plazma düzeylerini ölçen çeşitli analitik yöntemler bulunmaktadır (133). Ancak bu moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi hem zaman alıcı, hem de zordur. Ayrıca ekonomik yönden

zorlayıcıdır. Bu nedenle “total antioksidan durum” ya da “total oksidan durum” ölçümü bir örnekteki oksidan ve antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesinden daha pratiktir (163,164).

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Toplam Oksidan Durum (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Durum (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak hesaplanır. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanırken TAS düzeyleri μmol birimine çevrilir. Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi

İNERLÖKİN-6 (İL-6)

İL-6; T lenfosit hücreleri, B lenfosit hücreleri, fibroblastlar, endotel hücreleri, monositler, keratinositler, mezenşial hücreler ve bazı tümör hücrelerini içeren farklı hücre tipleri tarafından üretilen, 21-28 kDa ağırlığında ve 212 aminoasitten oluşmuş bir sitokindir (165). B lenfosit hücre grubu aracılıklı immünglobulin sekresyon ve proliferasyonuna neden olan bir ajan olarak İL-6 başlangıçta yardımcı T lenfosit hücre kültürünün süpernatantında saptanmıştır. Ayrıca birçok hedef hücreye uzayan etkileri olan, önemli bir immün, hematopoetik ve proinflamatuvar sitokin olarak tanınmaktadır (166).

İL-6'nın başlıca fonksiyonlarını akut faz reaksiyonları, immün cevabın düzenlenmesi, hematopoez ve yağ hücrelerinden salgılanmasıyla insüline hassasiyeti etkilemektedir. (166).

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Grubu

Aralık 2016- Ocak 2017 tarihleri arasında böbrek taşı hastalığı tanısı ile Üroloji Polikliniği'mizce izlenen, uluslararası kılavuzlara göre ESWL tedavisi planlanan ve gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden, 18 yaş ve üzeri 40 hasta çalışmaya alınmıştır.

Çalışanların araştırmaya dahil edilme kriterleri

1. ESWL ile tedavi edilmeye uygun böbrek taşı hastalığı tanısı almış olmak,
2. 18 yaşından büyük olmak,
3. Çalışmaya katılmayı kabul etmek.

Çalışanların araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

1. 18 yaşından küçük olmak,
2. Üriner sistem taşı dışında renal patolojisi olanlar,
3. Diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi böbreği etkileyen sistemik hastalığı olanlar,
4. Üriner ve üriner sistem dışı tümörü olan hastalar,
5. Aktif üriner sistem enfeksiyonu veya üriner sistem dışı enfeksiyonu olanlar,
6. Alkol ve sigara içenler,
7. Bilinen antioksidan ilaç kullanan ve organ yetmezliği olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Hastalardan ESWL'den önce ve ESWL'den sonraki 120. dakikada alınan kan örneklerinde total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS), Paraoksonaz ve IL-6 parametrelerinin ölçümleri yapılmıştır.

Örneklerin hazırlanması

Hastalardan ESWL'den önce ve ESWL'den sonraki 120. dakikalarda ortalama 5 cc. antekubital ven kanı alınmıştır. Örnekler jelli biyokimya tüplerine aktarılmıştır. Ayrılan serumlar TAS, TOS, paraoksonaz ve IL-6 çalışılmak üzere $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır.

Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü Reaktifler

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur.

Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözümlere hazırlandı.

Reaktif 2: 7,5 mM hirojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

Prensip

Fe^{2+} —o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz odianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir.

Total Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

Reaktifler

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250 µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mm amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

Prensip

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir.

Paraoksonaz Ölçümü

PON ticari olarak var olan kitler kullanılarak ölçülmüştür. Paraoksan hidroliz oranı (diethylnitrojenylpofosfat) 37 derecede 412 nm'de emilim artışı gözlemlenerek ölçülmüştür. Oluşturulan p-nitrofenol 8.5 pH'da 18,290 M⁻¹ cm olan molar emilim katsayısından hesaplanmıştır. Bir paraoksonaz aktivitesi U/L serum olarak ifade edilmiştir. ARE aktivitesini ölçmek için Fenil asetat bir substrat olarak kullanılmıştır. Enzimatik aktivite üretilen fenolün molar emilim katsayısı 1310 M⁻¹ cm'den hesaplanmıştır. ARE aktivitesinin bir ünitesi yukarıdaki ve U/l olarak ifade edilen koşullar altında oluşturulan 1 mmol fenol olarak tanımlanmıştır.

IL-6 ÖLÇÜMÜ

Alınan kan örneklerinin serumları 3000/dk devirde 10 dakika santrifüj edilerek ayrılıp ve iki Eppendorf tüpünde -80°C de saklanmıştır. İnterlökin 6 düzeyleri insan ELISA (DIAsource ImmunoAssays S.A. B-1400, Nivelles, Belgium) kiti ile çalışılmıştır. Bu kit de +2 - +8°C saklanmıştır. Kitin ölçüm aralığı 0- 2560 pg/ml arasındadır.

İstatistiksel Analiz

Sonuçların değerlendirilmesinde istatistiksel yazılım olarak IBM SPSS 20 yazılımı kullanılmıştır. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum - maksimum) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde (%) şeklinde gösterildi.

ESWL öncesine göre ESWL sonrası serum TAS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup olmadığı Bağımlı t-testiyle, serum TOS ve PON düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup olmadığı ise Wilcoxon İşaret testiyle araştırıldı. Serum İL-6 ve OSİ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup olmadığı ise Mann – Whitney U testiyle araştırıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Etik Konular

Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29 KASIM 2016 tarih ve 23/15 karar nolu etik kurul onayı alınmıştır (Bkz Ek 1).

BULGULAR

Araştırmada, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği'nde 05.12.2016 - 05.01.2017 tarihleri arasında ESWL yapılan 40 üriner sistem taş hastası değerlendirilmiştir. Hastaların bazı sosyodemografik özellikleri Tablo 6' da belirtilmiştir.

Tablo 6. Hastaların bazı sosyodemografik özellikleri

Sosyodemografik Özellikler		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Erkek	31	22,5
	Kadın	9	77,5
Yaş Ortalama \pm SS (yıl)	36,53 \pm 11,37		
Min. – Maks.	19-60		
BKİ Ortalama \pm SS (kg/m ²)	26,18 \pm 2,15		
Min. – Maks.	22,8-31,2		
Toplam		40	100,0

Çalışmaya 31'i erkek, 9'u kadın 40 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 36,53, BKİ (Beden kitle indeksi) ortalaması 26,18 olarak saptandı.

Hastaların taş lokalizasyonlarına bakıldığında % 60' ında taş yerleşimi renal pelviste lokalize iken % 20' sinde ise taş yerleşimi alt kaliks lokalizasyonlu olarak tespit edilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Taş Lokalizasyonlarının Dağılımı

Taş Lokalizasyonları	Sayı (n)	Yüzde (%)
Renal Pelvis	24	60,0
Üst Kaliks	3	7,5
Orta Kaliks	5	12,5
Alt Kaliks	8	20,0
Toplam	40	100,0

Hastaların taş sayılarına bakıldığında % 70' inde 1 tane taş varken, % 20' sinde ise 2 tane taş varlığı tespit edilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Taş Sayılarının Dağılımı

Taş Sayıları	Sayı (n)	Yüzde (%)
1	28	70,0
2	8	20,0
3	3	7,5
4	1	2,5
Toplam	40	100,0

Tablo 9. Taş Boyutlarının Dağılımı

En Büyük Taş Boyutu	En Küçük Taş Boyutu	Taş Boyut Ortalaması
17mm	6mm	8.75mm

Hastaların ESWL öncesi serum kan örneklerinde TAS ortalaması $2,23 \pm 0,20$ mmol Trolox Eqv./L olarak belirlendi. Ortalama TAS değerleri ESWL sonrası 120. dakikadaki kan örneklerinde $2,18 \pm 0,16$ mmol Trolox Eqv./L olarak belirlendi. TAS sonuçlarına göre ESWL öncesi ile ESWL sonrası 120. dakika arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,178$).

Hastaların ESWL öncesi serum kan örneklerinde TOS ortalaması $22,72 \pm 12,29$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L olarak belirlendi. Ortalama TOS değerleri ESWL sonrası 120. dakikadaki kan örneklerinde $20,05 \pm 10,58$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L olarak belirlendi. TOS sonuçlarına göre ESWL öncesi ile ESWL sonrası 120. dakika arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,175$).

ESWL öncesi serum kan örneklerinde PON ortalaması $230,10 \pm 129,95$ U/l olarak belirlendi. Ortalama PON değerleri ESWL sonrası 120. dakikadaki kan örneklerinde $187,03 \pm 106,23$ U/l olarak belirlendi. PON sonuçlarına göre ESWL öncesi ile ESWL sonrası 120. dakika arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,049$).

ESWL öncesi serum kan örneklerinde IL-6 ortalaması $17,14 \pm 49,03$ pg/ml olarak belirlendi. Ortalama IL-6 değerleri ESWL sonrası 120. dakikadaki kan

örneklerinde $20,43 \pm 51,93$ pg/ml olarak belirlendi. IL-6 sonuçlarına göre ESWL öncesi ile ESWL sonrası 120. dakika arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p < 0,01$).

Hastaların ESWL öncesi serum kan örneklerinde OSİ ortalaması $10,538 \pm 6,52$ Arbitrary Units olarak belirlendi. Ortalama OSİ değerleri ESWL sonrası 120. dakikadaki kan örneklerinde $9,44 \pm 5,48$ Arbitrary Units olarak belirlendi. TAS sonuçlarına göre ESWL öncesi ile ESWL sonrası 120. dakika arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,551$).

Çalışmada elde edilen TAS, TOS, OSİ, PON ve IL-6 sonuçları ile aralarındaki istatistiksel farklar Tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 10. ESWL Öncesi ve Sonrası (120. Dk) Serum TAS, TOS, OSİ, PON ve IL-6 (Ort. \pm SD) Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Serum TAS, TOS, PON ve IL-6 Sonuçları	ESWL Öncesi	ESWL Sonrası (120. Dk)	p değeri
Total Antioksidan Seviye (mmol Trolox Eqv./L)	$2,23 \pm 0,20$	$2,18 \pm 0,16$	0,178
Total Oksidan Seviye ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L)	$22,72 \pm 12,29$	$20,05 \pm 10,58$	0,175
Oksidatif Stres İndeksi (Arbitrary Units)	$10,538 \pm 6,52$	$9,44 \pm 5,48$	0,551
Paraoksonaz (PON) (U/l)	$230,10 \pm 129,95$	$187,03 \pm 106,23$	0,049*
IL-6 (pg/ml)	$17,14 \pm 49,03$	$20,43 \pm 51,93$	<0,01*

*: ESWL öncesi ile ESWL sonrası arasında anlamlı fark

TARTIŞMA

ESWL, üst üriner sistemde lokalize < 2cm olan komplike olmamış taşların güncel tedavisinde en yaygın ilk seçenektir. Açık etkinliği yanında, son yıllarda ESWL'nin böbreklere ve çevre dokulara zarar verip vermediğine ilişkin yoğun deneysel ve klinik çalışmalar yapıldı(167, 168, 169, 170, 172). Bu çalışmalardan elde edilen izlenimler, SWL'nin o kadar zararsız olmadığı ve böbrek dokusunda yapısal düzeyde hasara neden olduğu ve böbrek fizyolojisine olumsuz etkileri olduğu yönündedir(173, 174).

ESWL, renal medulla ve kortekste intraparankimal mikro travma ve hemoraji, oksidatif stres, inflamasyon ve renal hemodinamilerde bozulma ile giden akut renal travmaya neden olabilmektedir(175, 176, 177, 178). Dahası işlem sonrası iskemi/reperfüzyon etkisi ile hasar devam edebilmektedir. Şok dalgalarının 2 ana travmatik etkisi vardır. Birincisi dalgaların fiziksel gücü ile travmatik vasküler hasar, ikincisi ise renal vasokontrüksiyon ve intraparankimal kanama sonucu gelişen iskemik hasardır. Ek olarak, litotripsi nefriti olarak bilinen inflamatuvar yanıt ve iskemi/reperfüzyon hasarı ve oksidan/antioksidan mekanizmada bir araya gelince akut böbrek hasarı ortaya çıkmaktadır(179, 180, 181, 182, 183). Normal böbrek fonksiyonu

genellikle saatler içinde düzelirken, bu düzelme travmatik dokunun lokal çevresinde skar oluşumu ve fonksiyonel renal dokunun kaybı ile de sonuçlanabilir(184,185, 186).

ESWL genel olarak düşük riskli olarak kabul edilir. Bununla birlikte, SWL'nin uzun dönem güvenilirliği multiple ESWL seansları sonrası ESWL ile ilişkili diyabetes mellitus ve hipertansiyonun artan insidansı çalışmalarda sorgulanmaya başlanmıştır(187, 188, 189).

Bu sorgulamalar, konu ile ilgili çalışmaları arttırmış ve ESWL'ye yanıtın daha iyi anlaşılması gerektiği ve ESWL'nin zararlı etkilerinden böbreği koruma protokollerinin geliştirilmeye çalışılmasına neden olmuştur. ESWL'nin şok dalgalarının travmatik etkisi sonucu ortaya çıkan enflamatuvar yanıtın şiddetine birçok bileşen eşlik eder. Taşın cinsi, boyutu, lokalizasyonu, üriner sistem anatomisi, hastanın önceki tedavileri ve tedavide kullanılan modern ekümanlar, işlem süresi, şok dalga sayısı ve frekansı da enflamatuvar yanıtta etkili bileşenler arasındadır. Çalışmamızda aynı hasta grubunda işlem öncesi ve sonrası kan örnekleri kullanarak optimizasyon sağlanmıştır. Clark ve ark., SWL uygulaması esnasında düşük enerjili şok dalga ile oksidatif stres ve inflamasyonun daha az ortaya çıktığını bildirmişlerdir(190). Serbest radikaller gıdaların enerjiye oksijen kullanarak dönüşümü esnasında ortaya çıkan instabil ve reaktif moleküllerdir(191).

Ortamda mevcut durumda olan antioksidanlar serbest radikal hasarını azaltmak için yetersiz veya serbest radikal oluşumunu engelleyemeyecek durumdaysa oksidan-antioksidan denge oksidanlar lehine bozulur ve oksidatif stres meydana gelir(192). Yaşam için önem arz eden oksijen oksitleyici ajan olan serbest radikal oluşumuna neden olur ve çevredeki lipid, protein ve nükleik asid gibi makromoleküllere zarar verir(193).

İskemi/reperfüzyon hasarı reperfüzyon esnasında salınan serbest oksijen radikallerince gerçekleştirilir(194). Reperfüze dokuda, serbest oksijen radikallerinin neden olduğu nekrotik değişiklikler görülebilir. Birçok kimyasal mediatör sistemik dolaşıma reperfüzyon esnasında salınır ve aynı zamanda mikroemboliler de hasara neden olabilir(195). İskemi esnasında hücreler biyokimyasal bütünlüğü kaybeder ardından Ca ve fosfolipid A2 salınımına

neden olur(196). Biyomembran hasarının devamı ile poliunsatüre yağ lipidleri ve yağ asid radikallerinin oluşumu ve salınımı artar. İskeminin bu evresinde oksijen tekrar ortama geri dönmesi ile yağ asid radikalleri oksijen ile kombine olarak lipid peroksidasyon reaksiyonuna neden olur(197). Lipid peroksidasyonu sadece membran permeabilite artışına neden olmaz, aynı zamanda aktive olduğunda serbest oksijen radikalleri ve proteolitik enzimler salgılayarak lökositlerde kemotaksis gelişimine neden olur(198). Sonuç olarak, reperfüzyon sırasında iskemi esnasında olan hasar daha da artmaktadır. Bu hasar nekroz, hücre sınırlarının kaybı, santralizasyon, bölünme ve halka teşekkülü, fibrosiz ve diamater değişimi gibi histopatolojik değişikliklerdir(199).

Bundan önce birçok araştırmacı ESWL sonrası renal hasarı oksidan/antioksidan çeşitli parametreler üzerinden gerek, kanda gerek idrarda değerlendirerek oksidatif stresi arttırdığını saptamışlardır(200, 201, 202, 203). Öte yandan, ESWL'nin geçici renal perfüzyon bozukluğuna neden olduğu da gösterilmiştir(204).

ESWL geçici renal perfüzyonda azalmaya neden olarak iskemi/reperfüzyon hasarına yol açar, bu reperfüzyon esnasında serbest oksijen radikalleri salınımı artışı ile lipid peroksidasyonu ortaya çıkar. Normal koşullar altında, endojen ve ekzojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ile savaşmak için organizmanın kompleks antioksidan savunma sistemi vardır(205).

Lipid peroksidasyon ürünleri, serbest oksijen radikalleri üretim indeksi olarak ölçülür. TOS ölçümü lipid peroksidasyonunun ve oksidatif stresin sensitif bir indeksini sağlar(206). Total antioksidan seviyenin ölçümü antioksidanların tek tek ölçümünden daha duyarlı bilgi vermektedir(207). Bu yüzden, antioksidan seviyenin belirlenmesinde, tek tek antioksidanların ölçülmesinden ziyade toplam antioksidan kapasitenin ölçümü yaygınlaşmaktadır. Oksidatif stres indeksi oksidan/antioksidan dengenin toplam oksidanların, toplam anti-oksidanlara bölünmesiyle bulunan bir parametre olup oksidan veya antioksidan dengede bozulma olup olmadığını göstermektedir(208).

OSI oksidanların artması veya antioksidanların azalması sonucu telafi edilemeyen ve lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve nükleer hasara neden olan serbest radikallerin artışı gösteren bir indikatördür(207, 208). Yılmaz ve ark., böbrek taşı nedeniyle SWL uygulanan hastaların işlem öncesi ve sonrası gün 24 saatlik idrarında TOS'u artmış, TAS'u değişmemiş ve OSI parametresini artmış olarak bulmuşlardır. Bu çalışma SWL'nin böbrek üzerine olan hasarını ortaya koyarken, travmanın üzerinden 24 saat geçtikten sonraki değerlendirmede TOS düzeyini halen yüksek bularak bu parametrelerin geç dönemde marker olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir. Biz ise SWL sonrası 2. saatte ki değerlendirmemizde TOS,TAS ve OSI parametrelerinde değişiklik saptamadık, bu da bize hasarın/travmanın erken dönem belirteci olarak TOS, TAS ve OSI parametrelerinin uygun olamayabileceğini düşündürmektedir(209).

Sitokinler hücreler tarafından intersellüler iletişim ve kontrol amacıyla üretilen çok işlevli peptidlerdir. Hasarlanma, enflamasyon ve iyileşme sürecinde sistemik yanıtta önemli rolleri olan ve birçok hücre tipince üretilmektedirler(210). IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler inflamasyonu arttıran ve hastalığı daha da kötüleştiren sitokinlerdir(211). Proinflamatuvar sitokinlerin artmış seviyeleri iltihaplanma/enflamasyon artış sürecinin bir işareti olarak kabul edilir. IL-6 karaciğerdeki akut faz proteinlerinin başlıca indükleyicisidir ve böbrekteki mezengial proliferasyonu uyarır. IL-6 çok çeşitli fizyolojik durumlarda ortaya çıkabilen akut faz yanıtı olan proinflamatuvar bir sitokindir. Serum IL-6 seviyesi sepsis, akut akciğer hasarı, konjestif kalp yetmezliği, akut myokard hasarı ve akut böbrek hasarında artış gösterip yüksek morbidite ve mortalite göstergesi olarak kabul edilir(212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219). Artmış serum IL-6 seviyeleri birçok faktöre bağlı olabilir, örneğin Kielar ve ark. hasarlı organlarda artmış makrofaj aktivitesi göstermişlerdir(220).

Akut böbrek hasarı için proksimal tubül hasar ve disfonksiyonu ayırıcı özelliktir. Proksimal tubül disfonksiyonu sonucu azalmış renal IL-6

metabolizması, akut renal hasar hastasında artmış serum IL-6 nedeni olabilir. Paradoks olarak, IL-6'nın artmış proksimal tubül metabolizması idrarda artmış IL-6 seviyelerine neden olabilir, IL-6 proksimal tubülden metabolize edilemeyeceğinden idrarda intakt olacaktır. IL-6; hücrel ve fizyolojik yanıtları oldukça geniş bir yelpazede provoke eden, enflamasyon ile tetiklenen akut faz yanıtının güçlü bir mediatörü ve aynı zamanda etkin anti-inflamatuar ve protektif özelliklere sahip bir sitokindir(121, 122).

Dennen ve ark., akut böbrek hasarının 6. saatinde idrar örneğinde IL-6 seviyelerini yüksek bulmuşlar ve sonuç olarak IL-6'nın akut böbrek hasarında diagnostik bir marker olduğunu ve özellikle idrar IL-6 değerinin akut tubuler nekroza sekonder gelişen akut böbrek hasarını saptamada erken biomarker olduğunu ortaya koymuşlardı(123). Rieder ve ark., ürolitiazis hastalarında IL-6 seviyelerini yüksek bulmazken, Rhee ve ark., IL-6 seviyelerini yüksek bulmuşlardır(124, 125). Çalışmamızda, ESWL sonrası 2. saatte IL-6 seviyesi artmıştır ve bu ESWL sonrası güçlü enflamatuar yanıtı göstermektedir. Dünder ve ark., ESWL sonrası 24. saatteki numunede IL-6 artışı saptamamış (226). Öte yandan Clark ve ark., hayvan çalışmasında ESWL sonrası 4. saatte IL-6 artışı bildirmiş aynı zamanda bu artışın şok dalga sayısı ile korele olduğunu ortaya koymuşlardır(227). Greenberg ve ark., akut böbrek hasarında IL-6'nın biyomarker olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir(228). Vries ve ark., çalışmalarında reperfüzyonun 30.dakikasında IL-6 düzeyini istatistiksel açıdan anlamlı olarak bildirmişlerdir(229).Bu çalışmalarla beraber bizim çalışmamız, IL-6'nın enflamasyonun erken fazını değerlendirmede marker olabileceğini göstermektedir.

Enflamatuar yanıt komplike metabolik bir süreçtir ve oluşumu zaman alır. Tek bir biyokimyasal marker ve ölçümü bunu değerlendirmede yanıltıcı olabilir. Önceki yayınlardan farklı olarak birçok parametreyi aynı anda değerlendirilerek böbrek hasarının erken dönemde değerlendirilmesine katkı sağladık.

IL-6 varlığında oksidatif stres markırlarının azalıp, anti-oksidatif markırların arttığını, öte yandan IL-6 yokluğunda ise tam tersi etki ortaya çıktığını göstermişlerdir (230, 231). Bizde çalışmamızda ESWL sonrası erken dönemde IL-6 artışını kan örneklerinde ortaya koyarak hem renal hasar varlığını hemde buna sekonder olarak anti-enflamatuar, protektif ve anti-oksidatif stres markırı olarak tespit ettik.

Son zamanlarda TOS, TAS, OSI ve PON-1 iskemi/reperfüzyon hasarını değerlendirmede sıklıkla kullanılan marker olmuşlardır. PON-1 çeşitli insektisid organofosfatların aktif metabolitlerini hidrolize etme yeteneği olan bir enzimdir(232). PON-1 kalsiyum bağımlı esteras olup yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile ilişkili olup, düşük yoğunluklu lipoproteini (LDL) oksidayondan koruyan bir enzimdir ve LDL oksidasyonunu azaltarak ateroskleroza önler. PON-1, HDL'nin anti-aterosklerotik komponentlerinden biri olarak kabul edilir(233). Antioksidan defans sistemini değerlendirmede PON-1 kullanılabilir(234). PON-1 azalması antioksidan aktivitenin azaldığı ve oksidatif stresin arttığı duruma işaret eder(235). PON-1 azalması antioksidan aktivitenin azaldığı ve oksidatif stresin arttığı duruma işaret eder(236). Çalışmalar, PON-1'in oksidatif strese karşı koruyucu etkisi olup antioksidan rolü oynadığını göstermektedir(237, 238). Premila ve ark., siklofosamid ile renal hasar oluşturulan ratlarda 6. saatte PON-1 aktivitesini %85, 16. Saatte %160 artmış olarak ve 24. saatte ise kontrol seviyelerine döndüğünü bulmuşlardır. Bu çalışmada malendialdehid seviyesini ise 6. saatte değişmemiş ancak 16. saatte %35 arttığını göstererek aynen bizim çalışmamızda olduğu gibi oksidan/antioksidan yanıtın değerlendirmesinde PON-1 parametresini erken biyomarker olarak bulmuşlardır, farklı olarak biz bu sonuçlara insan çalışmasında ulaştık(239).

Bu çalışmada, oksidatif stres ve anti-oksidatif stres markırlarına odaklandık. ESWL bağımlı akut renal hasar sonrası erken dönemde TAS, TOS, OSI, paraoksanase ve IL-6 gibi oksidatif stres ve anti-oksidatif stres faktörleri gibi mekanizmaları, birbirleri ile olan ilişkileri ve sinyal yolları henüz net bir şekilde ortaya konulamamış belirteçleri aynı çalışmada bir

araya getirerek renal epitelyal hücrelerden salınan anti-oksidatif stres ajanlarına katkı ve regüle etme olasılıklarını değerlendirmiş olduk.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, ESWL sonrası akut renal hasarın erken döneminin saptanmasında IL-6 ve PON-1'in belirleyici bir rol oynadığını gördük.

Çalışmamızda, ESWL öncesi ve sonrası 2. saatte kan örneklerinde TOS,TAS ve OSI parametrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı değişiklik saptamadık, bu durum salt bu belirteçler açısından bakıldığında ESWL'nin renal hasara neden olabilecek oksidan/antioksidan dengeyi bozmadığı şeklinde yorumlanabilirdi. Oysa çalıştığımız diğer iki marker; IL-6 ve PON-1 sonuçları bu yorumu değiştirmektedir. Daha önceki çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde ESWL'nin oksidan statüyü arttırmasını, antioksidan statüyü değiştirmemesini ve sonuç olarak OSI değerini arttırmasını beklerdik. Ancak farkı ESWL sonrası test süresinde gördük. Diğer çalışmaların çoğunda herhangi bir stres veya travmaya verilen oksidan/antioksidan yanıtın araştırıldığı çalışmalarda genelde 6-12 saat veya daha fazla bekleme süresi sonrasında numunelerin alındığını gördük. Oysa biz çalışmamızda ESWL sonrası 2. saatte incelemelerimizi yaptık ve renal hasarın erken dönemini değerlendirme fırsatı bularak erken evrede henüz TOS ve TAS parametrelerinde herhangi bir oynama oluşmadan önce IL-6 ve PON-1 değerlerinde oksidan/antioksidan yanıtı yakaladık.

Akut böbrek hasarında erken biyomarkerların belirlenmesi böbrek fonksiyonlarının korunması ve başarılı tedavi yönetimi yanında sistemik komplikasyonların da azaltılması açısından kritik öneme sahiptir.

Çalışmamızda, ESWL'nin oksidan/antioksidan dengesi oksidanlar lehine bozduğunu IL-6 artışı ve PON-1 azalışı ile gözledik ancak TOS,TAS ve OSI parametrelerinde değişiklik göremedik, bu durumu IL-6 ve PON-1'in erken dönem için daha hassas markırlar olabileceği yönünde değerlendirdik.

Bu sonuçlar, ESWL'ye bağlı renal zedelenmenin erken evresinde IL- 6 ve PON-1 in değerli bilgiler verebileceğini göstermiştir. Renal iskemi reperfüzyon hasarı ve/veya oksidatif/antioksidatif streslerin hangi mekanizmalarla meydana geldiğini, olası zararlarını ve nasıl önlenebileceğini ortaya koymak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1.Akinci M, Esen T, Tellaloglu S. Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. *European urology*. 1991;20(3):200-3.
- 2.Straub M, J. Gschwend, and C. Zorn, Pediatric urolithiasis: the current surgical management. *Pediatr Nephrol*, 2010. 25(7): p. 1239-44.
- 3.Matlaga BR, Assimos DG. Changing indications of open stone surgery. *Urology* 2002;59: 490-494.
- 4.Polat Ö, Gül O, Özbey İ, Aksoy Y. Dornier MPL 9000 ile dört yıllık extracorporeal shock wave lithotripsi sonuçları. *Türk Üroloji Dergisi* 1997;23:58-62.
- 5.Kane CJ, Bolton DM, Stoller ML. Current indications for open stone surgery in an endourology center, *Urology*1995; 45: 218-221.
- 6.Grasso M, Loises P, Beaglier M, Bagley D. The cause of primary endoscopic management of upper urinary tract calculi: I. A critical review of 121 extracorporeal shock wave lithotripsy failuris. *Urology* 1995;45:363-371.
7. Murray M, Chandoke M, Berman CJ, Sankey NE. Outcame of extracorporeal lithotripsy monotherapy for large renal calculi: effect of Stone and collecting system surface areas and cost-effectiveness of treatment. *J Endourology* 1995;9:9-13.

8. Ackermann D, Claus R, Zehntner CH. Extracorporeal shock wave lithotripsy for large renal Stones. To what size is shock wave lithotripsy alone feasible. *Eur Urol* 1988; 15:5-8.
9. Burns T, Stein J, Tauber R. Extracorporeal piezoelectric shock wave lithotripsy as mono and multipl therapy of large renal calculi including staghorn stones in unanaesthetized patients under semiambulant conditions. *Br J Urology* 1995;75:435-440.
10. Baltacı S, Köhle R, Kunit G, Joos H. Long-term follow-up after extracorporeal shock wave lithotripsy of large kidney Stones. *Eur Urol* 1992;22:106-111.
11. Michaels E, Fowler J. Extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy for large volume renal calculi: efficacy and morbidity. *Urology* 1989;34:96-99.
12. Aksoy H, Aksoy Y, Turhan H, Keles S. The effect of shock wave lithotripsy on nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and urine samples. *Cell Biochem Funct* 2006;19.
13. Park JK, Cui Y, Kim MK, Kim YG. Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on plasma levels of nitric oxide and cyclic nucleotides in human subjects. *J Urology* 2002;168(1):38-42.
14. Aksoy Y, Malkoc I, Atmaca AF, Aksoy H. The effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on antioxidant enzymes in erythrocytes. *Cell Biochem Funct* 2006;24(5):467-9.
15. Sarıca K, Koşar A, Yaman O, Bedük Y. Evaluation of ischemia after ESWL. Detection of free oxygen radical scavenger enzymes in renal parenchyma subjected to high-energy shock waves. *Urol* 1996;57(4):221-3.
16. Ozguner F, Armagan A, Koyu A, Caliskan S. A novel antioxidant agent caffeic acid phenethyl ester prevents shock wave-induced renal tubuler oxidative stres. *Urol Res* 2005;33(3):239-43.
17. Stocker R ve Keaney JF Jr. Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381–1478.
18. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39(1):44-84.
19. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286(3):R431-44.
20. Belman A.B. ve Kaplan G.W 1981, Beck C.W. ve Mulwaney W, 1966.

21. Özkeçeli R., Satar N., Saban D. Üriner sistemin taş hastalığı. Temel üroloji. Edit.Prof. Dr.Kadir anafarta. Bölüm 15. 559-604; 1998.
22. Munver R., Preminger G. M. Urinary tracy stones In: Comprehensive Urology. Eds. Weiss R. B, George N. JR., O'Reilly P.H. Chapter 22. 313-333; 2001.
23. Sreenevasan G. Bilateral renal calculi. Annals of the Rolal college of surgeans of Englad. 1974: 55, 3-12.
24. Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. Lancet 2006; 367: 333–344.
25. Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease. BJU Int 2003; 91: 758–767.
26. Worcester EM, Coe FL. Nephrolithiasis. Prim Care 2008; 35: 369–391.
27. Sarmina I, Spirnak JP, Resnick MI. Urinary lithiasis in the black population: an epidemiological study and review of the literature. J. Urology 1987; 138: 14-17.
28. Knoll T. Stone disease. Eur Urol Suppl 2007; 6: 717–722.
29. McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2011. 1260 p.
30. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N: Üriner sistem taş hastalığı. Temel üroloji 3. baskı, Güneş Kitapevi, 2007; 621-646.
31. Menon M, Resnick MI: Üriner sistem taş hastalıkları: etyoloji, teşhis ve medikal tedavi. Campbell"s Urology Türkçe 8. Baskı, Güneş Kiatpevi, 2005; 3229-3305.
32. Strohmaier WL: Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? Eur Urol 2000; 37: 339-344.
33. Stoller ML, Bolton DM. Urinary stone disease, Tanogha E.A., MC Aninch J.W. Colifornia Smith's Genel Urology, San Francisco, fifteenth edit. 2000:291-295.
34. Ito H, Coe FL. Acidic peptide and polyribonucleotide crystal growth inhibitors in human urine. Am J Physion 1977;233:455-463.
35. Khan SR, Shevock PN, Hackett RL. In vitro precipitation of calcium oxalate in the presence of whole matrix or lipid components of the urinary stones. J Urol 1988;139:418- 422.

36. Grover PK, Marshall VR, Ryall RL. Tamm-Horsfall mucoprotein reduces promotion of calcium oxalate crystal aggregation induced by urate in human urine in vitro. *Clin Sci* 1994;87:137-142.
37. Pak CY. Medical management of nephrolithiasis. *The Journal of urology*. 1982;128(6):1157-64.
38. Nicar MJ, Hill K, Pak CY. Inhibition by citrate of spontaneous precipitation of calcium oxalate in vitro. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1987;2(3):215-20.
39. Desmars JF, Tawashi R. Dissolution and growth of calcium oxalate monohydrate. I. Effect of magnesium and pH. *Biochimica et biophysica acta*. 1973;313(2):256-67.
40. Yamaguchi S, Yoshioka T, Utsunomiya M, Koide T, Osafune M, Okuyama A, et al. Heparin sulfate in the stone matrix and its inhibitory effect on calcium oxalate crystallization. *Urological research*. 1993;21(3):187-92.
41. Nakagawa Y, Ahmed M, Hall SL, Deganello S, Coe FL. Isolation from human calcium oxalate renal stones of nephrocalcin, a glycoprotein inhibitor of calcium oxalate crystal growth. Evidence that nephrocalcin from patients with calcium oxalate nephrolithiasis is deficient in gamma-carboxyglutamic acid. *The Journal of clinical investigation*. 1987;79(6):1782-7.
42. Mo L, Huang HY, Zhu XH, Shapiro E, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. *Kidney international*. 2004;66(3):1159-66.
43. Asplin JR, Arsenault D, Parks JH, Coe FL, Hoyer JR. Contribution of human uropontin to inhibition of calcium oxalate crystallization. *Kidney international*. 1998;53(1):194-9.
44. Narter F, Sarıca K. Üriner Sistem Taş Hastalığının Biyomoleküler Mekanizması. *Endoüroloji Bülteni*. 2013;6:135-42.

45. Rahman MA, Rahman B, Perveen S. Studies on serum mucoproteins in patients with urinary calculi. *Biomed Pharmacother* 1986;40:311-313.
46. Lieske JC, Coe FL. Urinary inhibitors, Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM. *Kidney stones, medical and surgical management*, Philadelphia, New York. 1996: 65-113.
47. Menon M, Koul H. Clinical review 32: Calcium oxalate nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 703-707.
48. Brown CM, Purich DL. Physical chemical processes in kidney stone formation. In Coe FL, Favus MJ (eds): *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. New York Raven Press 1992 pp 613-624.
49. Carr RJ. Etiology of renal calculi. Micro-radiographic studies. In Hodgkinson A, Nordin BEC (eds). *Renal Stone Research Symposium*. London, J & A Churchill Ltd 1969 p 123.
50. Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OL. Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. *Kidney Int* 1990; 37: 51-56.
51. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Straub M, Traxer O: Guidelines on Urolithiasis 2010: 1-106, in *EAU Guidelines 2010 ed.*
52. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M, Knoll T. Guidelines on Urolithiasis 2006:1-80, in *EAU Guidelines 2007 ed.*
53. Karacagil M, TatlıGen A, Gülmez Ğ, Ekmekçioğlu O, Demirci D. Üroloji ders notları, Kayseri: 2002;1:128-162
54. Hanno PM, Malkowicz SB, Wein AJ. Üroloji el kitabı, Ankara: 2009;1:235-257.

55. Sutherland JW, Parks JH, Coe FL. Recurrence after a single renal stone in a community practice. *Miner Electrolyte Metab*;11;267-9.1985.
56. Varma G, Nair N, Salim A, Marickar YM. Investigations for recognizing urinary stone. *Urological research*. 2009;37(6):349-52.
57. Heidenreich A, Desgrandschamps F, Terrier F. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. *European urology*. 2002;41(4):351-62.
58. El-Nahas AR, El-Assmy AM, Mansour O, Sheir KZ. A prospective multivariate analysis of factors predicting stone disintegration by extracorporeal shock wave lithotripsy: the value of high-resolution noncontrast computed tomography. *European urology*. 2007;51(6):1688-93; discussion 93-4.
59. Patel T, Kozakowski K, Hruby G, Gupta M. Skin to stone distance is an independent predictor of stone-free status following shockwave lithotripsy. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2009;23(9):1383-5.
60. Kim SC, Burns EK, Lingeman JE, Paterson RF, McAteer JA, Williams JC, Jr. Cystine calculi: correlation of CT-visible structure, CT number, and stone morphology with fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urological research*. 2007;35(6):319-24.
61. Zarse CA, Hameed TA, Jackson ME, Pishchalnikov YA, Lingeman JE, McAteer JA, et al. CT visible internal stone structure, but not Hounsfield unit value, of calcium oxalate monohydrate (COM) calculi predicts lithotripsy fragility in vitro. *Urological research*. 2007;35(4):201-6.
62. Wu DS, Stoller ML. Indinavir urolithiasis. *Current opinion in urology*. 2000;10(6):557-61.
63. Jellison FC, Smith JC, Heldt JP, Spengler NM, Nicolay LI, Ruckle HC, et al. Effect of low dose radiation computerized tomography protocols on distal ureteral calculus detection. *The Journal of urology*. 2009;182(6):2762-7.
64. Sourtzis S, Thibeau JF, Damry N, Raslan A, Vandendris M, Bellemans M. Radiologic investigation of renal colic: unenhanced helical CT compared with

- excretory urography. *AJR American journal of roentgenology*. 1999;172(6):1491-4.
65. Yilmaz S, Sindel T, Arslan G, Ozkaynak C, Karaali K, Kabaalioglu A, et al. Renal colic: comparison of spiral CT, US and IVU in the detection of ureteral calculi. *European radiology*. 1998;8(2):212-7.
66. Niall O, Russell J, MacGregor R, Duncan H, Mullins J. A comparison of noncontrast computerized tomography with excretory urography in the assessment of acute flank pain. *The Journal of urology*. 1999;161(2):534-7.
67. Niemann T, Kollmann T, Bongartz G. Diagnostic performance of low-dose CT for the detection of urolithiasis: a meta-analysis. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;191(2):396-401.
68. Straub M, Strohmaier WL, Berg W, Beck B, Hoppe B, Laube N, Lahme S, Schmidt M, Hesse A, Koehrmann KU. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. *World J Urol* 2005; 23: 309-323.
69. Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet*. 1980;2(8207):1265-8.
70. Tanagho EA, McAninch JW. *Smith's general urology*. 2004:256-90.
71. Putman SS, Hamilton BD, Johnson DB. The use of shock wave lithotripsy for renal calculi. *Current opinion in urology*. 2004;14(2):117-21.
72. Bedir S, Kilciler M, Ozgok Y, Dayanc M. Vücut Dışından Şok Dalgalarıyla Taş Kırma. *Turk Urol Sem*. 2011;2:55-60.
73. James E, Lirgeman Md, David A: Üriner Taş Hastalığının Cerrahi Tedavisi. In: Walsh PC, Retik TA, Vaughen ED, eds. *Campbells Urology*. Company, eighth edit., 2005; Vol4: 3361-3416.
74. Eisenmenger W. The mechanisms of stone fragmentation in ESWL. *Ultrasound in medicine & biology*. 2001;27(5):683-93.
75. Zhong P, Chuong CJ. Propagation of shock waves in elastic solids caused by cavitation microjet impact. I: Theoretical formulation. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 1993;94(1):19-28.
76. Zhong P, Chuong CJ, Preminger GM. Propagation of shock waves in elastic solids caused by cavitation microjet impact. II: Application in extracorporeal shock wave lithotripsy. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 1993;94(1):29-36.
77. Wen CC, Nakada SY. Treatment selection and outcomes: renal calculi. *The Urologic clinics of North America*. 2007;34(3):409-19.

78. Miller NL, Lingeman JE. Management of kidney stones. *Bmj*. 2007;334(7591):468-72.
79. Galvin DJ, Pearle MS. The contemporary management of renal and ureteric calculi. *BJU international*. 2006;98(6):1283-8.
80. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. 2013.
81. Kijviki K, de la Rosette JJ. Assessment of stone composition in the management of urinary stones. *Nature reviews Urology*. 2011;8(2):81-5.
82. Tekgül S, İnci K, Aslan G, B. B, Doğan HS. *Üroloji Masaüstü Başvuru Kitabı. Üriner Sistem Taş Hastalığı Bölüm 8*. 2013.
83. Demirci D, Sofikerim M, Yalcin E, Ekmekcioglu O, Gulmez I, Karacagil M. Comparison of conventional and step-wise shockwave lithotripsy in management of urinary calculi. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2007;21(12):1407-10.
84. Handa RK, Bailey MR, Paun M, Gao S, Connors BA, Willis LR, et al. Pretreatment with low-energy shock waves induces renal vasoconstriction during standard shock wave lithotripsy (SWL): a treatment protocol known to reduce SWL-induced renal injury. *BJU international*. 2009;103(9):1270-4.
85. Semins MJ, Trock BJ, Matlaga BR. The effect of shock wave rate on the outcome of shock wave lithotripsy: a meta-analysis. *The Journal of urology*. 2008;179(1):194-7; discussion 7.
86. Yilmaz E, Batislam E, Basar M, Tuglu D, Mert C, Basar H. Optimal frequency in extracorporeal shock wave lithotripsy: prospective randomized study. *Urology*. 2005;66(6):1160-4.
87. Argyropoulos AN, Tolley DA. Evaluation of outcome following lithotripsy. *Current opinion in urology*. 2010;20(2):154-8.
88. Danuser H, Muller R, Descoedres B, Dobry E, Studer UE. Extracorporeal shock wave lithotripsy of lower calyx calculi: how much is treatment outcome influenced by the anatomy of the collecting system. *European urology*. 2007;52(2):539-46.
89. Preminger GM. Management of lower pole renal calculi: shock wave lithotripsy versus percutaneous nephrolithotomy versus flexible ureteroscopy. *Urological research*. 2006;34(2):108-11.
90. Sahinkanat T, Ekerbicer H, Onal B, Tansu N, Resim S, Citgez S, et al. Evaluation of the effects of relationships between main spatial lower pole

- calyceal anatomic factors on the success of shock-wave lithotripsy in patients with lower pole kidney stones. *Urology*. 2008;71(5):801-5.
91. Pearle MS, Lingeman JE, Leveillee R, Kuo R, Preminger GM, Nadler RB, et al. Prospective, randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for lower pole caliceal calculi 1 cm or less. *The Journal of urology*. 2005;173(6):2005-9.
92. Tiselius HG. How efficient is extracorporeal shockwave lithotripsy with modern lithotripters for removal of ureteral stones? *Journal of endourology / Endourological Society*. 2008;22(2):249-55.
93. Klingler HC, Kramer G, Lodde M, Dorfinger K, Hofbauer J, Marberger M. Stone treatment and coagulopathy. *European urology*. 2003;43(1):75-9.
94. Osman MM, Alfano Y, Kamp S, Haecker A, Alken P, Michel MS, et al. 5-year-follow-up of patients with clinically insignificant residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy. *European urology*. 2005;47(6):860-4.
95. Fine JK, Pak CY, Preminger GM. Effect of medical management and residual fragments on recurrent stone formation following shock wave lithotripsy. *The Journal of urology*. 1995;153(1):27-32; discussion -3.
96. Shigeta M, Kasaoka Y, Yasumoto H, Inoue K, Usui T, Hayashi M, et al. Fate of residual fragments after successful extracorporeal shock wave lithotripsy. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*. 1999;6(4):169-72.
97. Porpiglia F, Vaccino D, Billia M, Renard J, Cracco C, Ghignone G, et al. Corticosteroids and tamsulosin in the medical expulsive therapy for symptomatic distal ureter stones: single drug or association? *European urology*. 2006;50(2):339-44.
98. Kelley JM. Extracorporeal shock wave lithotripsy of urinary calculi. Theory, efficacy, and adverse effects. *West J Med* 1990;153:65-69.
99. Silber N, Kremer I, Gatton DD, Servadio C. Severe sepsis following extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 1991; 145:1045-1046 .
100. Riehle RA Jr, Fair WD, Vaughan D Jr. Extracorporeal shock wave lithotripsy for upper urinary tract calculi. One year's experience at a single center. *JAMA* 1986; 255: 2043-2048.
101. Littleton RH, Melsner M, Kupin W. Acute renal failure following bilateral ESWL without ureteral obstruction. Lingeman JE, Newman DM (Eds).

- Shock-wave Lithotripsy 2: Urinary and Biliary Lithotripsy, New York, Plenum Press, 1989:197-201.
102. Federmann M, Kley HK: Millitary tuberculosis after extracorporeal shock wave lithotripsy. *New Engl J Med* 1990; 323:1212.
 103. Karawi MA, Mohamed AR, El-Etabi KE, Abomelha MS, Seed RF. Extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL)-induced erosions in upper gastrointestinal tract. Prospective study in 40 patients. *Urology* 1987;30:224-227.
 104. Etzkorn KP, Mihalov M, Brown RD, Bavishi D. Colonic injury after ESWL of renal calculi. *Gastrointest Endosc* 1996;44:511-512.
 105. Fugita OE, Trigo-Rocha F, Mitre AI, Arap S. Splenic rupture and abscess after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urology* 1998;52:322-323.
 106. Kaude JV, Williams CM, Millner MR, Scott KN, Finlayson B. Renal morphology and function immediately after extracorporeal shock-wave lithotripsy. *AJR AmJ Roentgenol* 1985;145:305-313.
 107. Rubin JI, Arger PH, Pollack HM, Banner MP, Coleman BG, Mintz MC, VanArsdalen KN. Kidney changes after extracorporeal shock-wave lithotripsy: CT evaluation. *Radiology* 1987; 162:21-24.
 108. Orestano F, Caronia N, Gallo G. Functional aspects of the kidney after shock wave lithotripsy. Lingeman JE, Newman DM (Eds) *Shock-wave Lithotripsy 2:Urinary and Biliary Lithotripsy*. New York, Plenum Pres, 1989:15-17.
 109. Öner A, Arar O, Çiftçi A. Böbrek taşlarında ESWL tedavisinin yeri. Solok V, Erözenci NA (Eds). 1997:43-51.
 110. Knapp PM, Kulb TB, Lingeman JE, , Newman DM, Mertz JH, Mosbaugh PG, Steele RE. Extracorporeal shock-wave lithotripsy induced perirenal hematomas. *J Urol* 1988;139: 700-703.
 111. Graff J, Diederichs W, Schulze H . Long-term follow-up in 1003 extracorporeal shock-wave lithotripsy patients. *J Urol* 1988; 140:479-483.
 112. Gilbert BR, Riehle RA, Vaughan ED Jr. Extracorporeal shock wave lithotripsy and its effect on renal function. *J Urol* 1988;139:482-485.
 113. Lechevallier E, Siles S, Ortega JC, Coulange C. Comparison by SPECT of renal scars after extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 1993; 7:465-467

114. Williams CM, Kaude JV, Newman RC, Peterson JC, Thomas WC. Extracorporeal shock-wave lithotripsy: long-term complications. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150:311-315.
115. Rutz-Danielczak A, Pupek Musialik D, Rasjeza-Wanic B: Effects of extracorporeal shock-wave lithotripsy on renal function in patients with kidney Stone disease. *Nephron* 1998;79:162-166.
116. Gillenwater JY. Extracorporeal shock wave lithotripsy for the treatment of urinary calculi. Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW (Eds). *Adult and Pediatric Urology* (2nd Ed). St Louis, Mosby Year Book, 1991; 695-710.
117. Meister A. Glutathione ascorbate and cell cycle regulation *FEBS letters*. 1994;1-4.
118. Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J Mayo Clin Proc* 1988;63:381-388.
119. Halliwell B, Gutteridge JMC. Lipid peroxidation oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. *J The Lancet* June 1984;23:1396–1397.
120. Hochstein P, Atallah AS. The nature of oxidant and antioxidant systems in the inhibition of mutation and cancer. *J Mut Res* 1988;202:363-375.
121. Tappel AI. Lipid Peroxidation damage to cell components. *J Fed Proc* 1993;32: 1870- 1874.
122. Cros CE, Halliwell B, Borish ET. Oxygen radicals and human disease. *J Annals Int Med* 1997;107:526-45.
123. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksidleri organizmada prooksidan antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998; 11:336–341.
124. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Jpn J Physiol* 1996; 46:15–32.
125. Brent JA, Rumack HH. Role of free radicals in toxic hepatic injury. *J Free Radical Chemistry J Clinical Toxicology* 1993;49:481-493.
126. Nordberg J, Arnér ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med* 2001;31:1287–1312.
127. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000;108:652–659.
128. Davies MJ. Singlet oxygen-mediated damage to proteins and its consequences. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;305:761–770.

- 129.Wink DA, Mitchell JB. Chemical biology of nitric oxide: insights into regulatory, cytotoxic and cytoprotective mechanism of nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 1998;25:434-456.
- 130.Garcia X, Stein F. Nitric oxide. *Semin Ped Infect Dis* 2006;17:55-57.
- 131.Memişoğulları R, Bakan E. Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2004;18:193-197.
132. Prior RL, Wu X, Schaich K. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. *J Agric Food Chem* 2005;53:4290–4302.
133. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med.* 2000;29:1106–1114.
- 134.Baykal Y, Kocabalkan F. Serbest radikaller ve hücre hasarı. *Sendrom* 2000;9:31
- 135.Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1. Baskı. Konya, Mimoza Yayınları, 1995.
136. Halliwell B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. *FreeRadic Res* 1996;25:57-74.
- 137.Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N. Larenks kanserli olgularda lipid peroksidasyon ve antioksidan statü göstergelerinin dokuda incelenmesi. *Türk ORL Arşivi* 1998;36:33-6.
- 138.Yalçın AS. Antioksidanlar. *Klinik gelişim* 1998; 11: 334-342.
- 139.Matés JM, Sanchez-Jiménez F. Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes. *Front Biosci* 1999;4:D339–D345.
- 140.Seven A, Candan G. Antioxidan defense systems. *Cerrahpasa J Med* 1996;27:41–50.
141. Tian WN, Braunstein LD, Apse K, Pang J, Rose M, Tian X, Stanton RC. Importance of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in cell death. *Am J Physiol* 1999;276:C1121-C1131.
- 142.Juretic D, Tadijanovic M, Rekić B, Simean-Rudolf V, Reiner E, Baricic M. Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Clin Sci* 2001; 42: 146-150.

143. Li WF, Costa LG, Furlong CE. Serum paraoxonase status: a major factor in determining resistance to organophosphates. *J Toxicol and Environ Health* 1993; 40: 337-346.
144. Öztürk H. Diabetes Mellitus'ta Paraoksonaz Aktivitesi ve AOPP Düzeyleri. Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi, Tez Yöneticisi: Eren E, İstanbul, 2008
145. Primo-Parma SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of multigene family. *Genomics* 1996; 33: 498-509.
146. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 69-76.
147. Geldmacher-von Mallinckrodt M, Diepgen TL, Duhme C, Hommel G. A study of the polymorphism and ethnic distribution differences of human serum paraoxonase. *Am J Phys Anthropol* 1983;62: 235-241.
148. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol* 1998, 31:329-336.
149. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler Suppl* 2002, 3:49-55.
150. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19:330-335.
151. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86:193-199.
152. Steinberg D. Is there a potential therapeutic role for vitamin E or other antioxidants in atherosclerosis? *Curr Opin Lipitol* 2000;11:603-607.
153. Mendiratta S, Qu ZC, May JM. Enzyme Dependent Ascorbate Recycling in Human Erythrocytes: Role of Thioredoxin Reductase Free Radic Biol Med 1998;25:221-228.
154. Gruszecki WI, Strzalka K. Carotenoids as modulators of lipid membrane physical properties. *Biochim Biophys Acta* 2005;1740:108-115.
155. Dröge W, Schulze-Osthoff K, Mihm S, Galter D, Schenk H, Eck HP, Roth S, Gmünder H. Functions of glutathione and glutathione disulfide in immunology and immunopathology. *FASEB J* 1994;8:1131-1138.

156. Hayes JD, McLellan LI. Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a co-ordinately regulated defence against oxidative stress. *Free Radic Res* 1999;31:273–300.
157. Haddad JJ, Olver RE, Land SC. Antioxidant/pro-oxidant equilibrium regulates HIF-1 alpha and NF-kappa B redox sensitivity. Evidence for inhibition by glutathione oxidation in alveolar epithelial cells, *J Biol Chem* 2000;275:21130–21139.
158. Becker BF, Reinholz N, Leipert B, Raschke P, Permanetter B, Gerlach E. Role of uric acid as an endogenous radical scavenger and antioxidant. *Chest* 1991;100:176S-181S.
159. Stocker R. Antioxidant activities of bile pigments. *Antioxid Redox Signal* 2004;6:841-849.
160. Aydoğan S, Yerer Betül M, Göktaş A. Melatonin and nitric oxide. *J Endocrinol Invest* 2006;29:281-287.
161. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 1994;74:139-162.
162. Yao, J.K., R. Reddy, L.G. McElhinny, et al. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 32:1, 1-8.
163. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37(4):277-85.
164. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38(12):1103-11.
165. Park JY, Pillinger MH. Interleukin-6 in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Disease* 2007; 65(1):4-10.
166. Henry JB. Cytokines and Adhesion Molecules. In: Massey HD, McPherson RA. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods* [20th Edition]. 2001; 39:914-917.
167. C, Wohrle J, Pastor J et al (2007) Extracorporeal shockwave lithotripsy induced ultrastructural changes to the renal parenchyma under aspirin use. Electron microscopic findings in the rat kidney. *Urologe A* 46:150–155

168. Weber C, Moran ME, Braun EJ et al (1992) Injury of rat renal vessels following extracorporeal shock wave treatment. *J Urol* 147:476–481
169. Blomgren PM, Connors BA, Lingeman JE et al (1997) Quantitation of shock wave lithotripsy-induced lesions in small and large pig kidneys. *Anat Rec* 249:341–348
170. Willis LR, Evan AP, Connors BA et al (1996) Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy to one kidney on bilateral glomerular filtration rate and PAH clearance in minipigs. *J Urol* 156:1502–1506
171. Koga H, Matsuoka K, Noda S et al (1996) Cumulative renal damage in dogs by repeated treatment with extracorporeal shock waves. *Int J Urol* 3:134–140
172. Lingeman JE, Woods J, Toth PD et al (1989) The role of lithotripsy and its side effects. *J Urol* 141:793–797
173. Fischer C, Woßhrle J, Pastor J et al (2007) Extracorporeal shockwave lithotripsy induced ultrastructural changes to the renal parenchyma under aspirin use. Electron microscopic findings in the rat kidney. *Urologe A* 46:150–155
174. Sarıca K, Kosar A, Yaman O et al (1996) Evaluation of ischemia after ESWL. Detection of free oxygen radical scavenger enzymes in renal parenchyma subjected to high-energy shock waves. *Urol Int* 57:221–223
175. Blomgren PM, Connors BA, Lingeman JE et al (1997) Quantitation of shock wave lithotripsy-induced lesions in small and large pig kidneys. *Anat Rec* 249:341–348
176. Willis LR, Evan AP, Connors BA et al (1996) Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy to one kidney on bilateral glomerular filtration rate and PAH clearance in minipigs. *J Urol* 156:1502–1506

- 177.Koga H, Matsuoka K, Noda S et al (1996) Cumulative renal damage in dogs by repeated treatment with extracorporeal shock waves. *Int J Urol* 3:134–140
- 178.Evan AP, Willis LR, Lingeman JE, McAteer JA. Renal trauma and the risk of long-term complications in shock wave lithotripsy. *Nephron*. 1998; 78:1–8. [PubMed: 9453396]
- 179.Cekmen M, Yurekli M, Yagci F (2003) Effects of shock wave lithotripsy on plasma and urinary levels of nitrite and adrenomedullin. *Urol Res* 31:347–351
- 180.Sarica K, Sari I, Balat A, Erbag˘ci A, Yurtseven C, Yag˘ci F, Karako˘k M (2003) Evaluation of adrenomedullin levels in renal parenchyma subjected to extracorporeal shockwave lithotripsy. *Urol Res* 31:267–271
- 181.Shao Y, Connors BA, Evan AP, Willis LR, Lifshitz DA, Lingeman JE (2003) Morphological changes induced in the pig kidney by extracorporeal shock wave lithotripsy: nephron injury. *Anat Record* 275:979–989
- 182.Clark DL, Connors BA, Evan AP, Willis LR, Handa RK, Gao S (2009) Localization of renal oxidative stress and inflammatory response after lithotripsy. *BJU Int*. 103:1562–1568
- 183.Evan AP, Willis LR, Lingeman JE, McAteer JA (1998) Renal trauma and the risk of long-term complications in shock wave lithotripsy. *Nephron* 78:1–8
- 184.McAteer JA, Evan AP. The acute and long-term adverse effects of shock wave lithotripsy. *Semin Nephrol*. 2008; 28:200–213. [PubMed: 18359401]
- 185.McAteer JA, Bailey MR, Williams JC Jr, Cleveland RO, Evan AP. Strategies for improved shock wave lithotripsy. *Minerva Urol Nefrol*. 2005; 57:271–287. [PubMed: 16247349]

186. Newman R, Hackett R, Senior D, Brock K, Feldman J, Sosnowski J, Finlayson B. Pathologic effects of ESWL on canine renal tissue. *Urology*. 1987; 29:194–200. [PubMed: 3811098]
187. Krambeck AE, Gettman MT, Rohlinger AL, Lohse CM, Patterson DE, Segura JW. Diabetes mellitus and hypertension associated with shock wave lithotripsy of renal and proximal ureteral stones at 19 years of followup. *J Urol*. 2006; 175:1742–1747. [PubMed: 16600747]
188. Janetschek G, Frauscher F, Knapp R, Hofle G, Peschel R, Bartsch G. New onset hypertension after extracorporeal shock wave lithotripsy: age related incidence and prediction by intrarenal resistive index. *J Urology*. 1997; 158:346–351.
189. Barbosa P, Makhlof A, Thorner D, Ugarte R, Monga M. Shockwave lithotripsy is associated with a higher prevalence of hypertension. *J Urology*. 2010; 183(4, Supplement):e562.
190. Daniel L. Clark, Bret A. Connors, Rajash K. Handa, and Andrew P. Evan Pretreatment With Low-Energy Shock Waves Reduces the Renal Oxidative Stress and Inflammation Caused by High-Energy Shock Wave Lithotripsy *Urol Res*. 2011 December ; 39(6): 437–442. doi:10.1007/s00240-011-0372-z.
191. Slater TF (1984) Free radical mechanism in tissue injury. *J Biochem* 222:1–15
192. Mccord JM (1993) Human disease, free radicals and the oxidant/ antioxidant balance. *J Clin Biochem* 26:351–357
193. Halliwell B, Dizdaroglu M (1992) Free radicals and the oxidant/ antioxidant balance. *J Free Radic Res* 16:75–87
194. Clark DL, Evan AP, Connors BA (2010) Effect of shock wave number on renal oxidative stress and inflammation. *BJU Int* 107:318–322

195. Clark DL, Connors BA, Evan AP et al (2009) Localization of renal oxidative stress and inflammatory response after lithotripsy. *BJU Int* 103:1562–1568;
196. Patschan D, Patschan S, Müller GA (2012) Microvasculopathy in ischemic acute kidney injury: consequences and therapeutic implications. *Panminerva Med* 54:45–52
197. Weight SC, Bell PRF, Nicholson ML (1983) Renal ischemiareperfusion injury. *Br J Surg* 83:172–180
198. Patschan D, Patschan S, Müller GA (2012) Microvasculopathy in ischemic acute kidney injury: consequences and therapeutic implications. *Panminerva Med* 54:45–52
199. Patschan D, Patschan S, Müller GA (2012) Microvasculopathy in ischemic acute kidney injury: consequences and therapeutic implications. *Panminerva Med* 54:45–52
200. Aksoy Y, Malkoc I, Atmaca AF et al (2006) The effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on antioxidant enzymes in erythrocytes. *Cell Biochem Funct* 24:467–469
201. Golovanov SA, Ianenko EK, Dzeranov NK et al (1998) Lipid peroxidation and the antioxidant system of patients with urolithiasis after extracorporeal lithotripsy. *Urol Nephrol (Moscow)* 2:14–16
202. Aksoy H, Aksoy Y, Turhan H et al (2007) The effect of shock wave lithotripsy on nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and urine samples. *Cell Biochem Funct* 25:533–536
203. Li X, He D, Zhang L et al (2006) A novel antioxidant agent, astragalosides, prevents shock wave-induced renal oxidative injury in rabbits. *Urol Res* 34:277–282

204. Willis LR, Evan AP, Connors BA et al (1996) Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy to one kidney on bilateral glomerular filtration rate and PAH clearance in minipigs. *J Urol* 156:1502–1506
205. Mccord JM (1993) Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *J Clin Biochem* 26:351–357 Halliwell B, Dizdaroglu M (1992) Free radicals and the oxidant/ antioxidant balance. *J Free Radic Res* 16:75–87
206. Uzar E, Alp H, Cevik MU, et al. Ellagic acid attenuates oxidative stress on brain and sciatic nerve and improves histopathology of brain in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurol Sci.* 2012;33(3):567–574.
207. Erel O (2004) A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *J Clinical– Biochemistry* 37:112–119
- 208.208 Erel O (2005) A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J Clinical–Biochemistry* 47:119–129
209. Yilmaz E, Hacıislamoglu A ,Kisa Ü,Dogan Ö ,Yuvanc E, Batislam E ; Ways in Which SWL affects oxidant/antioxidant balance; *Urolithiasis* (2013) 41:137–141 DOI 10.1007/s00240-012-0537-4;
210. Rosa MS, Pinto AM (2006) Cytokines. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds) *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. Elsevier Saunders, St. Louis, pp 645–744
211. Dinarello CA (2000) Proinflammatory cytokines. *Chest* 118: 503–508
212. Chawla LS, Seneff MG, Nelson DR, Williams M, Levy H, Kimmel PL, Macias WL: Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007, 2:22-30.

213. Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, Weissfeld L, Fine J, Welch RD, Kong L, Carter M, Angus DC, GenIMS Investigators: Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 177:1242-1247.
214. Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, Chertow GM, Mehta RL, Paganini EP, Soroko S, Freedman S, Becker K, Spratt D, Shyr Y, Ikizler TA, PICARD StudyGroup: Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004, 65:1357-1365.
215. Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, Leeper K: Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest* 1995, 107:1062-1073.
216. Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, Oberholzer C, Abouhamze A, Pribble JP, Moldawer LL: Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock* 2005, 23:488-493
217. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, Wheeler AP; NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network: Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005, 33:1-6, discussion 230-232.
218. Marcucci R, Gori AM, Giannotti F, Baldi M, Verdiani V, Del Pace S, Nozzoli, Abbate R: Markers of hypercoagulability and inflammation predict mortality in patients with heart failure. *J Thromb Haemost* 2006, 4:1017-1022
219. Geppert A, Dorninger A, Delle-Karth G, Zorn G, Heinz G, Huber K: Plasma concentrations of interleukin-6, organ failure, vasopressor support, and successful coronary revascularization in predicting 30-day mortality of patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2006, 34:2035-2042

220. Kielar ML, John R, Bennett M, Richardson JA, Shelton JM, Chen L, Jeyarajah DR, Zhou XJ, Zhou H, Chiquett B, Nagami GT, Lu CY: Maladaptive role of IL-6 in ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16:3315-3325.
221. Ezure T, Sakamoto T, Tsuji H, Lunz III JG, Murase N, Fung JJ, et al. The development and compensation of biliary cirrhosis in interleukin-6-deficient mice. *Am J Pathol* 2000;156(5):1627–39.)
222. Ward NS, Waxmann AB, Homer RJ, Mantell LL, Einarsson O, Du Y, et al. Interleukin-6- induced protection in heperoxic acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22(5):535–42.)
223. Paula Dennen¹, Christopher Altmann², Jonathan Kaufman³, Christina L Klein⁴, Ana Andres-Hernando², Nilesh H Ahuja², Charles L Edelstein², Melissa A Cadnapaphornchai⁵, Angela Keniston⁶, Sarah Faubel^{2*} Urine interleukin-6 is an early biomarker of acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery *Critical Care* 2010, 14:R181
224. Rieder JM, Nisbet AA, Lesser T, Franke EI, Brusky JP, Parekh AR, Kaptein J, Bellman GC (2008) IL-6 does not predict current urolithiasis in stone formers. *J Endourol* 22:2373–2375
225. Rhee E, Santiago L, Park E, Lad P, Bellman GC (1998) Urinary IL-6 is elevated in patients with urolithiasis. *J Urol* 160: 2284–2288.
226. Dundar M, Kocak I, Yenisey C, Serter M, Ozeren B (2001) Urinary and serum cytokine levels in patients undergoing SWL. *BJU* 27:495–499
227. Clark DL, Connors BA, Evan AP, Handa RK, Gao S (2010) Effect of shock wave number on renal oxidative stress and inflammation. *BJU Int* 107:318–322.

228. Jason H. Greenberg, MD^{1,2}, Richard Whitlock, MD, PhD⁶, William R. Zhang², Heather R. Thiessen-Philbrook, MMath³, Michael Zappitelli, MD, MSc⁴, Prasad Devarajan, MD⁵, John Eikelboom, MBBS⁶, Peter A. Kavsak, PhD⁷, PJ Devereaux, MD, PhD⁸, Colleen Shortt⁸, Amit X. Garg, MD, PhD³, Chirag R. Parikh, MD, PhD^{2,9}, and for the TRIBE-AKI Consortium Interleukin-6 and Interleukin-10 as Acute Kidney Injury Biomarkers after Pediatric Cardiac Surgery *Pediatr Nephrol*. 2015 September ; 30(9): 1519–1527. doi:10.1007/s00467-015-3088-4.
229. D. K. de Vries^a, J. H. N. Lindemans^a, D. Tsikas^b, E. de Heer^c, A. Roos^d, J. W. de Fijter^e, A. G. Baranskia^f, J. van Pelt^d and A. F. M. Schaapherder^a Early Renal Ischemia-Reperfusion Injury in Humans Is Dominated by IL-6 Release from the Allograft *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 1574–1584 Wiley Periodicals Inc.
230. Goktas C, Coskun A, Bicik Z, Horuz R, Unsall, Serteser M, Albayrak S, Sarica K E; valuating ESWL-induced renal injury based on urinary TNF- α , IL-1 α , and IL-6 levels *Urol Res* (2012) 40:569–573 DOI 10.1007/s00240-012-0467-1
231. Goktas C, Coskun A, Bicik Z, Horuz R, Unsall İ, Serteser M, Albayrak S, Evaluating ESWL-induced renal injury based on urinary TNF- α , IL-1 α , and IL-6 levels *Urol Res* (2012) 40:569–573 DOI 10.1007/s00240-012-0467-1
232. Costa LG, Richter RJ, Li WF, Cole T, Guizzetti M, Furlong CE (2003) Paraoxonase (PON 1) as a biomarker of susceptibility for organophosphate toxicity. *Biomarkers* 8:1–12 Review
233. Costa LG, Cole TB, Furlong CE (2005) Paraoxonase (PON1): from toxicology to cardiovascular medicine. *Acta Biomed* 76(Suppl 2):50–57
234. Topsakal C, Kilic N, Ozveren F, Akdemir I, Kaplan M, Tiftikci M, et al. Effects of prostaglandin E1, melatonin, and oxytetracycline on lipid

peroxidation, antioxidant defense system, paraoxonase (PON1) activities, and homocysteine levels in an animal model of spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003 Aug 1;28(15):1643e52.

235. Ozturk E, Balat O, Acilmis YG, Ozcan C, Pence S, Erel O. Measurement of the placental total antioxidant status in preeclamptic women using a novel automated method. *J Obstet Gynaecol Res* 2011 Apr;37(4):337e42
236. Lucio G. Costa a,d,* , Gennaro Giordano a, Clement E. Furlong b,c
Pharmacological and dietary modulators of paraoxonase 1 (PON1) activity and expression: The hunt goes on§ *Biochemical Pharmacology* 81 (2011) 337–344
237. Vasdev S, Gill V, Singal PK (2006) Beneficial effect of low ethanol intake on the cardiovascular system: possible biochemical mechanisms. *Vasc Health Risk Manag* 2:263–276
238. Gur M, Aslan M, Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Selek S, Erel O, Ozdogru I (2006) Paraoxonase and aryl esterase activities in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 36:779–787
239. Premila Abraham · Emila Sugumar Enhanced PON1 activity in the kidneys of cyclophosphamide treated rats may play a protective role as an antioxidant against cyclophosphamide induced oxidative stress *Arch Toxicol* (2008) 82:237–238 DOI 10.1007/s00204-007-0240-3