

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ABD.

FLEKSİBLE ÜRETERORENOSKOPİNİN
BÖBREK TÜBÜL HASARINA ETKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmet Bilger Erihan

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Faruk Yencilek

İstanbul

2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden ve tecrübelerinden faydalandığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, insani ve ahlaki değerleriyle örnek edindiğim, bana vermiş olduğu destek, göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Faruk Yencilek'e, bu tezin fikir ve hazırlanma aşamalarında katkıları olan Doç. Dr. Ahmet Tunç Özdemir'e, uzmanlık eğitimim süresince, sonsuz bir emek ve hoşgörüyle, ürolojinin temel prensiplerini ve cerrahi disiplini bana öğreten, gerek bilimsel, gerekse sosyal açıdan katkılarını ve desteklerini her zaman hissettiğim Yrd. Doç. Dr. Hasbey Hakan Koyuncu'ya, 5 yıllık eğitim sürecinde kısa sürelerde de olsa beraber mesai yaptığım, hem pratik hem teorik anlamda bana katkıları olan T.C. Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden tüm değerli hocalarıma ve beni her zaman kendilerinden sayan araştırma görevlilerine, asistanlığım süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesinde tecrübelerinden faydalandığım tüm servis ve ameliyathane çalışanlarına, geçirdiğim yoğun ve yorgun günlerimde desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım ve yakın çevreme, bugünlere gelmemi sağlayan ve her şeyi borçlu olduğum aileme teşekkür ederim.

İNDEKS

- Şekil ve tablolar indeksi.....vi	vi
- Özet.....01	01
I. Tarihçe.....03	03
II. Böbreğin anatomisi07	07
A. Böbreğin anatomik komşulukları.....09	09
B. Böbrek damarları.....11	11
C. Böbreğin lenfatikleri..... 13	13
D. Renal Papilla, Kalisler ve Pelvis.....13	13
E. Böbreğin sınırları.....13	13
F. Böbreğin Anatomik ve Vasküler Varyasyonları.....14	14
III. Üriner Sistem Taş Hastalığında Epidemiyoloji.....14	14
IV. Üriner Sistem Taş Hastalığında Etyoloji.....17	17
A. Süpersatürasyon-kristalizasyon teorisi.....19	19
B. İnhibitör Eksikliği Teorisi.....21	21
C. Kristal formasyonu modifiye edenler; Kompleksörler, promotorlar.....21	21
D. Matriks-Nükleasyon Teorisi.....22	22
E. Epitaksi Teorisi.....22	22
F. Kombine teoriler.....22	22
1. İntranefronik ve fiks nükleasyon teorisi.....23	23
2. Ekstranefronik ve serbest partikül nükleasyonu teorisi.....23	23
G. Predispozan faktörler.....23	23

V. Metabolik risk faktörleri ve ilgili taş tipleri.....	23
A. Hiperkalsiüri ve kalsiyum taşları.....	24
B. Hiperoksalüri	26
C. Hiperürikozüri ve ürik asid taşları.....	27
D. Hipositratüri.....	28
E. Hipomagnezüri.....	29
F. Enfeksiyon (struvite) taşları.....	29
G. Sistinüri ve sistin taşları.....	30
H. Ksantin taşları.....	31
İ. İlaç kullanımına bağlı gelişen taşlar.....	31
1. İndinavir taşları.....	31
2. Triamteren taşları.....	31
J. Diğer taşlar.....	32
1. Matriks taşları.....	32
2. İyatrojenik taşlar.....	32
3. Dihidroksiadenin taşları.....	32
VI. Böbrek Taşlarında Semptomlar.....	32
VII. Böbrek Taşlarında Tanı.....	35
VIII. Üriner Sistem Taş Hastalığında Tedavi.....	37
A. Medikal Tedavi.....	37
B. Selektif medikal tedavi.....	38
C. Medikal Ekspulsif Tedavi.....	40
D. Retrograd İntra Renal Cerrahi (RİRC).....	41
E. Perkütan nefrolitotomi (PNL) Ameliyatı.....	46

F. Açık Cerrahi.....	48
G. Laparoskopik Cerrahi.....	49
H. Ekstrakorporeal Şok Dalga Litotripsi (ESWL).....	50
IX. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL).....	51
A. Akut Böbrek Hasarında NGAL' in Yeri	53
X. KIM-1 (Kidney injury molecule).....	56
XI. Kreatinin ve akut böbrek hasarı tanımı.....	58
XII. Materyal ve method.....	59
A. Hasta ve Kontrol Gruplarının Seçimi.....	59
B. Çalışmadan dışlama kriterleri.....	60
C. Klinik değerlendirme ve cerrahi prosedür.....	60
D. Biyokimyasal Testlerin Ölçümleri.....	62
E. NGAL ve KİM-1 Tayini.....	63
F. Bulgular.....	64
G. İstatistiksel yöntemler.....	69
XIII. Tartışma.....	70
XIV. Sonuç.....	74
XV. Referanslar.....	76

ŞEKİL VE TABLOLAR İNDEKSİ

Şekil 1: Taş hastalıkları tedavisinde tarihsel gelişim

Şekil 2: Henry Bigelow ile ilgili dokümantasyon

Şekil 3: Böbrek Anatomisi, kortikal ve piramidal yapı

Şekil 4: Böbreğin topografik anatomisi

Şekil 5: Böbreğin kalisiyel yapısı ve pelvis

Şekil 6: Kalsiyum taşları

Şekil 7: Ürik asit taşları

Şekil 8: İnfeksiyon taşı

Şekil 9: Sistin taşı

Şekil 10: Sol renal kolik ağrı

Şekil 11: Bilgisayarlı tomografi ünitesi

Şekil 12: Fleksible üreterorenoskopi işlemi, fleksible üreterorenoskop ve fleksiyon görüntüsü

Şekil 13: Fleksible üreterorenoskopi esnasında üreteroskopun böbrek kalikslerine dönüşü

Şekil 14: Perkütan nefrolitotomi access şematik gösterim ve hasta pozisyonu

Tablo 1: Akut Böbrek Hasarında RIFLE (2004) sınıflandırması

Tablo 2: Akut Böbrek Hasarında AKIN (2007) sınıflandırması

Tablo 3 Akut Böbrek Hasarında KDIGO(2012) sınıflandırması

Tablo 4: Clavien-Dindo sistemi

Tablo 5: Hasta komplikasyon oranları (Clavien)

Tablo 6: Çalışmadan ortalama veriler ve sonuçlar

Tablo 7: Hastaların preoperatif ve postoperatif NGAL değerleri

Tablo 8: Hastaların preoperatif ve postoperatif KIM-1 değerleri

Şekil 15: Böbrek taşı, kalsiyum oksalat kristalleri

ÖZET

Fleksible üreterorenoskopinin böbrek tübül hasarına etkileri

İsmet Bilger Erihan, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji ABD.

Tıpta Uzmanlık Tezi

Üriner sistem taş hastalığı, idrar yolu enfeksiyonu ve prostatik patolojilerle beraber en sık görülen üriner sistem patolojilerinden birisidir. Hastalığın prevalansı 20. yüzyılın son çeyreğinde erkeklerde de, kadınlarda da artış göstermiş olup, kadın/erkek oranında değişiklik olmuş ve vücut kitle endeksi (VKİ) yüksek olan bayanlarda artan oranda üriner sistem taş hastalığı tespit edilmiştir. 1990'lü yıllardan sonra rijid endoskopik aletlerin yanında fleksible üreteroskopların geliştirilmesi ile böbrek taşlarının retrograd endoskopik yaklaşım ile tedavisi giderek artmış ve bugün birçok merkezde retrograd intrarenal cerrahi (RİRC) sıklıkla uygulanmaktadır. Çalışmamızda böbrek taşı tanısı alan ve RİRC uygulanması planlanan hastalarda RİRC sonrası geçici yada kalıcı bir böbrek hasarı oluşup oluşmadığını değerlendirmeyi amaçladık. Bu amaçla daha önceden farklı çalışmalarda böbrek hasarını gösterdiği bilinen NGAL ve KIM-1 isimli maddeleri idrarda değerlendirdik.

Çalışmaya böbrek taşı tanısı alan 30 hasta dahil edildi. Hastalara fleksible üreterorenoskopi yapıldı. Operasyon öncesi ve sonrası idrarda NGAL, KIM-1 ile kanda kreatinin ölçümleri yapıldı. NGAL için uygun cut-off değeri 150 ng/ml, KIM-1 için ise 1 ng/ml olarak kabul edildi. Referans aralıkları; serum kreatinin ölçümü için 0,7-1,2 mg/dL olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel işlemler için SPSS Statistics 16,0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesi için; t testi, Wilcoxon testi, Mann

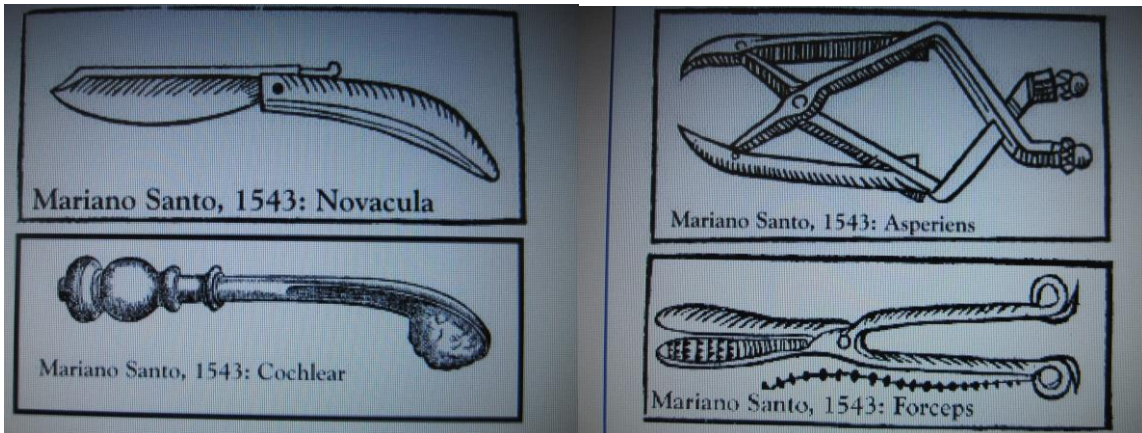
Whitney U testi, Kruskal Wallis testi, Pearson ki-kare testi kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

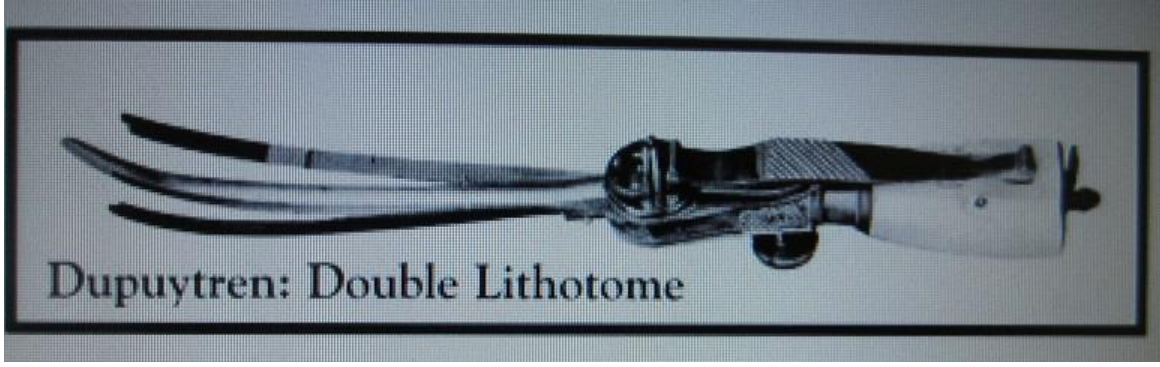
Çalışmaya dahil edilen hastaların alınan idrar örneklerinde sırasıyla değerlendirilen NGAL ve KIM-1 düzeylerinde bazale göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmamıştır ($p=0,67$ ve $p=0,89$). İlaveten kreatinin düzeylerinde de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmamıştır. ($p=0,72$)

Çalışmamız retrograd intrarenal cerrahinin böbreklerde hasar oluşturmadığını desteklemektedir. Bu konuda daha çok hasta içeren, daha çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

I. Tarihçe

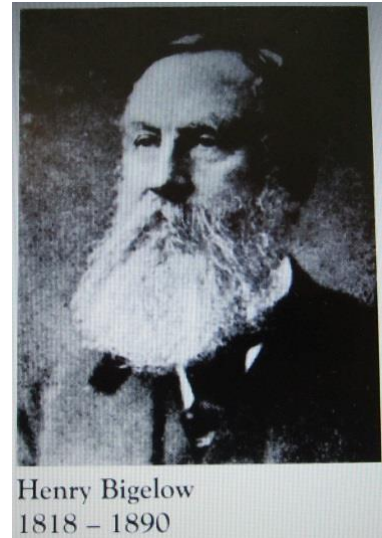
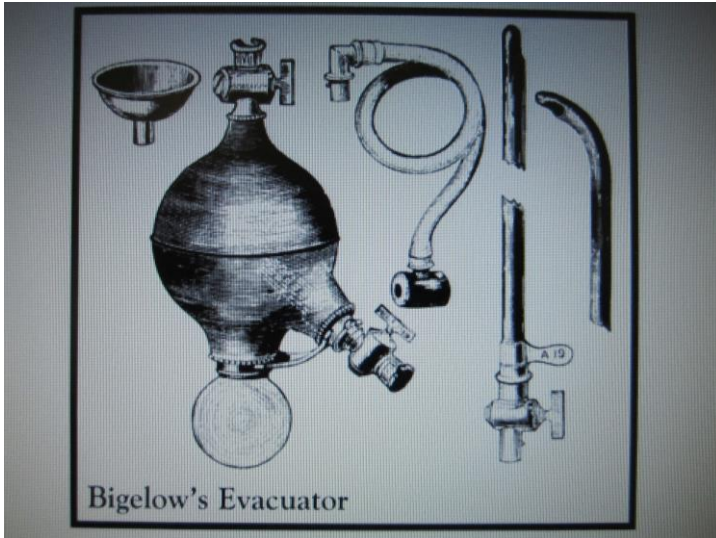
Üriner sistem taş hastalığının tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. Üriner sistem taşlarının çıkarılması en eski cerrahi işlemlerden birini oluşturmaktadır [1]. Mezopotamya, Hindistan, Çin, İran, Yunanistan ve Roma'ya ait eski tıbbi kayıtlarda üriner taş hastalığı ile ilgili kayıtlar vardır. 1901'de Mısır'da bir mumya pelvisinde tespit edilen taşın milattan önce 4800'lü yıllara ait olduğu ortaya konmuştur. Romalı Aulus Cornelius Celsus "De Medicina" eserinde litotominin tarifini yapmıştır ve bu yazıt 18. yüzyıla kadar bu operasyona temel oluşturmuştur [2]. Lyndon B. Johnson, Benjamin Franklin, Napoleon Bonaparte, IV. Oliver Cromwell, III. Napoleon, Michel de Montaigne, Isaac Newton böbrek taşı olduğu bilinen liderler arasındadır. Özellikle taş hastalığı ağrısı tarihsel anlamda belirleyici olmuştur. Napolyon III. 1870li yıllarda Fransa-Prusya savaşı sırasında ve yine Yunan komutan Nicias Sicilya seferi sırasında taş hastalığı yüzünden zayıf ve zor duruma düşmüşlerdir. Napolyon III. 1873 yılında böbrek taşı cerrahisi sırasında hayatını kaybetmiştir [3, 4]. 1500'lü yılların başında taş hastalıklarını tedavi için yeni teknikler geliştirilmeye başlanmış ancak ilkel ve riskli bulunmuşlardır.

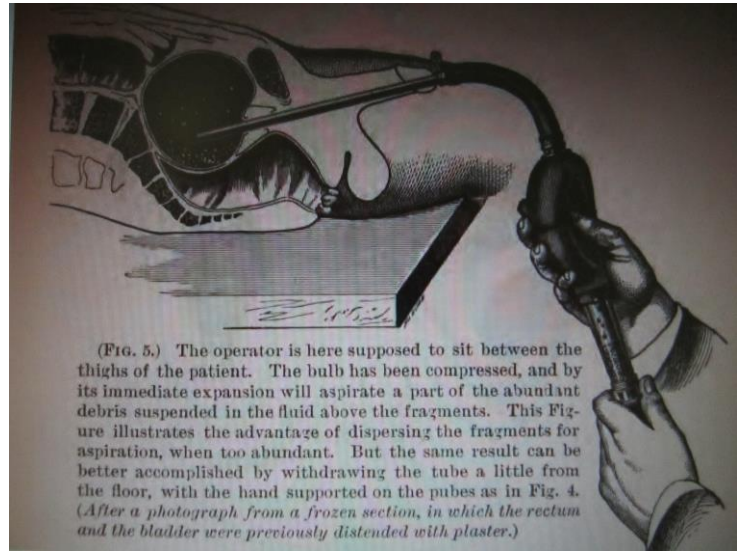
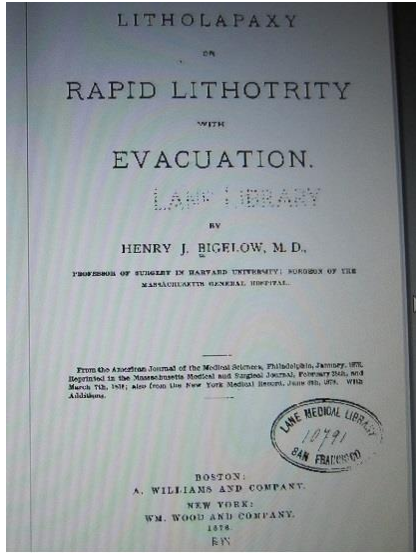




Şekil 1: Taş hastalıkları tedavisinde tarihsel gelişim

Henry Jacob Bigelow'un 1878'de litolapaksi tekniğini popüler yapmasıyla birlikte mortalite oranı %24'ten %2.4'e düşmüştür [5]. Bu teknikle ilgili olarak evakuasyon ile beraber hızlı lithotrity şeklinde bir tanım ve çok eskiden yazılmış haliyle internette bulunabilen ayrıntılı açıklamalar içeren bir kitap mevcut.





Şekil 2: Henry Bigelow ile ilgili dokümantasyon

Bununla beraber, geliştirilen diğer tekniklerde, özellikle tecrübesiz ürologlarca uygulanması ile yüksek mortalite oranları görülmüştür [6, 7]. Taş hastalığının tedavisi için hekimlerin operasyon kararı vermesi ancak 19. yüzyılın sonlarına doğru kör tekniklerin, teknolojideki gelişmelerle beraber, direkt görüş altında olan tekniklere ilerlemesi ve değişimiyle beraber olmuştur. Üriner sistem taş hastalığı tedavisinde 1980 yılında yeni bir sayfa açılmıştır. Buna neden olan gelişme vücutdışı şok dalga litotripsinin(ESWL) pratik uygulamaya girmesidir [8]. Üriner sistem taş hastalığı, üriner enfeksiyonlar ve prostat patolojileriyle beraber üriner sistemi en sık etkileyen patolojik durumlardandır. 1940'tan sonra taş teşekkülü ile ilgili birtakım fizyolojik gözlem ve araştırmaların sonuçları sunulmaya başlanmıştır. Hiperkalsiürinin oluş şekli, mekanizması araştırılmıştır. Ayrı olarak hiperparatiroidizm anlaşılmaya çalışılmıştır. Kalsiyum ve ürik asidin önemi, taşların kolloid ve kristalloid yapıları, taşın böbrekteki ve üreterdeki yerleşim yerlerinin önemi farkedilmeye başlanmıştır. Bazı araştırmacılar kalsiyum oksalat kristalizasyonunun bir takım maddelere inhibe edilebildiğini, özellikle böbrekte üretilen calgranulin isimli bir proteinin in vivo

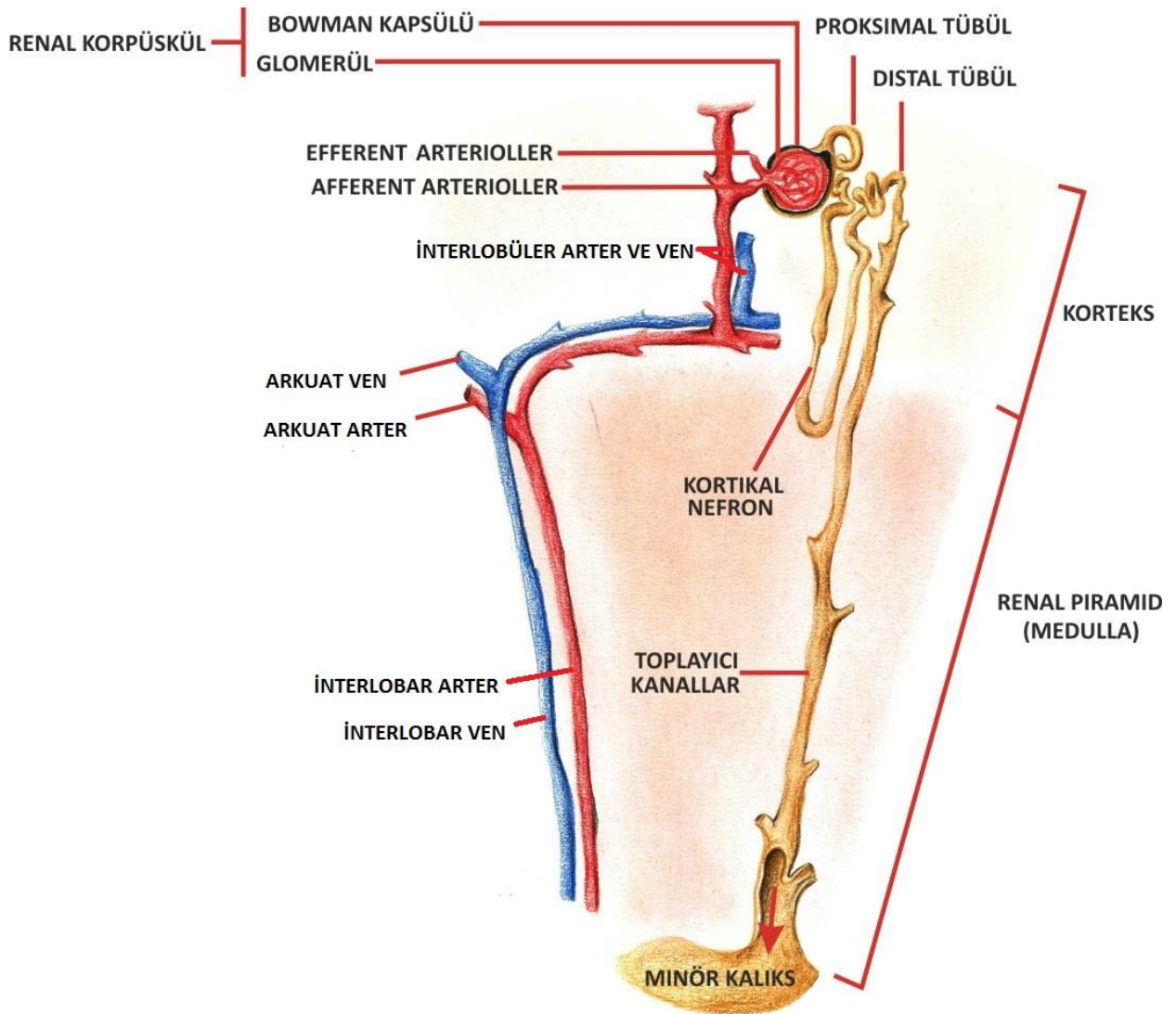
kalsiyum oksalat kristal oluşumunda potent bir inhibitör olduğunu ve bu sayede nefrolitiyazisi önlemede önemli bir intrinsik faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir [9]. Ancak teknolojiadaki bütün ilerlemelere rağmen taş hastalığı patofizyolojisi ve etyolojisi bugün bile tam olarak aydınlatılamamıştır. Üriner sistem taş hastalığının son yıllarda medikal tedavisinde büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Taş oluşturan hastaların üriner alışkanlıkları, diyet ve hidrasyon durumları taş formlarının kristalizasyonuna etki eder ve bunların süpersaturasyonunu artırır ve/veya inhibitör aktivitelerini azaltır. Taş hastalıklarında bir metabolik ya da çevresel etyoloji yaklaşık %97 oranında bulunmuştur [32]. Taş hastalıkları ile ilgili ek bilgiler vermek gerekirse, 2003 Aralık ayında bir hastanın sağ böbreğinden 356 gram ağırlığında taş çıkartılmıştır. Bu taş en geniş noktasında 11.86 cm olarak ölçülmüştür [10]. Ameliyatla en fazla sayıda taş çıkartılması işlemi 2004 ocak ayında hindistanda gerçekleştirilmiş olup, 728 adet taş çıkartılmıştır [11]. Bazı diğer taş hastası ünlüler; İtalyan Rönesans ressamı Michelangelo (Obstrüktif nefropatiden dolayı öldüğü düşünülüyor) [12], Fransız yazar Michael de Montaigne (Babasını böbrek taşından dolayı kaybetmiş) [13], Amerikalı yazar Jack London (40 yaşında böbrek yetmezliğinden ve ağrı yüzünden kullandığı yüksek doz narkotik ağrı kesicilerden öldüğü biliniyor) [14], ünlü yazar Isaac Asimov (böbrek taşı yüzünden 1980'li yıllarda böbrek yetmezliği hastası ve morfin bağımlısı hale geldiğini bir takım eserlerinde kendisi ifade etmiştir) [15, 16]. İngiltere'nin 11. Başkanı James K. Polk'a genç yaşlarında böbrek taşı tanısıyla anestezi olmadan başarılı bir cerrahi operasyon yapıldığı, ve bu ameliyata bağlı olarak çocuk sahibi olamamış olabileceği öne sürülmüştür [17]. İtalyan anatomist ve cerrah Antonio Scarpa da üriner sistem taşı dolayısıyla çok sıkıntı çekmiş [18] ve tarih boyunca daha birçok insan taş hastalığından muzdarip olmuş, henüz yeterli bilgi, tecrübe ve teknolojik imkanların olmadığı dönemlerde taş hastalığından

kaynaklanan böbrek yetmezliği ve ek patolojik durumlarla hayatlarını kaybetmişler, bu süreçte birçok kişi morfin bağımlısı olmuştur.

II. Böbreğin Anatomisi

Böbrekler retroperitonda yer alan bir çift organdır. Genellikle etrafları itibariyle iyi korunan ve derinde yerleşmiş organlar olarak tarif edilebilirler. Spinal kolonun her iki yanında yerleşmişlerdir. Sağ böbrek genellikle, 1-3. lumbar vertebralar arasında, birinci lumbar vertebranın tepesi ile 3. lumbar vertebranın alt kenarı arasında yer alır. Sol böbrek üst kutbu genellikle 12. torakal vertebra ve alt kutbu ise 3. lumbar vertebra düzeyinde yer alır. Karaciğer pozisyonu nedeniyle çoğunlukla sağ böbrek sol böbreğe göre 1-2 cm daha aşağıda yer almaktadır. Böbrekler belirgin olarak mobil organlar olup, pozisyonları vücudun pozisyonuyla, inspirasyon ve ekspirasyonda diyafragma hareketiyle değişebilir [19]. Ortalama olarak böbrek boyu 10–12 cm, eni 5–7 cm ve kalınlığı 3 cm kadardır. Ortalama böbrek boyutu 12x6x3 cm olarak kabul edilebilir. Boyutlar cinsiyete bağlı olduğu gibi vücut yapısına da bağlıdır. Normal böbrek ağırlığı yaklaşık 150 gr'dır. Kadınlarda bu değer biraz daha düşük olabilir. Yaklaşık 135 gr. civarındadır [19]. Böbreklerin en önemli görevleri idrar üretmek vasıtasıyla, vücutta üretilen mevcut toksik materyali uzaklaştırmaktır. Daha detaylı bahsetmek gerekirse, asit-baz dengesinde kilit rol oynarlar, sıvı-elektolit dengesini düzenlerler, eritropoetin yapımı, renin üretimi ve D vitamini metabolizmasında aldıkları görev gibi önemli endokrin fonksiyonlara da sahiptirler [19]. Böbreğin medial tarafında hilus renalis mevcuttur. Böbrek hilusu, renal sinüse açılır. Burası böbreğin orta kısmı olup, parankimle çevrilidir. Toplayıcı sistemler ve böbrek damarları sinüsü isgal ederler ve böbreği hilumdan terk ederler. Mikroskopik olarak böbrek parankimi, korteks ve medulla olmak üzere iki bölümden meydana gelmiştir. Uzunlamasına kesit yapılmış böbrekte, çıplak gözle, korteks açık renkte, medulla ise daha koyu renkte fark edilir. Medulla, renal piramid adı verilen birçok segment

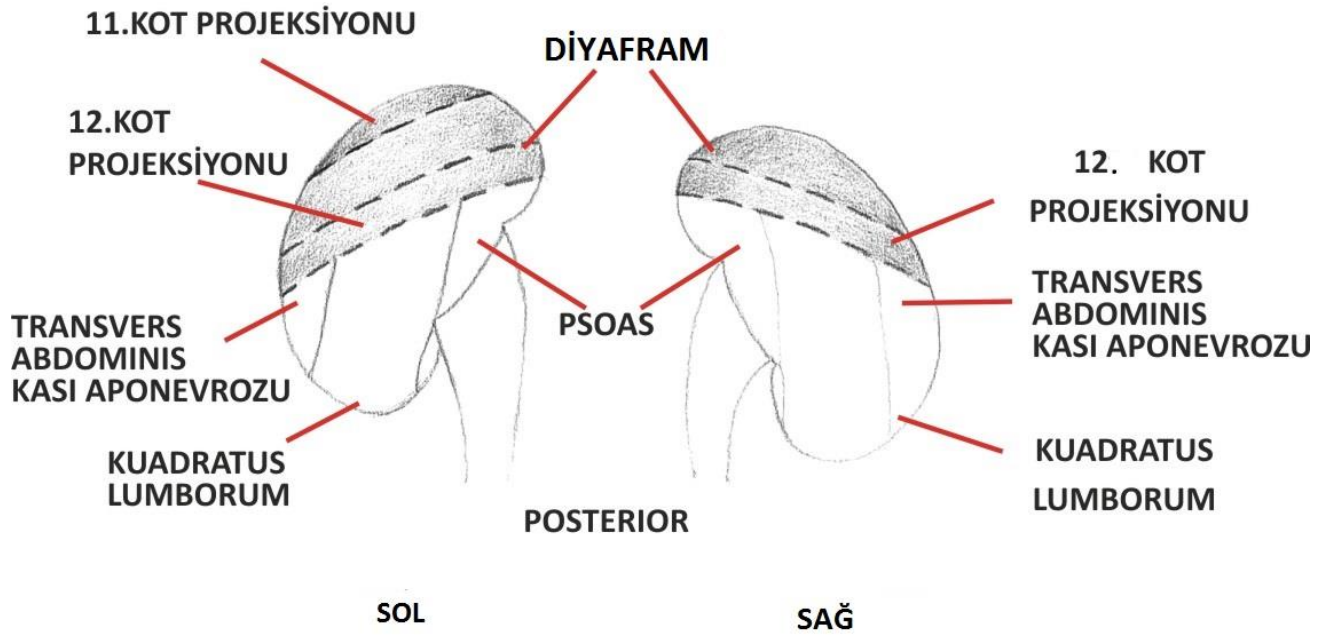
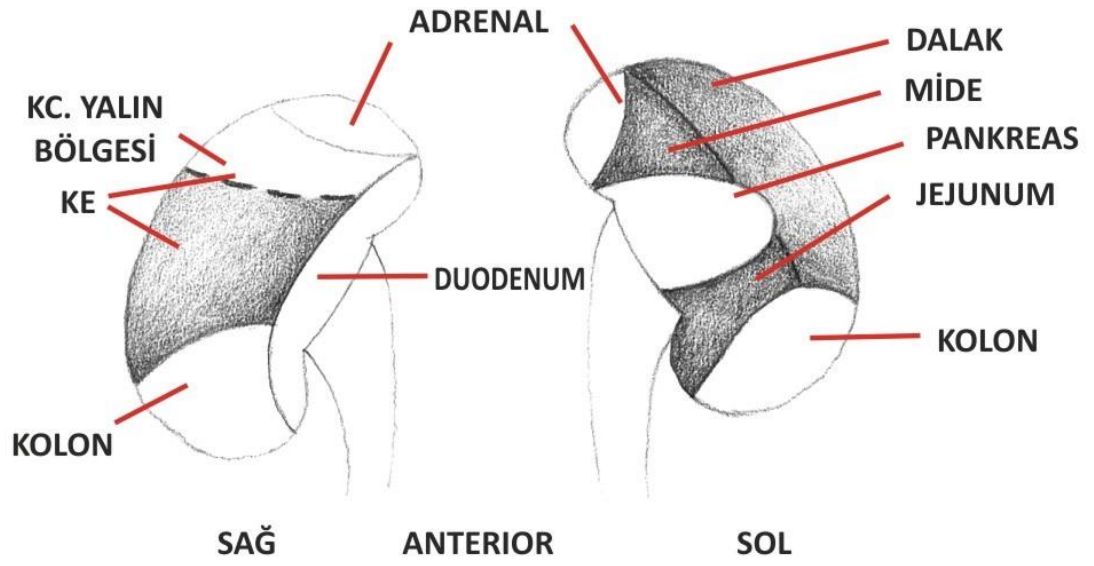
(8–18 adet) içerir. Her bir piramidin yuvarlak tepesi papilla adını alır ve minor kalikslere açılır. Papilla yüzeyine 7 ana kollektor kanal açılır ve bunlara Bellini kanalları adı verilir. Her bir piramidin tabanı böbreğin dış kenarına paraleldir. Böbrek korteksi, piramitleri hem periferal olarak sarar, hem de piramitler arası boşlukları böbrek sinüsüne kadar doldurur. Korteksin piramitler arasındaki bölümü böbrek kolonunu (Bertini) oluşturur. Damarlar parankime buradan girer ve çıkarlar. Bir böbrek lobu, bir medüller piramit ve onu çevreleyen korteksten oluşur [19].



Şekil 3: Böbrek Anatomisi, kortikal ve piramidal yapı

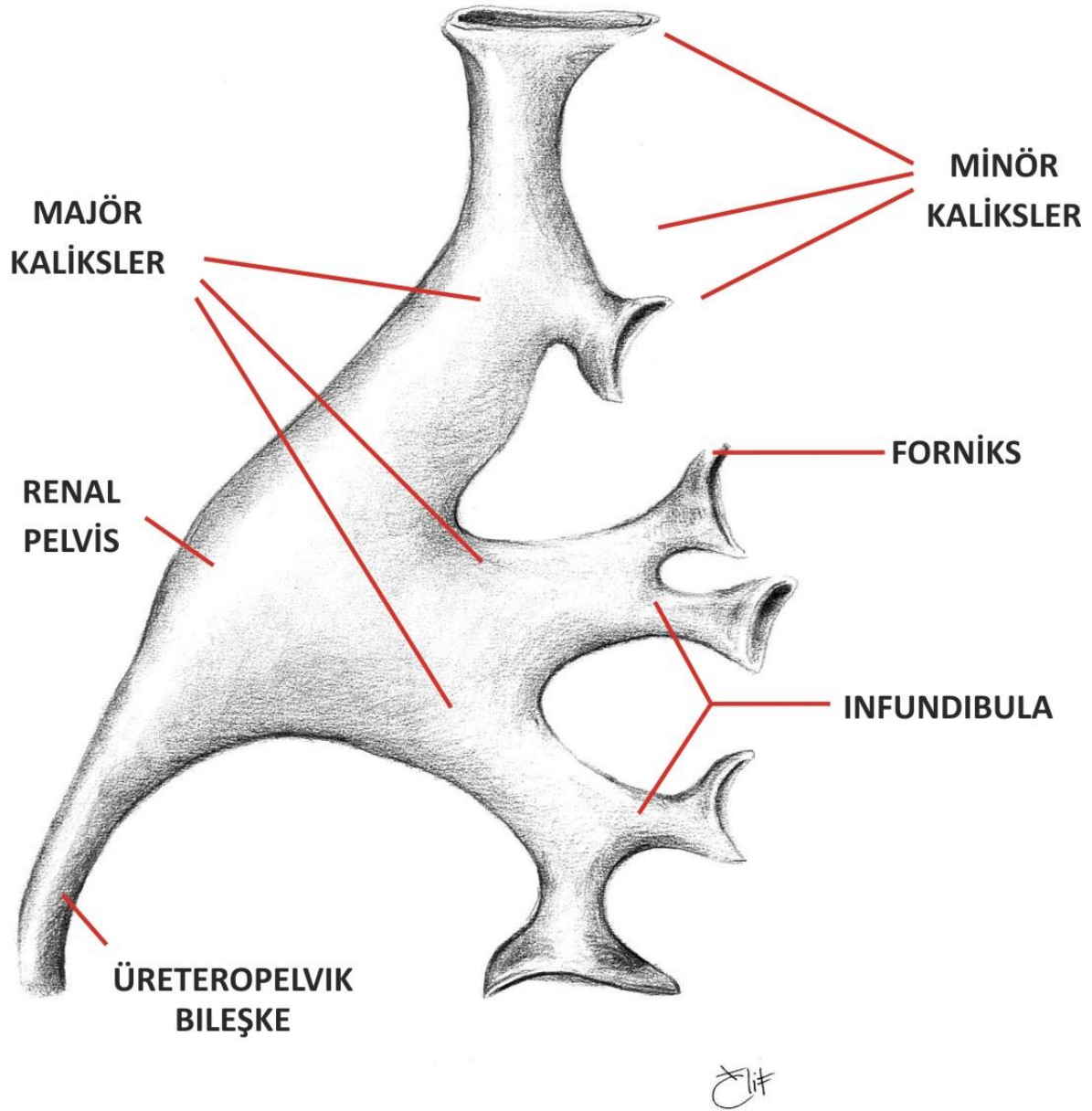
II. A. Böbreğin Anatomik Komşulukları

Böbrekler batın arka duvarındaki kaslarla aynı düzlemde seyrederek. Her iki böbrek arkada diafram, m. quadratus lumborum ve m. psoasa bitişiktir. Sol böbrek üstte surrenal bez, üst dışta dalak, hilum dolayında pankreas kuyruğu, ön üstte mide, altta jejunum ve kolonla komşudur. Sağ böbrek üstte surrenal, önde karaciğer ve hilum yakınlarında duodenum, vena cava inferior, altta ise kolonla komşuluk eder. Detaylara inildiğinde; diyafragma böbrek üst polünü kabaca örterken, plevral uzantı diyafragmaya eslik eder. Bu nedenle böbrek üst polünden açık ya da perkütan girişimlerde plevraya girme riski söz konusu olabilir. Her iki tarafta 12. kosta diyaframın alt kenarı hizasında böbreği çaprazlar. Sağ böbrek karaciğerin arkasından uzanır ve karaciğerden periton uzantısıyla ayrılır. Sadece üst polde karaciğer yüzeyi ile retroperitoneal direkt teması vardır. Duodenum doğrudan medialdeki hiler yapıları örter. Kolonun ekstraperitoneal seyreden hepatik fleksurası sağ böbrek alt polünü çaprazlar. Bu arada her iki böbreğin üst polünün süperomedialinde adrenal bezler bulunur. Sol böbrek hilusu ve üst 2/3 bölümü retroperitoneal pankreas kuyruğu ve dalak damarlarıyla komşudur. Pankreas kuyruğunun üzerinde mide arka duvarı ile komşuluk yapar. Pankreas kuyruğunun altında medialde büyükçe bir peritoneal kese içerisinde jejunum ile komşudur. Sol böbrek alt polü sol splenik fleksura tarafından ekstraperitoneal olarak çaprazlanır [19]. Böbreğin mediali longitudinal aksta öne doğru 30° açı yapar. Damarlar ve pelvis göreceli olarak anterior konumda bulunurlar, bunun sebebi böbreklerin medial longitudinal aksta öne doğru 30° açı yapmasıdır [20, 21]. Böbrekler, adrenaller ve onları saran perinefrik veya pararenal yağ dokusu, Gerota fasyası olarak tanımlanan perirenal fasya tabakasıyla gevşekçe sarılmıştır. Bu fasya böbreğin etrafında önemli bir bariyer oluşturarak böbrek kaynaklı patolojik durumların yayılmasını önler [19].



Şekil 4: Böbreğin topografik anatomisi

Clif



Şekil 5: Böbreğin kalisiyel yapısı ve pelvis

II. B. Böbrek Damarları

Böbrek damar pedikülü renal hilustan medial olarak böbreğe giren bir arter ve büyük bir venden oluşmaktadır. Ön-arka düzlemde en arkada kemik pelvisi bulunur, böbrek veni artere göre önde, arteri ise venin arka planında yer alır. Böbrek damarsal yapıları 2. lumbar vertebra korpusu hizasında süperior mezenterik arterin altından, aort ve v.kava inferiordan

kaynaklanır. Sağ böbrek arteri sola göre daha yüksek düzeyde aortadan çıkar ve aşağı doğru uzanarak v.kava inferiorun arkasından geçer. Sol böbrek arterine göre daha uzundur. Böbrek arterleri yukarıya doğru küçük dallar, adrenal beze, aşağı doğru böbrek pelvisi ve üst üretere dallar verirler. Bunun yanında ana böbrek arterinden böbrek kapsülüne ve perinefrik yağa ince arteriyel dallar çıkabilir [19]. Ana böbrek arteri tipik olarak 4 veya daha fazla, sıklıkla 5 segmental dala ayrılır. İlk segmental bölünme posterior daldır ve böbreğin posterior segmentini besler. Anteriordan apikal, ön üst, ön arka ve alt segmental dallar çıkar. Ana böbrek arteri ve segmental arterler ve bunların dalları anastomoz yapmayan, kollateral dolaşımı olmayan end arterlerdir. Bu arterlerin herhangi birinde oluşacak obstrüksiyon veya hasar, beslediği böbrek parankiminde iskemi ve enfarktüse neden olur [19]. Bu segmenter dağılım, böbreğin posterolateral bölümünde avasküler bir çizgi oluşturur. (Brodell hattı – beyaz çizgi) Bu çizgi dış yüzde renal pelvisin alt giriş noktasına döner [7, 9]. Segmental arterler böbrek sinüsünden sonra lobar arterleri ve daha sonra da renal parankime girerek interlober arterleri oluşturlar. Her bir piramit tabanında, interlober arterler, arkuat arterler olarak devam eder ve kortikomedüller bileşke boyunca paralel seyrederek. Arkuat arterler, dönerek birçok radyal arteriyel dallar, interlobuler arterleri oluştururlar. Bu yan dallar glomerülün afferent arteriollerini yapar ve kan glomerüler kapiller ağı efferent arteriyol olarak, afferent arteriyolün girdiği yerin tam karşısından terk eder [19]. Postglomerüler kapillerler sonra interlobüler venlere drene olurlar ve sırasıyla arkuat, interlober, lobar ve segmental venler olarak devam ederler. Bazen 5 adet, genellikle üç büyük trunkus olarak ana vende birleşirler. Sağ renal ven kısadır (2-4 cm) ve v.kava inferiora yandan doğrudan girer. Sol ana böbrek veni sağdan üç kat daha uzundur. Aortun önünden geçerek v. kavanın sol yan tarafına ulaşır. Aortun lateralinde, sol ana böbrek venine, yukarıdan sol adrenal ven, arkadan

bir lumbar ven ve aşağıdan sol gonadal ven dökölür. Her iki böbrek veni kendilerine eslik eden böbrek arterinin önünde seyreder. [19].

II. C. Böbreğin Lenfatikleri

Böbreğin zengin bir lenfatik drenajı vardır ve sinüsten çıkan kan damarlarını izler ve renal sinüste birkaç lenfatik trunkus oluşturur. Sol böbreğin lenfatik drenajı öncelikle sol lateral paraaortik lenf nodlarına olur. Sağ böbrek lenfatikleri, interaortokaval ve sağ parakaval lenf nodlarına drene olur. Sağ böbreğin bazı lenfatikleri sağdan sola doğru uzanarak, sol böbrek hilusu yakınındaki sol lateral paraaortik lenf nodlarına primer olarak açılabilir [19].

II. D. Renal Papilla, Kaliksler ve Pelvis

Böbrek papilla sayıları 4–18 arasında değişebilir, ortalama 7-9 adettir. Her bir papilla minör kalikse açılır. Minör kaliksler daralarak bir boyun ya da infundibulum oluşturarak diğer minör kalikslerle birlesir, 2 ya da 3 majör kaliks oluşturarak bir böbrek pelvisi olarak sonlanır. Pelvis, küçük ve tümüyle renal sinüs içinde ya da hacimli ve kısmen ekstrarenal olabilir. Böbrek pelvisi üreter ile devam eder. Belirsiz olan birleşim yeri ureteropelvik bileşke olarak tanımlanır [19].

II. E. Böbreğin Sinirleri

Sempatik lifler n.splanchnicus minör, n.splanchnicus imus ve truncus sympathicus'un lumbal bölümünden, parasempatik lifleri ise n.vagustan gelir. Bu lifler önce plexus coeliacus, daha sonra a. renalis etrafındaki plexus renalis aracılığıyla böbreğe gelir. Bu plexus içinde birçok ganglion bulunur. Bunlardan en büyüğu arteria renalisin başlangıç kısmının ön tarafında bulunan, ganglion aorticorenale'dir. Bu lifler kan damarları ile tubulus renalis'in hücrelerine gider. Sempatikler damarları daraltarak, damardan geçen kanın miktarını azaltır.

Böylece kandan süzülen idrarın miktarını azaltmış olur. Ağrısı tüm bel bölgesinde duyulur. Kolik tarzda keskin ve batıcı bir ağrı şeklindedir. Bazen nefes almayı dahi zorlaştırır [22].

II. F. Böbreğin Anatomik ve Vasküler Varyasyonları

Doğumsal anomalilerden en sık rastlanana at nalı böbrektir. At nalı böbrek, böbrek alt kutuplarının intrauterin göç sırasında ayrışmaması ile oluşur. Bazen intrauterin hayatta böbrek normal yerine yükselişini tamamlayamaz ve kemik pelvis içerisinde yerleşir ve pelvik böbrek olarak adlandırılır. Bir tarafta iki ayrı böbrek ve ayrı toplayıcı sistemleri olabilir. Bifid pelvis, polikistik böbrek hastalığı olabilir. Böbreklerin normalde tek bir arteri ve veni bulunur fakat değişik varyasyonlar da mevcuttur. % 20 olguda aberan arter vardır ve genellikle böbreğin alt kutbuna girer. Bu durum üreteropelvik bölgede drenaj bozukluğuna ve üreteropelvik darlık durumuna yol açabilir. Düşük oranda (%15–30), iki, üç hatta dört arteri bulunan böbrekler vardır. Nadir olarak, daha çok sağda olmak üzere böbrek üst kutbuna bası yapan vasküler oluşumlar söz konusu olabilir. Üst kutbun kısmen bası altında kalmasına yol açabilir. Sonuçta bası iskemisine bağlı klinik bir takım bulgular; mikroskopik hematuri, proteinuri, hipertansiyon ortaya çıkabilir. Böbreklerin olması gereken anatomik pozisyonundan 2–4 cm aşağıda olması normal bir varyasyon olarak kabul edilir. Varyasyonlar, kadın popülasyonunda erkek popülasyonuna oranla on kat daha sık oranda görülür [7, 9].

III. Üriner Sistem Taş Hastalığında Epidemiyoloji

Üriner sistem taş hastalığı, idrar yolu enfeksiyonu ve prostatik patolojilerle beraber en sık görülen üriner sistem patolojilerinden birisidir [23]. Üriner sistem taş hastalığı sıklığı %2 ile %20 arasındadır. Coğrafik ve sosyoekonomik özelliklerden de etkileniyor gibi

gözükmektedir [24]. Üriner sistem taş hastalığı Türkiye'de endemik bir hastalık olarak kabul edilir ve 1991 yılında yapılan çalışma prevalansı %14,8 olarak bildirmiştir [25]. Bununla beraber, hastalığın prevalansı 20. yüzyılın son çeyreğinde erkeklerde de, kadınlarda da artış göstermiş olup, kadın/erkek oranında değişiklik olmuş ve vücut kitle endeksi (VKİ) yüksek olan bayanlarda artan oranda üriner sistem taş hastalığı tespit edilmiştir [26]. Üriner sistem taş hastalığı erkeklerde daha sık (3/1 oranında) görülmekle beraber bu oran son yıllarda kadınlar lehine artmıştır (1.3/1 oranında) [27]. Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerin yaklaşık %13, kadınların %7'si yaşamlarının bir döneminde üriner sistem taş hastalığından muzdarip olmaktadır. Son iki dekatta taş hastalığı prevalansı yaklaşık %37 artmış olup sadece 2001 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde taş hastalığı tedavisi nedeni ile 2,1 milyar dolar harcama yapılmıştır. Bu rakamlar 1980'e göre %15 ve 1994'e göre %45-%50'lik bir artıştır [28]. Üriner sistem taş hastalığı bulunan olgularda nüks riski ilk taş oluşumundan başlayarak 5 yıl için %50'nin üzerindedir [29]. Taş oluşumu genetik, cinsiyet, yaş, ırk, sıvı tüketimi, diyet, meslek, stres faktörü ve coğrafik özelliklerden etkilenir. Çalışmalar, ailesinde taş hastalığı olanlarda, çevresel ve diyetel faktörler engellense de, taş hastalığı gelişme riskinin daha fazla olduğunu ve üriner sistem taş hastalığı olanların %25'inde aile hikâyesi olduğunu bildirmektedir [30]. Yapılan genetik çalışmalar, üriner sistem taş hastalığının parsiyel penetrans gösteren, çok sayıda genin rol aldığı bir patoloji olduğunu göstermektedir [31]. Yerli Amerikalılar, İsraililer ve zencilerde taş hastalığına nadir rastlanması, genetik faktörlerin önemini gösteren bir başka bulgudur. Bu açıdan hastalığın daha sık olduğu kabul edilebilecek bölgeler Akdeniz ülkeleri, İngiliz adaları, İskandinav ülkeleri, Arap ülkeleri, Kuzey Hindistan, Pakistan, Orta Avrupa ve Çin olarak sıralanırken, taş hastalığının nadir olduğu bölgeler ise Orta ve Güney Amerika ve Afrika olarak gruplandırılabilir [32]. Üriner sistem taş hastalığı beyaz ırkta siyah ırka göre 4-5 kat fazla görülür. Amerika Birleşik

Devletleri'nde en sık beyaz ırk ve takiben İspanyol kökenliler, Asyalılar ve Afrikan-Amerikalılar'da gözlenir [33]. Dağlık, çöl ve tropikal bölgelerde yaşayanlarda üriner sistem taş hastalığı daha sıktır [34-36]. Yaşam boyu taş oluşma riski en yüksek ülkeler Birleşik Arap Emirliği ve Suudi Arabistan olup Avrupa'da prevalans %2 ile %8 arasında bulunmuştur, bununla beraber Yunanistan'ın kırsal alanlarında yaşayanlarda prevalans %15'e ulaşmaktadır [37]. Ülkemizde Akdeniz, Karadeniz ve Güneydoğu illerinde fazla görülmektedir [32]. Bu coğrafi dağılımda iklim, beslenme ve ailesel faktörlerin rolü üzerinde durulmaktadır. Üriner sistem taşları her yaş grubunda, en sık 20-50 yaşları arasında görülmektedir [38-40]. Sıvı alımının ve dolayısıyla idrar atılımının artırılmasının ürolitiazis insidansını azalttığı saptanmıştır [41]. Bu durumun oluşturduğu dilüsyonel etkilerin iyon aktivitesinde değişiklikler yaparak taş oluşumunu önlemede yardımcı olduğu varsayılmaktadır [42]. İklim ile taş oluşumu arasında direkt ilişki bulmak güç ise de sıcaklığın yüksek olduğu yerlerde ve yaz mevsimlerinde taş hastalığı daha fazla görülmektedir [38]. Yüksek sıcaklık terlemeyi ve idrar konsantrasyonunu arttırarak idrar volümünü azaltır [43, 44]. Bu da üriner kristalizasyonu arttırmaktadır [45]. Taş hastalığının tüm dünyada artmasının protein ve karbonhidrattan zengin, lifli gıdalardan fakir beslenme sonucu olabileceği düşünülmüştür [40, 46]. Pürin, oksalat, fosfat, sodyumdan zengin besinlerin ve fazla miktarda kalsiyum alımı, taş oluşum riskini arttırmaktadır [47-50]. Yöneticiler gibi sedanter mesleği olanlarda üriner sistem taş hastalığı daha sıktır ve fiziksel olarak aktif çalışanlardan daha fazla taş insidansı olduğu tespit edilmiştir [51, 52]. Sıvı alımının taş oluşumu ve tedavisinde yeri pek çok çalışmada kanıtlanmaktadır [53, 54]. Alınan sıvı miktarının yanı sıra, suyun içerdiği mineral ve elementler taş oluşumunu önlemede inhibitör rol almaktadır [53, 54]. Magnezyum ve sitrat içeriği fazla sular taş oluşumunu önleyici inhibitör etkiye sahip olabilmekteyken, su sertliğinin taş oluşumu ile ilişkisi yok gibi gözükmemektedir [53, 55]. Birçok çalışma tuz,

hayvansal protein ve oksalattan zengin gıdaların tüketiminin azaltılması ile kalsiyum oksalat taşı oluşum riskinde azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Stresli yaşam tarzı olanlarda daha fazla oranda üriner sistem taş hastalığı oluşma riski olduğu bildirilmiştir. Bu riskin, strese yanıt olarak salgılanan vazopressine bağlı olduğu düşünülmektedir. Vazopressin idrar konsantrasyonunu arttırmaktadır. Yüksek VKİ ve artmış bel çevresi ile böbrek taşı oluşumu arasında ilişki mevcuttur. Taş hastalığının metabolik sendromun bir parçası ya da devamında görülebilen bir durum olduğu, yağ dokusu, insülin direnci ve taş oluşumu arasında bir ilişki olduğu, vücut kitlesi yüksek olanlarda kalsiyum ve ürik asit atılımının daha fazla olduğu ve bu nedenle taş oluşum riskinde artış olduğu düşünülmektedir. AIDS tedavisinde kullanılan indinavir, tiroid hormonları veya loop diüretikleri ve uzun süreli antasit kullanımında taş oluşum riski artmaktadır. Gut, yüksek kan basıncı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, üriner sistem enfeksiyonları, hiperparatiroidizm, böbrek hastalıkları, kronik ishal, bazı kanserler (lösemi ve lenfoma gibi) ve sarkoidoz gibi hastalıklar da artmış üriner sistem taş oluşumu ile ilişkilidirler. Kişiyi yatağa bağımlı bırakan herhangi bir tıbbi veya fiziksel engel kemik yıkımını artırarak kan kalsiyum seviyesini yükseltmekte ve taş oluşum riskini arttırmaktadır. Böbrek taşlarının endüstriyel toplumlarda en sık görülen tipi, öncelikle kalsiyum oksalat ya da bunun hidroksiapatit kombinasyonudur. [32]. Kalsiyum taşları böbrek taşlarının yaklaşık % 70-75'ini oluşturur.

IV. Üriner Sistem Taş Hastalığında Etyoloji

Üriner sistemde taş oluşumunda temel olay idrarın satürasyonudur. İdrar süpersaturasyonu, taş oluşumunu yönlendiren esas faktördür. Genetik yapı metabolizma, diyet ve diğer çevresel faktörler idrar satürasyonu üzerine etki ederek taş oluşumuna katılırlar. İdrarın satüre olma mekanizmasını anlamak için termodinamik prensipleri incelemek gerekir.

Ancak termodinamik temellerin de tek başlarına taş oluşumunu açıklayamadığı unutulmamalıdır. Sıvı çözeltilerde madde yoğunluğu arttıkça kristalizasyon başlar. Kristalizasyonu nükleizasyon takip eder. İdrar ortamında oluşan nükleizasyon heterojendir. Başka bir deyişle, var olan yüzeylerin (epitel hücreleri, diğer kristaller hücre debris ve eritrositler) üzerinde biriken kristaller, heterojen nükleizasyon oluşturur. Bunların büyümesi agregasyon olarak adlandırılır. Kristalizasyon, nükleizasyon ve agregasyon zincirini etkileyen faktörler, ısı, pH, ortamdaki inhibitör kompleksler ve promotor maddelerin varlığıdır. Beden dolayısı ile idrar ısı sabitken, diğer iki faktördeki değişimler taş oluşumunu doğrudan etkiler. İdrarda nefrokalsin, Tamm-Horsfall proteini, üropontin, bikunin, glikozaminoglikanlar, bifosfonat magnezyum ve en öncelikle sitrat önemli inhibitör maddelerdir. Bu maddeler, kalsiyum ve oksalat kristalizasyonu, nükleizasyonu ve agregasyonunun değişik aşamalarına inhibitör etki göstermektedirler. Zaman içinde taş oluşumu ile ilgili ortaya sürülen teoriler, çoğu zaman pratiğe yansıyamadı. Devamlı akım halinde ve değişken olan idrarda, ortamda çok sayıda promotor ve inhibitör maddelerin bulunması, pH değişiklikleri, ve benzeri değişken faktörler ortaya konulan teorilerin ispat edilmesini zorlaştırdı. Taş oluşumu ile ilgili, papilla ucunda kristal (kalsiyum fosfat: Ca₃(PO₄)₂) birikimi ilk kez 1937'de Randall tarafından tarif edilmiş ve bu oluşumlar randall plakları olarak adlandırılmıştır [56]. Randall, interstisyel alanda kalsiyum ve fosfat kristallerinin biriktiğini, bunların zamanla toplayıcı sisteme atılıp, kalsiyum-oksalat taşı için heterojen nükleizasyon odağı oluşturduğunu tarif etmektedir. Kristal agregasyonu, ve bunun tubulus lümenini tıkayıcı taş oluşturması (serbest partikül hipotezi) bir dönem kabul gören bir görüş olarak devam etse de 1978'de Finlayson ve ark. yaptıkları çalışmalarda kristal agregasyonu ve nükleizasyonunun tubulusu obstrükte etmesinin mümkün olmadığını öne sürmüşlerdir [57]. Araştırmacılar, glomerulusta oluşan idrarın, 5-7 dakikada tubulusu geçip renal pelvise atıldığı

göz önüne alındığında serbest kristallerin tubulus lümenini tıkayabilmesi için 90-1500 dakikada geçmesi gerektiği, bunun ise olanaksız olduğunu, kristallerin lümeni tıkaması için mutlaka epitel hücresine yapışması ve üzerinde heterojen nükleizasyonun gerçekleşmesi gerektiğini savunmaktadırlar. (fikse partikül hipotezi) Florida'dan Khan ve ark. ise, kristal agregasyonunun 'mikrolit' oluşturup, tubulus epitelinin hemen altına yapışarak, tubulusu kısmen de olsa tıkayabileceğini, bunun proksimalinde ise lokal bir süpersature ortam gelişeceğini, bunun da agregasyonu ve nükleizasyonu artırabileceğini bildirmişlerdir [58]. Yakın zamanda Lingeman ve ekibinin yaptığı çalışmalar ise, idiopatik kalsiyum-oksalat taş hastalığının nerede ve nasıl oluştuğunu büyük ölçüde ortaya koydu [59]. Araştırmacılar, bu amaçla, idiopatik kalsiyum-oksalat taş hastalığından perkütan nefrolitotomi sırasında Randall plakları ve çevresinden biyopsi örnekleri alarak, bunları immunohistokimyasal yöntemlerle ve elektron mikroskopisi ile incelediler. İncelemeler, idiopatik kalsiyum-oksalat taş hastalarında, kalsiyum ve oksalat kristal depozitlerinin, ince Henle kulpunun bazal membranı üzerinde, interstisyel alanda birikmeye başladığını göstermektedir. Depozitler, konsantrasyon arttıkça üretelyumun altında, renal papillaya doğru ilerlemekte ve buradan renal pelvise dökülmektedir. Dolayısıyla, tubulus lümeni içinde birikim olmaz. Birikim, 1937'de Randall'ın tarif ettiği gibi interstisyel alandadır. Tubulus epitelyum hücreleri de primer olarak zarar görmez.

IV. A. Süpersatürasyon-kristalizasyon teorisi

Sodyum klorid kristalleri yada tuz bulunan su dolu bir bardakta eğer tuz miktarı az ise tuz eriyik halinde bulunur. Ancak, bardağa daha fazla tuz eklendiği takdirde sodyum klorid konsantrasyonunun artması sonucu kristaller eriyemez duruma gelirler. Sıcaklık ya da PH değişikliği olmazsa ya da tuzun erimesini sağlayan diğer kimyasal maddeler suya eklenmezse

kristaller çökerler. Yani herhangi bir maddenin sudaki konsantrasyonu arttıkça çözünübilirliği azalır ve kristal oluşumu başlar. Diğer bir deyişle belirli bir Ph ve ısıdaki sıvıya kristalize olabilen bir element eklendiğinde bu element belirli bir konsantrasyona kadar eriyik halde kalır, madde miktarı arttıkça sıvı doygunlaşır, madde çökmeye başlar. Saturasyonun doygunluğa ulaştığı ve kristalizasyonun başladığı konsantrasyona solubility product (Ksp) denir [60]. Eğer kalsiyum ve oksalat konsantrasyonları sudaki termodinamik çözünürlüklerini aşarsa, idrarda çökebilirler. Sıcaklık, pH ve içerdiği diğer maddelerden dolayı idrar oldukça kompleks bir sıvıdır ve bu sıvı içinde suya göre daha fazla madde süpersature solusyon halinde bulunabilmektedir [61]. Kalsiyum oksalat miktarı daha fazla artarsa, solüsyon olarak kalamayacak bir seviyeye ulaşılmış olur. Bu konsantrasyonda idrarda kalsiyum oksalat kristalleri oluşmaya başlar. Yani idrarın bütün bunlara rağmen daha fazla tuz çözemediği bir konsantrasyon eşiği vardır. Bu konsantrasyona formation product (FP) denir. Solubility product noktasından önceki zaman dilimine stable zone (Kristal nüve oluşmaz, oluşsa da büyümmez), solubility ve formation product noktaları arası döneme metastable zone (Varolan kristal nüve büyüebilir) denir. Formation product evresinden itibaren artık spontan nükleasyon yoluyla taş oluşum süreci başlar. Nükleasyon, homojen (ilgili maddenin kendi üzerinde birikmesi) veya heterojen (başka bir madde veya yüzey üzerinde birikmesi) şeklinde gerçekleşebilir. Nükleasyondan sonra kristal büyüebilir ve bu kristal çekirdekleri birbirlerine bağlanarak agregasyon oluşturabilirler. Taş oluşumu için, oluşan agregatların retansiyonu da gerekmektedir. Agregasyon sonucu oluşan kristal kitlesi etrafında yeni agregasyon oluşarak veya yüzeydekiler nükleus rolü oynayarak kristalin büyümesine ve taş oluşumuna sebep olurlar [62]. Sonuçta serbestçe idrar içinde veya bir yüzeye tutunarak taş formasyonu meydana gelir [63].

IV. B. İnhibitör Eksikliği Teorisi

İdrar eşit miktar ve özellikle ürik asit, oksalat, sistin ve kalsiyum içermesine rağmen bazı insanlarda taş oluşurken, bazılarında oluşmamaktadır. İdrarda kristalizasyonu önleyen bazı inhibitör maddeler vardır. İdrar inhibitörleri kristaller ile reaksiyona girerek kristalin daha fazla büyümesini ve agregasyonu önlerler. Matriksin yüzeyindeki elektrik içeren zeta potansiyel, SH bağı (sülfidril) içeren uromukoidler, alanin, hatta ürik asidin erimesini sağlayan üre gibi maddeler ve sitrat organik inhibitörlerdir. Fosfatlar, pirofosfatlar, pirofosfat eliminasyonunu arttıran magnezyum, ortofosfatlar, eser elementlerden çinko ise kristalizasyonu önleyen inorganik inhibitörlerdir. Birçok insanda süpersaturasyon mevcut olup, kristal oluşabilir. Ancak bu kristaller büyümez ve küçük kalarak kolayca idrarla atılırlar. Fizyolojik kristalüri normal olarak görülen bir durumdur. Kristallerin oluşmasını veya en azından büyüme ve agregasyonunu önleyen bazı inhibitör maddeler vardır. Taş yapan kişilerde süpersaturasyon-kristalizasyonla beraber idrardaki inhibitör maddelerin eksikliği beraberce görülür [64].

IV. C. Kristal formasyonu modifiye edenler; Kompleksörler, promotorlar

Kompleksörler, iyonlarla eriyebilen kompleksler oluşturarak serbest iyonik aktiviteyi düşürürler. Böylece taş oluşturan maddenin saturasyon düzeyi düşmüş olur. Örneğin sitrat potent bir kalsiyum kompleksörü iken magnezyum oksalatla kompleks yapar [65]. Üriner sistemdeki yabancı cisimlerin idrar steril olsa bile heterojen nükleasyonla taş oluşturduğu bilinmektedir. Prostoglandinler, bazı enzimler ve kristal ile uyumsuz pH bu şekilde suçlanmaktadır. Promotorlar çoğunlukla pür olarak bulunmazlar. Örneğin Tamm-Horsfall proteinleri ve glikozaminoglikanlar (GAG) hem promotor hem de inhibitör etki yapabilmektedirler [66].

IV. D. Matriks-Nükleasyon Teorisi

Matriks; idrardaki proteinlerin ürünü olup, protein, heksan, heksanaminler içerir. Böbrekten salgılanan sialidase (N-Acetyl-Muramidase) enzimi ile uromukoidlerdeki sialik asidin çıkarılması sonucu oluştuğu söylenir. Proksimal tüp hücrelerinde yapılır. İdrardaki yabancı cisimler, epitel döküntüleri, eritrosit, lökosit, albumin, alfa-1 ve alfa-2 globulin gibi maddeler de matriks rolü oynayıp, üzerinde agregasyona ve taş oluşumuna zemin hazırlayabilirler. Matriks bir taraftan taş yapısının %2-10'nu oluşturup üzerinde kolayca kristalizasyon ve agregasyon oluşturarak taş oluşumuna yol açabilir iken diğer yandan kristal büyüme ve agregasyonunu engelleyerek inhibitör etki yapar. Matriks içeriği taştan taşla değişmekle beraber, çoğu sert taşlar %3'ü oranında matrikse sahiptir [64, 67].

IV. E. Epitaksi Teorisi

İdrarda kristal oluşturan maddenin fazla satüre olduğu ve kristalin büyümesine imkan kalmadığı durumlarda idrarda başka bir element fazla ise bu defa o element kristalin yüzeyine yapışarak iç ve dış tabakaları farklı yapıda olan taşlar oluşabilir. Bu şekilde gelişen taşlarda epitaksi teorisinden bahsedilir. Ürik asit kristalleri üzerine kalsiyum oksalat kolaylıkla epitaksi ile tutunarak kalsiyum oksalat taşı oluşur [64].

IV. F. Kombine teoriler

Kombine yaklaşıma göre tüm faktörler bir arada etki eder. Taşların ilk geliştiği yer konusu tartışmalıdır. Papillada, kollektör kanalların bazal membranı üzerinde, tüp lümenlerinde, proksimal tüp hücreleri içerisinde, böbrek lenfatiklerinde oluştuğuna dair tartışma mevcuttur.

IV. F. 1. İntraneftonik ve fiks nükleasyon teorisi

İlk kristal çekirdeği tüp hücrelerinde başlamakta, buradan tüp içindeki idrara atılmaktadır. Bu teoriye göre serbest kristal nükleasyona ihtiyaç yoktur [68, 69].

IV. F. 2. Ekstraneftonik ve serbest partikül nükleasyonu teorisi

Kristal serbest olarak idrarda oluşur, ancak inhibitör defekti yüzünden büyür ve taş oluşur [70].

IV. G. Ayrıca taş oluşumunda bazı predispozan faktörler vardır;

1. Ürostaz,
2. İdrar pH'sındaki değişimler,
3. Renal kalsifikasyonlar,
4. Yaygın üriner sistem enfeksiyonları,
5. Üriner sisteme ait maligniteler-nekrotik dokular,
6. Üriner sistemle bağlantılı fistüller,
7. Üriner sistemdeki yabancı cisimler,
8. Konjenital anomaliler.

V. Metabolik risk faktörleri ve ilgili taş tipleri

Taş hastalarının 24 saatlik idrar analizinde, metabolik risk faktörü olarak hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hipositratri, hiperürikozi ve hipomagnezi gibi durumlara kombinasyonlar halinde veya izole olarak rastlanılmaktadır. Hiperkalsiüri, batı ülkelerinde en sık rastlanılan metabolik risk faktörü olarak bilinirken, ülkemizde yapılan çalışmalarda hipositratri sıklığı göze çarpmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, nanobakterilerin de CaOx taş hastalığının oluşumuna katılabildiğini bildirmektedir. Metabolik değerlendirme ve

tekrarlanan, kurallara uygun yapılan 24 saatlik idrar analizleriyle, CaOx taş hastalarında bu metabolik anomalilere rastlama oranı %97'ye ulaşabilmektedir.

V. A. Hiperkalsiüri

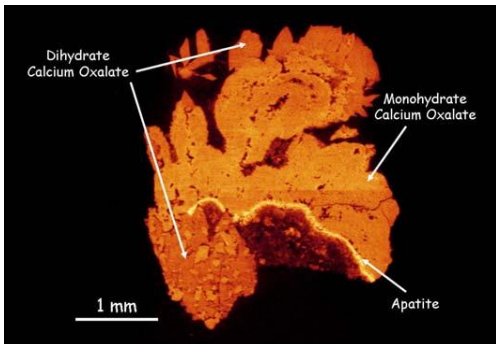
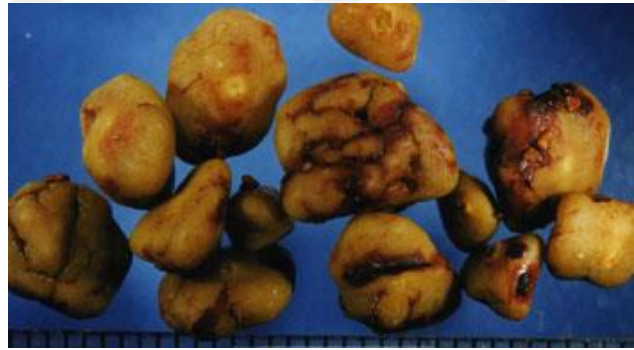
Hiperkalsiüri (>250-300 mg/gün/24 saatlik idrar), CaOx taş hastalığına en sık eşlik eden metabolik faktörlerdendir. CaOx taş hastalığına eşlik eden en sık hiperkalsiüri sebebi idiopattiktir. Sarkoidoz, aşırı D vitamini alımı, glukokortikoid alımı, tirotoksikoz, immobilizasyon gibi sekonder sebeplerin olmadığı durumlarda idyopatik hiperkalsiüriden bahsedebiliriz, 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının fazla olduğu durumlarda kullanılmaktadır. Hiperkalsiüri, 3 yolla oluşabilir: absorbtif, renal ve rezorptif [71].

Absorbtif hiperkalsiüride primer sorun intestinal kalsiyum emiliminin artışıdır. D vitaminine cevap artar ve barsaktan fazla kalsiyum absorbe olur. Bu durum renal filtrasyon yükünü artırır, paratiroid bezi fonksiyonları da baskılanır. Absorptif hiperkalsiüri 3 alt tipe ayrılır. Tip 1'de diyetle kalsiyum alımı sınırlı veya normal iken hiperkalsiüri mevcuttur. Tip 2'de diyetle yüksek kalsiyum alımı var iken hiperkalsiüri vardır. Tip 3 hiperkalsiüride renal fosfat kaçağı vardır ve buna sekonder olarak D vitamini sentezinin artışı sonrası süreç devam eder [71].

Renal hiperkalsiüride esas patoloji böbreklerden kalsiyum reabsorbsiyonunda yetersizlik olması ve idrarla fazla kalsiyum atılmasıdır. Renal kalsiyum reabsorbsiyonunda yetersizlik sonucunda serum kalsiyum seviyesi düşer ve sekonder hiperparatiroidizm oluşur. Özellikle böbrek tubuluslarında sodyum, kalsiyum, fosfor ve magnezyumun transportunda

fonksiyonel bozukluk, yapısal olarak tubuler ektazi ve geçirilmiş üriner infeksiyonlar idrarda kalsiyum seviyesini yükseltebilmektedir [71].

Rezortif hiperkalsiüri ise hiperparatiroidi olgularında gözlenmektedir. Parathormon yükselmesi, intestinal kalsiyum emilimini arttırdığı gibi, D3 vitamin sentezini de indükleyerek hiperkalsiüriye katkıda bulunur. Kan kalsiyumu yükselir ve sonucunda; hiperkalsemi, hiperkalsiüri, hipofosfatemi, hiperfosfatüri, böbreklerde multiple taşlar, nefrokalsinozis, tubulilerde kalsiyum depozisyonu oluşur [71]. Kalsiyum içeren taşlar, üriner sistem taşlarının %75–80'ini oluşturur [72]. Çoğunlukla mikst yapıdadır. Kalsiyum oksalat monohidrat veya kalsiyum oksalat dihidrat olarak veya kalsiyum fosfatlarla kombine halde bulunur [48]. Risk faktörleri olarak hiperkalsiüri, hipositratüri, hiperoksalüri ve hipomagnezüri izole veya kombinasyonlar şeklinde bulunurlar [73]. Hiperkalsiüri, kalsiyum taşlarına en sık eşlik eden metabolik bozukluktur.



Şekil 6: Kalsiyum taşları

(<https://www.flickr.com/.....>,

http://www.biomed.ee.ethz.ch/research/x-ray_imaging/applications/kidney_stones

Tomographic microscopy as a novel research method for structural and compositional analysis of human kidney Stones,

<http://www.vetnext.com/search.php?s=aandoening&id=73057985256%20364>)

Taş Tiplerinin Kimyasal isim ve formülleri şu şekildedir;

Calcium oxalate monohydrate	Whewellite	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Calcium oxalate dihydrate	Wheddelite	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Basic calcium phosphate	Apatite	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \cdot (\text{OH})_2$
Calcium hydroxyl phosphate	Hydroxylapatite	$\text{Ca}_5(\text{PO}_3)_3(\text{OH})$
b-tricalcium phosphate	Whitlockite	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Carbonate apatite phosphate	Dahllite	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$
Calcium hydrogen phosphate	Brushite	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Calcium carbonate	Aragonite	CaCO_3
Octacalcium phosphate	-	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
Uric acid dihydrate	Uricite	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$
Ammonium urate	-	$\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3$
Sodium acid urate monohydrate	-	$\text{NaC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Magnesium ammonium phosphate	Struvite	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
Magnesium acid phosphate trihydrate	Newberyite	$\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
Mg ammonium phosphate monohydrate	Dittmarite	$\text{MgNH}_4(\text{PO}_4) \cdot 1\text{H}_2\text{O}$
Cystine	-	$[\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]_2$
Gypsum	Calcium sulphate dihydrate	$\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
	Zinc phosphate tetrahydrate	$\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

V. B. Hiperoksalüri

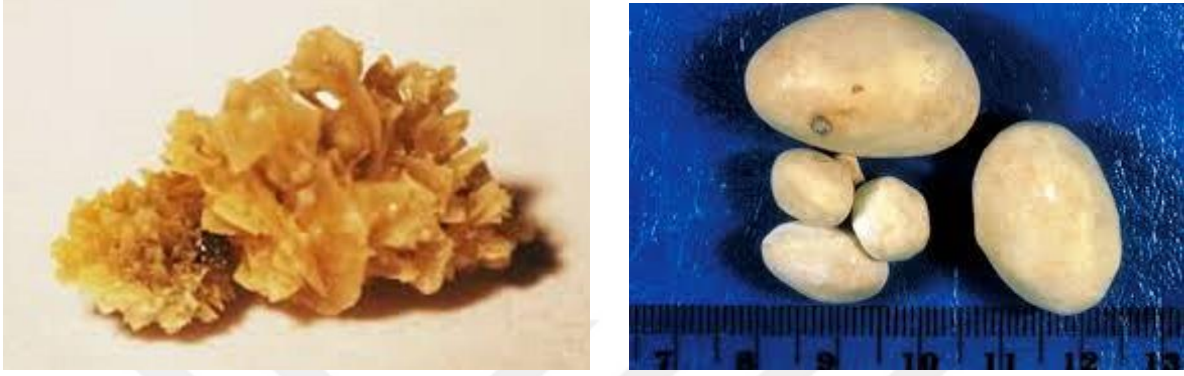
Hiperoksalüri (>40-45 mg/gün/24 saatlik idrar), artmış oksalat üretimine veya barsaklardan fazla emilime bağlı olabilir. Bu durumun sebebi olarak inflamatuvar barsak hastalıkları, ince barsak rezeksiyonu, jejuno-ileal by-pass gibi sebepler söz konusu olabilir.

Malabsorbsiyon tablolarında barsaktan kalsiyum daha çok yağla bağlanır ve oksalatla bağlanabilecek olan kalsiyumun seviyesi düşer. Artmış oksalat üretimi primer hiperoksalüri gibi nadir bir genetik hastalığa veya karaciğerde aşırı üretime bağlı olabilir. Primer hiperoksalüri 2 tipte görülür. Tip I primer hiperoksalüride alanin glioksalat carboligase enziminde yetersizlik vardır. Tip II primer hiperoksalüride ise karaciğerde D-gliserat dehidrojenaz ve glioksilat redüktaz enzim aktiviteleri eksiktir. Oksalat damar duvarı ve yumuşak dokularda birikir. İntestinal oksalat emilimi, malabsorbsiyonlarda artar. İnce barsak rezeksiyonları ve jejunioileal bypass cerrahisi sonrası, kolondan kalsiyum atılımı ve oksalat emilimi artar. Günde 5 gr.dan fazla askorbik asit alımı, metoksifluran anestezisi, yanlışlıkla etilen glikol içimi gibi faktörler de hiperoksalüri sebebi olurlar [71].

V. C. Hiperürikozüri

Hiperürikozüri, 24 saatlik idrarda ürik asid seviyesinin 600-700 mg/gün ve üzerinde olması durumudur, hiperürikozürisi olan hastalarda sadece ürik asid taşları değil, daha sıklıkla kalsiyum oksalat taş oluşumu riski artar. İdrarda ürik asit normal olunca, kalsiyum oksalat kristalizasyonu inhibe olur. Hiperürikozürinin en bilinen sebepleri, diyetle aşırı purin alımı (Kırmızı et, balık ve kümes hayvanları), aşırı protein alımı, gut, Lesch-Nyhan sendromu (hiperürisemi, gut, korea, mental retardasyon ve kişilik bozukluğu), myeloproliferatif hastalıklar, kemoterapiye bağlı tümör lizisi ve radyoterapi olarak sıralanabilir. Bu hastalarda %25 ürik asit taşı gelişme riski vardır. Aşırı şişman ve/veya alkol bağımlısı kişiler, salisilat ve probenesid gibi ilaç kullananlarda da hiperürikozüri görülür. Allopurinol, ksantin oksidazı inhibe ederek ürik asit sentezini azaltır. İdrarda belirgin hiperürikozüri ve belirgin hiperürisemi olan hastalarda allopurinol uygun iken, idrarda daha hafif hiperürikozüri

(<800mg/gün) ve hipositratüri de varsa potasyum sitrat da uygundur [71]. Ürik asit taşları, üriner sistem taşlarının %5-10'unu oluşturur [72]. Oluşmaları için idrar Ph'ı asidik (Ph < 5.5) olmalıdır [74-76].



Şekil 7: Ürik asit taşları (<http://brainlaundrette.blogspot.com.tr/p/penile-urethra-uric-acid-stone-from.html>, <http://www.kidneystone911.com/uric-acid-kidney-stones.html>)

V. D. Hipositratüri

Hipositratüri (<300-320 mg/gün), genelde diğer metabolik risk faktörleri ile de beraber seyredabilen, kalsiyum oksalat taşı oluşumunda sık görülen bir risk faktörüdür. Sitrat, idrardaki en önemli inhibitör maddelerdendir. Sitrat, kalsiyum ile kompleks oluşturarak kalsiyum ile oksalat kristalizasyonunu direkt olarak inhibe eder. Hipositratüri görülebilen durumlar; distal renal tübüler asidoz, kronik diyare, tiazid diüretik kullanımı, oksalat taşı ve benzeri durumlardır. Alkolozis, alkali diyet, östrojen, büyüme hormonu, paratiroid hormonu ve vitamin D idrar sitrat atılımını artırır. Hipositratüri tedavisinde potasyum sitrat kullanılır. Oral olan bu tedaviye intolerans gösteren hastalarda günlük 1,5-2 litre limonata içmek ucuz bir alternatif yöntemdir [71].

V. E. Hipomagnezürü

Hipomagnezürü, inflamatuvar barsak hastalıklarına bağlı malabsorbsiyonlarda görülebilmektedir. Kalsiyum oksalat taş hastalarının %4,3'ünde hipomagnezürüye (<50 mg/kg/24 saatlik idrar) rastlanıldığı bildirilmektedir. Magnezyum, oksalat ile kompleks oluşturarak kalsiyum ile oksalatın çökmesini engellemektedir. Magnezyum oksit tedavisi sonrasında taş hastalığı epizodları azalmaktadır [71].

V. F. Enfeksiyon (struvite) taşları

Üriner sistem taşlarının %15-20'ini oluşturmaktadır [72]. Strüvite terimi jeolojide magnezyum, amonyum, fosfat ($MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$) içeren kristal yapılara verilen bir isimdir. Bu taşın yapısında magnezyum, amonyum, fosfat ve karbonat karışmış bir şekilde bulunur. ($CaO(PO_4,CO_3OH)_6(OH)_2$). Strüvitin kristalizasyonu için idrar Ph'sının 7.2 ya da üzeri olması ve idrarda amonyağın bulunması gerekmektedir [75]. Enfeksiyon taşlarının gelişimini sağlayan güç ise üreaz üreten bakterilerle idrarın enfekte olmasıdır. Enfeksiyon ve eşlik eden üreaz aktivitesi ortamın alkaliye kaymasına zemin hazırlar. Proteus türleri en fazla olmak üzere (%72), Klebsiella, Pseudomonas, H.influenza ve Stafilokoklar bu ortamda bulunurlar [77]. Alkalinizasyon strüvitin çözünürlüğünü azaltır ve çökmesi için uygun ortam meydana gelir. Bakteriler kendi çevrelerinde süpersaturasyon yaparak alkali idrarda üzerlerine kristallerin çökmesini sağlarlar, kristal nükleasyon için matriks görevi görürler [78]. Böbrekte görülen koraliform taşların % 60-90'ı üre parçalayan bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlara sekonder olarak oluşur [79]. Ayrıca Gram-negatif, sitotoksik, atipik bakteriler olan nanobakteriler, hücre duvarlarında karbonat apatit üretirler. Finlandiya'dan Çiftçioğlu ve arkadaşları böbrek taşlarının %97'sinde nanobakter üretebilmiş ve bu bakterilerin kalsiyum-oksalat kristalizasyonu için çekirdek oluşturduğunu öne sürmüşlerdir.



Şekil 8: Enfeksiyon taşı (www.thiola.com/...)

V. G. Sistinüri ve sistin taşları

Protein metabolizmasının bir ürünü olan sistinin renal tübüler reabsorbsiyonunda görev alan enzim transportunda var olan konjenital bir defekte bağlı olarak sistinüri meydana gelir. Sistin, ornitin, lizin ve arginin (COLA) aminoasitlerinin böbrek tübülüslerinde reabsorpsiyonu azalarak, aminoasitlerin idrar ile yüksek düzeylerde atılması durumunda sistin özellikle düşük idrar pH'ında çözünür olmadığından hızla kristalize olarak taş oluşumuna yol açabilmektedir [71]. Sistin taşları; üriner sistem taşlarının %1-3' ünü oluşturup etyolojisinden sistinüri sorumlu tutulmuştur [72]. Kalsiyum oksalat taşı olan bayanların %17,1'inde, erkeklerin ise %11,8'inde sistinüri tespit edilmiştir. Sistin taşı olanlarda eşlik eden metabolik anomali olarak %44 hipositratüri, %22 hiperürikozüri, %19 hiperkalsiüri görülmektedir. Homozigot sistinüriklerde idrar sistin düzeyi 250 mg/gün seviyesinin üzerine çıkabilir.



Şekil 9: Sistin taşı

[\(http://www.alldiseases-treatment.com/kidney-stones-types-causes-symptoms/\)](http://www.alldiseases-treatment.com/kidney-stones-types-causes-symptoms/)

V. H. Ksantin taşları

Böbrek taşlarının nadir bir sebebidir [72]. Ksantin oksidaz noksanlığı ile karakterize, otozomal resesif kalıtım gösteren doğumsal bir metabolizma hastalığında çok görülür [80, 81].

V. İ. İlaç kullanımına bağlı gelişen taşlar

V. İ. 1. İndinavir taşları

HIV-1 virüsü tedavisi için proteaz inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle en sık indinavir kullananlarda böbrek taşlarının geliştiği gözlemlenmiştir [82]. Taş oluşumu oldukça hızlıdır. Kopp ve arkadaşları ilacı kullanan hastaların %20'sinde indinavir kristallerine rastlamışlardır [83].

V. İ. 2. Triamteren taşları

Triamteren hipertansiyon tedavisinde tek başına ya da hidroklorotiazidle kombine olarak kullanılan bir potasyum tutucu diüretiktir. Oral olarak kullanılan triamtereninin %70'den fazlası idrarla atılır. Ettingen ve arkadaşları analiz edilen 50000 taşın 181'inde triamteren bulmuştur [84]. Triamteren taşları radyolusendir.

V. J. Diğer taşlar

V. J. 1. Matriks taşları

Matriks taşları üreaz üreten mikroorganizmalarla enfekte olan kişilerde bulunur [85]. Özellikle proteus türleri, matriks taşları ile birlikte görülür [86]. Radyolusen taşlardır [87].

V. J. 2. İyatrojenik taşlar

İyatrojenik taşlar bazen uzamış antibiyotik tedavisi alan hastalarda izlenen proteinöz materyal ve fungus toplarından oluşmaktadır.

V. J. 3. Dihidroksiadenin taşları

Dihidroksiadenin taşları olan hastalarda adenin fosforiboziltransferaz enzimi eksiktir [88, 89].

VI. Böbrek Taşlarında Semptomlar

Üriner sistem taşları oluşum sürecinde ve devamında belirli bir büyüklükte iken böbrek içinde minimal semptom verebilir yada hiç semptom vermeyebilir. Hiç oynamadan uzun süre aynı yerde kalabilir. Yeterli bir büyüklükte artık üretere geçemez ve böbrek içinde büyümeye devam eder. Bu duruma nefrolitiazis adı verilir. Bu taşların büyüklükleri 1 cm.'den değişik büyüklüklerdeki staghorn taşlara kadar değişir. Böbrek taşları bilateral ve çok sayıda da olabilir. Böbrek taşları genellikle tam olmayan obstrüksiyona neden olur. Böbreğin pelvik bölgesinde yada herhangi bir kaliks içinde lokalize olduğu için ağrısı üreter taşınıniki kadar keskin ve şiddetli olmayabilir. Ancak obstrüksiyon dahilinde yine hidronefroz, staz, pyelonefrit, piyonefroz gibi komplikasyonlara yol açabilir [90]. Kaliks veya renal pelviste yerleşmiş taşlar tam olmayan obstrüksiyon yaparsa, böğür bölgesinde künt bir ağrıya neden olur. Eğer böbrek taşı obstrüktif nitelikte ise kolik tarzında ağrı oluşturur. Renal kolik, üreter ve toplayıcı sistemin gerilmesi ve hiperperistaltizm nedeniyle, künt ve kolik tarzında olmayan

ağrı ise böbrek kapsülünün gerilmesi nedeniyle olur. Bu semptomlar genellikle bir arada bulunur. Ağrının duyulmasına katkıda bulunan başka faktörleri dem, hiperperistaltizm, mukozal irritasyon ve enflamasyon olarak sıralayabiliriz. Özellikle dem serbest sinir uçlarının gerilmesine bağlı olarak kolik tarzında ağrı yaratır. Kalikslerde veya kalisyel divertikül içerisinde obstrüktif olmayan taşlar gelip geçici ağrılar yaparlar. Kalikslerde veya divertikül içinde staza bağlı infeksiyon veya enflamasyon olması da duyulan ağrının şiddetini artıracaktır. Renal pelvis taşlarından 1 cm'den büyük olanlar genellikle üreteropelvik bileşkede obstrüksiyon yapar. Orayı geçmeleri halinde de yine üreterin mevcut diğer fizyolojik darlık bölgelerinde obstrüksiyon ve şiddetli koliğe yol açabilirler. Bu ağrıya bağlı olarak sakrospinal kasın lateralinde ve 12. kostanın hemen altında, kostovertebral açıda şiddetli ağrıya neden olurlar. Bu ağrı bğre ve aynı taraf karın üst kadrana yayılır. Sağ tarafta bilier kolik ve kolesistit ile, sol tarafta gastrit, akut pankreatit veya peptik ülser ile karışabilir. Koraliform taşlar genelde tıkayıcı değildir. Obstrüksiyonun olmadığı hallerde hafif bir böğür ağrısı şeklinde çok az semptom verirler [90]. Tam idrar analizi üriner sistem taşı tanısını desteklemek için kullanılır. İdrar pH'sının saptanması bize faydalı bilgiler verebilir. Bunun yanında idrar tahlilinde hematüri ve enfeksiyon görülebilir. Taşın aşağı doğru hareket ederken pelvis veya kaliks mukozasını travmatize etmesi sonucu hematüri görülür. Hematüri genellikle mikroskobik olarak saptanır. Çok nadiren gros şekilde de olabilir. Kolipler sırasında veya daha sonra hematüri görülebilir. Böbrek taşına bağlı hematüri ve kolik tekrarlayıcıdır. Ender olmakla birlikte(vakaların %10-15'inde) taş tam obstrüksiyon yapmış ise hematüri görülmeyebilir [90]. Obstrüksiyon varlığında tüm taşlar infeksiyona sebep olurlar. Ayrıca üropatojen bakteriler ürettikleri ekzotoksin ve endotoksinler sayesinde üreterin peristaltizmini değiştirir. Aynı şekilde gelişen lokal inflamasyon da kemoreseptör aktivasyonu sonucu ağrının değişmesine ve yansımaya yol açar [90]. Üriner sistemdeki taş ile birlikte

görülen ateş ürolojik acillerden birisidir. Çünkü taş bulunmasına ek olarak ateş olması bizlere taşın bir yeri obstrükte ettiği ve proksimalinde staz olduğu, idrarın yeterince drene olamadığı bir ortam çağrışımı yapmaktadır. Ateş, taşikardi, hipotansiyon ve ciltte vazodilatasyonun görülmesi ise ürosepsisin klinik belirtileridir. Ateşin obstrüksiyon ile birlikte görülmesi hızlı bir şekilde dekompresyonu gerektirmektedir. Bu, retrograd üreter katateri veya antegrad olarak perkütan nefrostomi konulması ile sağlanır. İdeal olan nefrostomidir [90]. Otonom sinir sistemine ve böbreklerle midenin çölyak gangliyon aracılığı ile olan ortak innervasyonuna bağlı olarak, renal kolik esnasında bulantı ve kusma üst üriner sistem obstrüksiyonlarında sıklıkla görülür [90]. Üreterde ilerleyen taş üreterovezikal alana ve mesaneye çok yaklaştığı zaman, yarattığı sürtünme ile mesanede kasılma hissi, sık sık idrara gitme isteği, urgency hissi uyandırabilir. Taş oradan çıkıp mesaneye ulaştıktan sonra bu şikayetler süratle azalır [90].



Şekil 10: Sol renal kolik ağrı

VII. Böbrek Taşlarında Tanı

Taş hastalığı ayırıcı tanısında akut batına sebep olabilecek akut apandisit, safra kesesi koliki, safra kesesi taşı, ektopik gebelik, over torsiyonu, ileus, akut renal arter embolisi ve abdominal aort anevrizması gibi patolojiler göz önünde bulundurulmalı ve fizik muayenede dikkat edilmelidir. Taş hastalığı düşünülen hastaya ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. Acil olarak başvuran hastaların çoğunluğu renal kolik ile gelir. Taş hastalarında sıklıkla terleme, taşikardi ve takipne, zaman zaman bulantı bulunur. Obstrüksiyon ile birlikte infeksiyon bulunmuyorsa ateş yükselmesi beklenmez. Karın bölgesi, özellikle kostovertebral açı bölgesi dikkatlice muayene edilmelidir. Üst üriner sistem obstrüksiyonlarında görülen kostovertebral açı hassasiyeti akut tıkanıklıklarda görülse de uzun süreli tıkanıklıklarda görülmeyebilir. Hatta bu gibi durumlarda gelişen hidronefroza bağlı olarak ele gelen bir kitle olarak böbrek hissedilebilir. Abdominal distansiyon oluşabilir. Abdomen oskültasyonunda barsak sesleri azalmış olabilir. İnfeksiyonun peritonu irrite etmesi sonucu rebound fenomeni bulunabilir. Üriner sistem taş hastalığı düşünülen tüm hastalara tam idrar tetkiki, gerekirse idrar kültürleri yapılmalıdır. Tam idrar tetkikinde mikroskopik hematüri taş hastasında ek sık saptanan bulgudur. İnfeksiyonun birlikte bulunduğu hastalarda idrarda lökositlerde artma, bakteriüri, nadiren de kristalüri saptanır. Eğer kristalüri varsa, hangi tip kristal olduğuna bağlı olarak taşın etyolojisi hakkında bilgi verir. İdrar pH'sı 7'nin üzerinde ise üre parçalayıcı bakterilerin yaptığı infeksiyon ve buna bağlı olarak alkalemi idrarda oluşan strüvit taşları akla gelmelidir. İdrar pH'ı ve 24 saatlik idrar taş hastalarında kesinlikle değerlendirilmelidir. Aynı zamanda kan biyokimyası da değerlendirmenin önemli kısımlarından bir tanesidir. Serumda kalsiyum, fosfor, ürik asit, kreatinin, üre, protein, magnezyum, sodyum, potasyum, klor ve alkalemi fosfataz bakılmalıdır. Yükselmiş serum kalsiyum seviyesi birkaç kez ölçülerek doğrulanmalıdır. Çıkarılan veya kendiliğinden düşen taşın analizi mutlaka yapılmalıdır. Bu

analiz patogenezin saptanması ve nüksü önleyecek işlemler açısından önemlidir. Üriner sistem taş hastalığında en çok kullanılan labaratuvar yöntemi radyolojik incelemelerdir. Bunun için direkt üriner sistem grafileri (DÜSG), ultrasonografi (USG), intravenöz Pyelografi (İVP), nükleer radyoloji ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi tetkiklerden yararlanılır. Ancak bu tetkiklerin uygulama sırası değişebilir. Radyolojik değerlendirmede kaç tane taş bulunduğu, yerleri, büyüklükleri, muhtemel içerikleri, etyolojisi, taş oluşumuna sebep olacak altta yatan faktörlerin olup olmadığı, taşın idrar yollarında bir hasara sebep olup olmadığı, taşın metabolik olarak aktif olup olmadığı (yani kısa zaman içinde büyüme gösterip göstermediği), diğer böbreğin durumu ve ürolojik olmayan bir hastalığın katkısının olup olmadığı gibi soruların çoğu DÜSG ve İVP ile anlaşılabilir. Böbrek taşlarının %90'ı radyopaktır ve opasite taşın içeriğine bağlıdır. Ürik asit taşlarının dışındaki tüm taşlar klinik olarak radyopaktır. İVP'de obstrüksiyon varsa yeri tespit edilene veya kontrast madde tamamen boşalana kadar film çekimi sürdürülmelidir. Non-opak taşlarda ise İVP'de toplayıcı sistemde dolma defekti şeklinde bir görünüme rastlanır. Bugün İVP invazif bir işlem olması, kontrast gerektirmesi nedeniyle daha az sayıda ve uygun hastalarda yapılmaktadır. BT, standart radyografilere oranla daha ayrıntılı bilgi verir. Bu teknik, özellikle şişman ve barsak gazları fazla olan hastalarda avantajlıdır. Yüksek sensitiviteye sahip olan BT, indinavir kullanımına bağlı olan taş dışındaki tüm içerikteki taşları ve milimetrik taşları saptayabilir. Ancak hasta daha fazla radyasyona maruz kalır ve kesitler arası uzun tutulursa taşlar görülmeyebilir. Bugün BT'de 2 mm.'lik kesit aralığı yeterli ve uygundur. USG, minimal invaziv ve ucuz biçimde patolojinin aydınlatılmasını sağlar. Böbrekte taş varsa taşın kendisini, ureterde taş var ise de böbrekte hidronefrozu gösterir. Bunun dışında çok proksimaldeki ya da çok distaldeki taşları da gösterebilir. İVP'de görülemeyen küçük taşlar ve ödem tespit edilir. Nonopak ve küçük taşlar, aynı zamanda kistik yapılar kolayca tespit edilir fakat bu yöntemin menfi yönü, yapan kişiye

bağımlı olmasıdır. Böbrek sintigrafisi ise ürografın alerjisi olan hastalarda böbreklerin fonksiyonu ve anatomik yapısı hakkında bilgi verir [90]. Öncelikle DÜSG ve USG tercih edilebileceği gibi, klinik şüphe net ise direkt olarak bilgisayarlı tomografi istenebilir.



Şekil 11: Bilgisayarlı tomografi ünitesi

VIII. Üriner Sistem Taş Hastalığında Tedavi

VIII. A. Medikal Tedavi

Genel olarak medikal tedavinin kullanım alanları renal kolik ağrı tedavisi, küçük boyuttaki taşların düşürülmesine destek ve taşa eşlik eden enfeksiyonların tedavisidir. Farmakolojik tedavi son 15–20 yıl içerisinde taş hastalığı tedavisinde etkin bir şekilde kullanılarak, kolik ağrıyı anlamlı ölçüde azaltmış, taş oluşumunun değişik aşamalarını sınırlamış, taşların atılımını kolaylaştırmış ve hızlandırmıştır. Renal kolik tablosundaki hastalarda parenteral antispazmotikler ya da nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar faydalıdır. Bunlara yanıt alınamayan durumlarda narkotik analjezikler kullanılabilir. Medikal tedavinin taş oluşumunu önlediği kesin veriler ile ortaya konulmuş olup, hastaların detaylı olarak bilgilendirilmesini takiben taş oluşumuna yol açan metabolik anormallikler araştırılmalı ve yapılan analizler sonucunda gerekli olduğu takdirde sebebe yönelik medikal tedavi planlanmalıdır [91]. Taş

oluşumuyla ilgili fizyolojik gözlem ve araştırmalar sonucu taşların kimyasal, kristaloid ve kolloid yapıları öğrenilmiş ve son yıllarda üriner sistem taş hastalığının profilaksisinde büyük ilerlemeler olmuştur. Mevcut metabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak tüm yaştaki hastalara önerilen tedavi yöntemleridir. Bu hastalarda profilaktik tedavi yeni taş oluşumunun engellenmesinde oldukça etkilidir ve hastayı invazif girişimlerden korur. Günlük sıvı alımının 3 litre (günlük idrar çıkışı en az 2500 ml) olacak şekilde tüketilmesi, diyetle alınan oksalat ve sodyum miktarının kısıtlanması, hayvansal proteinlerin kısıtlanması gibi öneriler en önemli olanlardır [92]. Günlük idrar miktarının 800 ml.'den 1200 ml.'ye çıkartılması dahi taş hastalığını %86 oranında azaltmaktadır.

VIII. B. Selektif medikal tedavi

Taş hastalığının değişik tiplerinin tanı kriterlerinin formüle edilmesi ve patofizyolojilerinin açıklığa kavuşması selektif tedavi yöntemlerinin benimsenmesine olanak sağlamıştır.

- Hiperkalsiüri:

- Absorptif hiperkalsiüri tip 1: Bu tipte temel patolojiyi düzeltebilecek bir tedavi şekli yoktur. Fakat kalsiyum ekskresyonunu normalde tutabilecek birçok ilaç bulunmaktadır. Temel patoloji intestinal kalsiyum geri emiliminin artışıdır. Tedavisinde tiazid ile potasyum sitrat kombinasyonu kullanılır.
- Absorptif hiperkalsiüri tip 2: Bu tip hiperkalsiüride fizyolojik defekt çok ciddi klinik sonuçlara yol açmaz. Spesifik bir medikal tedavi önerilmemektedir. Düşük kalsiyum

alımını (400-600 mg/gün), düşük kırmızı et tüketimi ve bol sıvı alımı yeterli tedavi sağlayabilir [92].

- Renal hiperkalsiüri: Kalsiyumun renal tübüler geri emilim bozukluğu sonucu oluşur. Tiazid grubu diüretikler kullanılır [93].
- Rezorptif hiperkalsiüri: Primer hiperparatiroidizm durumuna bağlı olarak gelişen taşlarda spesifik bir medikal tedavi yoktur. Altta yatan sebebe yönelik tedavi gereklidir.

- Hiperoksalüri:

Üriner sistem taşı olgularda sık rastlanılan ve tekrarlayan taş hastalığının şekillenmesinde önemli rol oynar. İdrarda oksalat atılımının 45 mg/günden fazla olması ile oluşur. Üç tipi vardır.

- Primer hiperoksalüri: Glioksilat metabolizması bozukluğuna bağlı oluşur, tedavi yaklaşımı; günlük piridoksin (200-400 mg/gün) verilmesi, hidrasyonun artırılması, diyet, magnezyum ve fosfor gibi inhibitörlerin verilmesidir [93].
- Enterik hiperoksalüri: Gastrointestinal hiperabsorpsiyona bağlı oluşur. Tedavisinde; sitrat, diyetle fazla kalsiyum ve magnezyum alımı (Bu sayede barsakta kalsiyum oksalat oluşumu sağlanır) ve diyetle oksalattan kaçınma önerilir.
- İdiopatik hiperoksalüri: Yüksek oksalatlı diyetle beslenenlerde ve endojen oksalat üretiminin artmasına bağlı oluşur.

- Hiperürikozüri:

Aşırı pürin alımına bağlı oluşan ve pürin alımını engellenemeyen hastalardır. Allopurinol (300 mg / gün), potasyum sitrat (40 – 60 mEq / gün), bol sıvı alımı önerilir, idrar pH'ı 7,0 civarında tutulmaya çalışılır [93].

- Hipositratüri:

Distal renal tübüler asidoz, kronik diyare, tiazide bağlı hipositratüri ve idiopatik olmak üzere dört farklı tipi vardır. Tedavisinde potasyum sitrat verilir.

- Sistinüri:

Sistinüri tedavisindeki amaç, sistenin idrar konsantrasyonunu çözünürlük sınırlarının altına indirmektir. Potasyum sitrat verilir. D–penisilamin veya α -merkaptopropiyonilglisin önerilebilir.

- Strüvit (enfeksiyon taşı):

Üre parçalayan organizmalarla oluşan enfeksiyonların kontrolü taş oluşumunu engelleyecektir. Antibiyotik tedavisi ve taşın cerrahi çıkarılması gerekmektedir. İdrarın asidifikasyonu için amonyum klorid ya da metyoin kullanılabilir. Ayrıca bir üreaz inhibitörü olan asetohidroksamik asidin, struvitin idrar konsantrasyonunu azalttığı ve taş oluşumunu engellediği gösterilmiştir.

VIII. C. Medikal Ekspulsif Tedavi

Buradaki temel amaç taşın spontan geçişini hızlandırmak ve hastayı mümkün olduğunca cerrahiden kurtarmaktır. Kortikosteroidler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, α 1-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri bu tedavi başlığı altında kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların

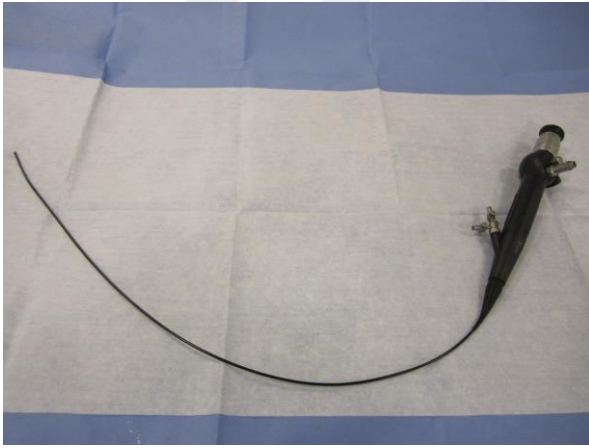
üreteral duvarda relaksasyon ve dilatasyonu sağlayarak, inflamasyon ve ödemi çözerek, intrapelvik basıncı azaltarak etkili oldukları bilinmektedir [91]. Alfa-1 blokerlerin, spazmolitik etkileriyle distal üreter taşlarının ekspulsiyonunda faydası gösterilmiştir. Alfa bloker olarak tamsulosinin (4 hafta süreyle 0.4 mg/gün) tek başına, nifedipin ile veya kortikosteroidlerle kombine edilerek yapılan Dellabella M ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada taş ekspulsiyon zamanını kısalttığı gösterilmiştir [94]. Kalsiyum kanal blokerlerinden nifedipinin spazmolitik etkinliğinden ötürü urolitiazisin tedavisinde kullanılır. İnsan ve hayvan çalışmalarında üreter düz kasındaki hızlı kasılmaları azaltarak bu etkiyi sağladığı gösterilmiştir. Yalnız kardiyovasküler hastalığı olanlarda hipertansiyon ve çarpıntı gibi yan etkilerinden dolayı dikkatli olunmalıdır.

VIII. D. Retrograd İntra Renal Cerrahi (RIRC)

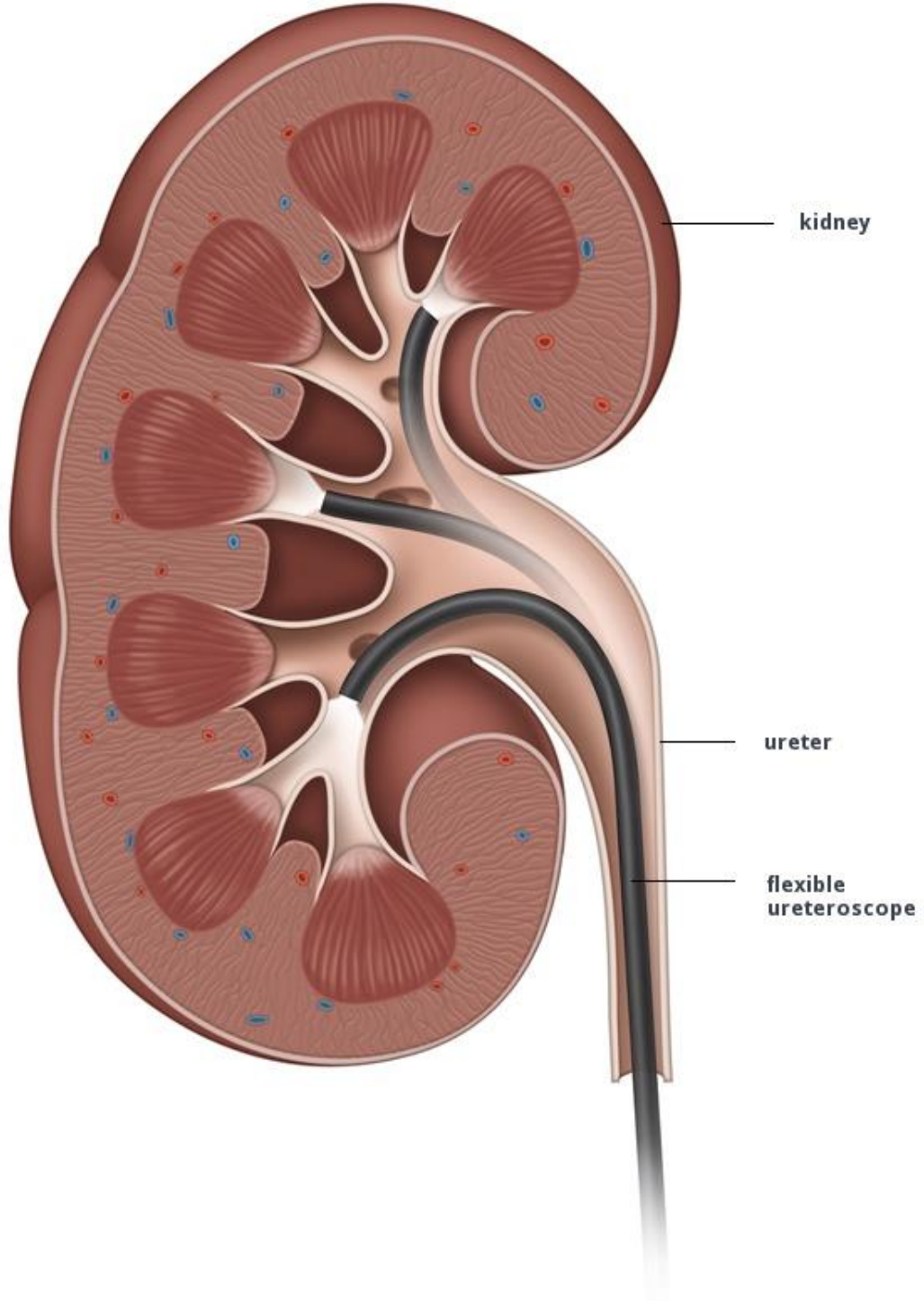
Üreteroskopi anlamında yapılan ilk işlemler 1900'lü yılların başlarına denk gelir. 1912 yılında posterior üretral valvli 2 yaşında bir çocukta pediatrik sistoskop kullanarak üreteroskopi işlemini Hugh Hampton Young uygulamıştır. Daha sonraki yıllarda çeşitli teknolojik gelişmeler olmuştur ancak buna rağmen ilk orijinal üreteroskop 1979 yılında yine bir pediatrik sistoskoptan esinlenerek yapılmıştır. 1990'lü yıllardan sonra rijid endoskopik aletlerin yanında fleksible üreteroskopların geliştirilmesi ile böbrek taşlarının retrograd endoskopik yaklaşım ile tedavisi giderek artmış ve bugün birçok merkezde RIRC ilk tercih edilen operasyon durumuna gelmiştir [95]. 2 cm.'nin üzerinde boyutta taşlarda PNL, iki cm.'nin altında boyuttaki taşlarda ESWL ağırlıklı olarak ilk tercihmiş gibi görünse de bugün birçok merkezde uygun endikasyonlarla ve hasta tercihi de göz önüne alınarak RIRC sıklıkla uygulanmaktadır. Özellikle alt kaliks taşları ayrı bir antite olarak ele alınmış olup, son yıllarda

RIRC oranları artış göstermiştir. Bunda alt kaliks taşlarında ESWL'nin başarı oranının düşüklüğü ve PNL'nin morbiditesi göz önüne alınmıştır. Küçük çaplı alt kaliks taşlarında RIRC'nin başarısı ESWL'ye yakındır. Orta büyüklükte (1-2 cm) alt kalisiyel taşlarda RIRC ile ESWL'ye nazaran çok daha yüksek başarı oranları saplanmıştır [96]. İşlemden bahsedilecek olursa, hasta genel anestezi altında, litotomi pozisyonunda, steril örtünme işlemi yapıldıktan sonra uygun boyut ve kalınlıkta sistoskopa girilir. Mesane ve her iki üreter orifisi değerlendirilir. Giriş yapılmak istenen orifiste darlık görüldüğü ve geçilemeyeceği düşünülen durumda balon ile dilate edilir. Diğer hallerde semi-rijid üreteroskopa girilerek üreter kontrol edilir. Proksimal üretere gelene kadar direkt görüş altında rehber teller ve gereği halinde skopi desteği altında üreteroskopi yapılır. Mevcut müdahale edilecek kalkül üreterde ise pnömotik sistemler ya da holmium lazer yardımı ile kalkül fragmente edilir. Eğer böbrek değerlendirilecekse, bu sistemler dışarı alınarak skopi altında access sheath ilerletilir. Access sheathin ilerletilmesini takiben fleksible üreterorenoskopa girilir. Bu esnada hasta litotomi pozisyonunda, genel anestezi altındadır ve görüş sağlamak için üreteroskoptan sürekli sisteme izotonik sıvı verilmektedir. Fleksible üreterorenoskopa tüm doğal pelvik boşluklar değerlendirilebilir. Bu esnada görülen taş veya taşlar holmium lazerle fragmente edilebilir ya da gereği halinde n-gage benzeri kataterler ile repozisyon yapılabilir. Uygun boyutlarda gözlenen fragmanlar yine n-gage ya da benzeri kataterler ile tutularak direkt dışarı alınır. İşlem esnasında gerekli görüldüğü takdirde retrograd kontrast madde verilerek böbrek pelvis ve toplayıcı sistem anatomisi görüntülenebilir. Taş ya da taşların yerine, boyutuna, sertliğine, anatominin doğallığına ve fizyolojik oluşuna göre ortalama olarak 1-2 saat yada daha kısa sürebilen bir cerrahi prosedürdür. Litotripsi işlemi tamamlandıktan sonra üreterin durumuna, taşın mevcut lokasyonunda destrüksiyon yapıp yapmamasına, taş yüküne, dokunun enflame olup olmamasına göre faktörler değerlendirilerek kısa süreli DJ stent yerleştirilebilir. Bu süre

1 hafta ile 3 ay arasında değişebilir. RIRC tedavisi sonrasında vakanın süresine ve hastanın genel sağlık durumuna göre aynı gün taburculuk ya da ertesı gün taburculuk söz konusudur. Gerekli olgulara ikinci ya da üçüncü seans yapılabilir. Operasyon sonrası hastada cerrahi yara olmaması, hastanın gündelik hayatına çabuk dönebilmesi avantajları iken, alet ve gereksinimlerinin pahalı olması, multiple seans gerekebilir olması ve operasyon süresinin bazen uzayabilmesi dezavantajlarıdır. Grasso ve Ficazzola'nın yaptığı çalışmada alt kaliks taşları taş boyutuna göre 1–10 mm, 11–20 mm ve 20 mm üstü olarak 3 gruba ayrılmış taşlara tam olarak ulaşma ve tam olarak kırılma oranları sırasıyla %94, %95, %45 olarak saptanmıştır. 3 aylık takip sonunda taşsızlık oranları sırasıyla %82, %71, %65 olarak bulunmuştur. Başarı oranı 1–2 cm arasındaki taşlarda % 90 – 98'dir [96]. Daha büyük taşlarda iki seansta başarı oranı %90'dır. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda primer öneri yeri yoktur. Fakat RIRC'nin yakın tarihte böbrek taşlarının tedavisindeki yerinin arttığı aşıkardır. Kanama diatezi, multiple taşlı, ESWL'ye dirençli vakalarda, karışık intrarenal anatomi varlığı, obesite, PNL'ye uygun olmayan, tedavi sonrası rezidü taşı olanlarda ve hastanın tercih etmesi durumlarında RIRC ilk tedavi modalitesi olarak uygulanabilir. Major komplikasyonları üreteral avulsiyon, intussussepsiyon ve perforasyondur. Postoperatif komplikasyonlar olarak renal kolik, infeksiyon, striktür ve vezikoüreteral reflü gelişmesi sayılabilir. Minor komplikasyonları kanama, ekstrevasiyon, mukozal yırtıklar, taşın proksimale kaçması ve termal yaralanmadır [97].



Şekil 12: Fleksible üreterorenoskopi işlemi, fleksible üreterorenoskop ve fleksiyon görüntüsü



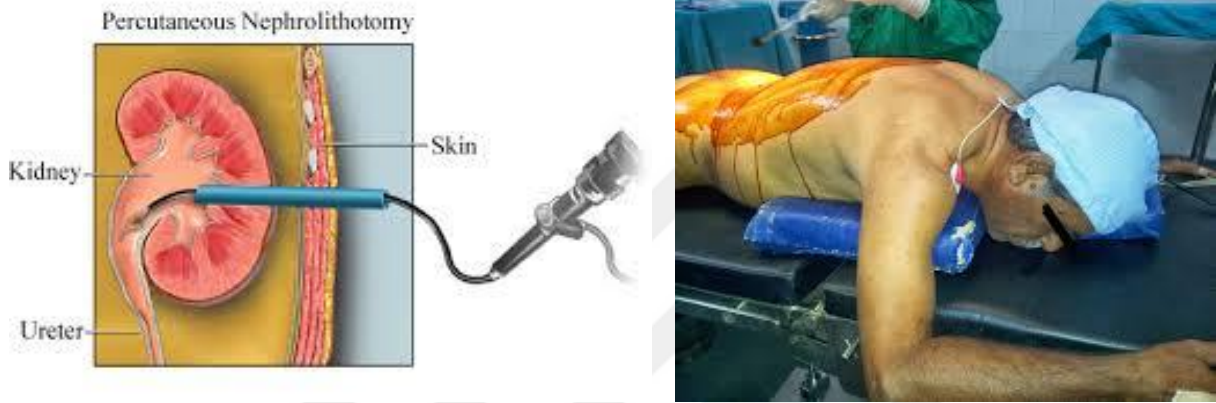
Şekil 13: Fleksible üreterorenoskopi esnasında üreteroskopun böbrek kalikslerine dönüşü
(<http://patients.uroweb.org/kidney-ureteral-stones/urs/>)

VIII. E. Perkütan nefrolitotomi (PNL) Ameliyatı

İlk defa Dr. Goodwin ve Dr. Bill Casey tarafından 1955 yılında antegrad pyelografi deneylerinin sunulmasını takiben ilerleyen yıllarda optik ve radyolojik cihazlardaki gelişmeye paralel olarak Fernstrom ve Johannsson 1976 yılında perkütan bir yol oluşturarak böbrekten taş aldıklarını bildirdiler [5, 98]. Başlangıçta perkütan nefrostomi sadece uriner diversiyon için kullanılırken bugün böbrek taşı, toplayıcı sistem tümörleri, ureteropelvik darlıklar, apse, üninom, renal kistler ve divertiküllerle fungal bezoar ve infundibular stenoz tedavilerinde de kullanılmaktadır [99]. PNL daha az morbidite ve daha kısa hastanede kalış süresi ve iyileşme süresi, daha düşük tedavi maliyeti gibi nedenlerle açık ameliyatlara göre avantajlı hale gelmiştir ve birçok merkezde açık ameliyatlara alternatifidir. Kontrendikasyonları gebelik ve kontrol altına alınması mümkün olmayan kanama bozukluklarıdır. Hastalar antikoagulan, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar alıyorsa operasyondan en az bir hafta önce kesilmelidir [100]. Önce litotomi pozisyonunda retrograd olarak ucu açık 4 – 6 F üreter kateteri opere edilecek tarafa yerleştirilir. Hastaya uygun pozisyon verilir. Taşın yerini belirlemek, büyüklüğünü skopi altında tekrar görmek ve intrarenal toplayıcı sistem anatomisini gözlemlemek için genellikle retrograd pyelografi yapılır ve ona göre hedef kaliks belirlenir. En sık kullanılan giriş yeri böbrek alt polünün dorsal kaliksidir. Bu bölgede ana damarlar olmadığı için kanama oldukça azdır. Renal pelvise ve infundibular bölgeye direkt giriş yapılmamalıdır [101]. Üst pol yerleşimli ve staghorn taşların tedavisinde daha üst lokalizasyonlardan girişler yapılabilir. Yöntem için en uygun nefrostomi traktının seçimi çok önemlidir. Renal pelvise doğrudan giriş renal arterin posterior dalını yaralama riskini taşıdığından kaçınılmalıdır [102]. Kaliks belirlendikten sonra 18 numara translumbar anjiyografi iğnesi ile C kollu 30° pozisyondayken girilir. Telin üzerinden trakt 30 F'e kadar dilate edilir. Trakt dilatasyonunda birtakım teknikler kullanılabilir. En sıklıkla kullanılanlar

Amplatz dilatasyon seti ya da 10 cm lik 30 F dilatasyon yapan balon kateter setidir. Dilatasyon sonunda trakta yerleştirilen renal sheat icerisinde 24 F veya 26 F rijid nefroskopl girilir [103]. Nefroskopi sırasında kullanılan irrigasyon sıvısı vücut sıcaklığında olur ve genellikle %0,9'luk NaCl (izotonik) kullanılır. Küçük boyutlu taşlar taş yakalama forsepsleri kullanılarak direkt alınırken, büyük hacimli taşlar ise intrakorporeal litotriptörlerin yardımıyla küçük parçalara ayrıldıktan sonra çıkartılır. İntrakorporeal litotripsi amacıyla kullanılan değişik litotriptörler mevcuttur. Bunlar: Ultrasonik, elektrohidrolik, lazer ve pnömotik (balistik) litotriptörlerdir. Lazer litotriptörler birkaç çeşittir; Neodymium YAG, Flashlamp – pumped tunable dye lazer (FPDL), Holmium: YAG ve Alexandrite lazer. Hepsi de pulse dye lazerdir. Lazer ışını kesik kesik gönderilir. Lazer problar fleksible nefroskoplara kullanılabilir. Aynı şekilde endoskopik işlemlerde de fleksible üreterorenoskopi işlemi sırasında kullanılabilirler. Pnömotik (balistik) litotriptörlerde ise, prob olarak metal bir çubuk kullanılır. Bu çubuğun arkasındaki elle tutulan silindirik parça icinde pnömotik olarak idare edilen mermiye benzer parçanın ileri-geri çarpması sonucu oluşan mekanik enerji probun taşa dokundurulması ile taşa aktararak bir nevi çekiç etkisi oluşturulmuş olur. Kırılan parçalar değişik forsepsler aracılığı ile dışarı alınır. Taşlar tamamen temizlendikten sonra trakta 20 no nefrostomi kateteri yerleştirilir. Nefrostominin sistemde olup olmadığı icerisinden opak madde verilerek C kollu skopi ile kontrol edilir. Kontrast maddenin ışınal dağılımı, nefrostominin renal pelviste uygun lokalizasyonda olduğunun göstergesidir. Nefrostomi kateteri cilde 2/0 ipekle tespit edildikten sonra operasyon sonlandırılır. Bazı durumlarda özellikle hastalarda alınan taş küçük ve sistemde kanama yoksa nefrostomi takılmaz (tubeless). Eğer hastada ektravazasyon yoksa ve idrar rengi açık ise operasyon sonrası birinci gün üretral foleyi çekilir. Yine hematürisi yoksa operasyondan sonra birinci ya da ikinci gün antegrad nefrostogram çekilir, problem yoksa ve opak madde mesaneye geçmişse nefrostomi

çekilir. Nefrostomi klemlenerek de oluşacak durum beklenebilir. Ağrı ve pansumana ıslatma olmaması durumunda nefrostomi yine çekilebilir. Herhangi bir sorun yoksa operasyondan sonra iki ya da üçüncü gün hasta önerilerle taburcu edilir. Pediatrik perkütan nefrolitotomide de aynı işlemler yapılmaktadır ancak burada daha küçük ölçekli amplatz renal (18–22 F) dilatatör seti ve pediatrik nefroskop, 3F/4F üreter kateteri kullanılmaktadır [100].



Şekil 14: Perkütan nefrolitotomi access şematik gösterim ve hasta pozisyonu (<http://uremicfrost.wordpress.com/category/stone/feed/>)

VIII. F. Açık Cerrahi

Açık cerrahi litotomi, semptomatik üst üriner sistem taşlarının geleneksel tedavi şeklidir. Böbrek taşı ameliyatlarında böbreğe ulaşmak için, posteriordan (posterior lumbotomi), anteriordan (transperitoneal), flank yaklaşım, yöntemleri kullanılmaktadır. Flank insizyon böbrek operasyonlarında en sık kullanılan insizyondur. Böbreğin konumuna göre interkostal, subkostal insizyon ya da 11. kosta veya 12. kosta insizyonu yapılarak yaklaşılabılır. Eksternal ve internal oblik kaslar, musculus (M) transversus abdominis ve arkada m. latissimus dorsi kesilmektedir [28, 104]. Posterior lumbotomide hasta yüz üstü pozisyonundadır. M. sakrospinalis ve m. latissimus dorsi'nin arasından direkt olarak böbreğe

ulaşılır. Üreter üst uç taşları ve böbrek pelvisi taşları için ideal bir yaklaşımdır. Günümüzde üriner sistem taşlarının tedavisinin ancak %1–5.4’ünde açık cerrahi gerekli olmaktadır. EUA klavuzu; büyük taş kitlesi olanlar, staghorn taşlar, morbid obezite, kompleks toplayıcı sistem, iskelet anomalileri gibi minimal invazif yöntemlerin başarısız olduğu durumları veya fonksiyonu bozulmuş renal ünite mevcudiyeti durumlarını (nefrektomi, parsiyel nefrektomi) açık cerrahi endikasyonu olarak kabul etmektedir [105].

VIII. G. Laparoskopik Cerrahi

Laparoskopinin temelleri, Bozzini’nin 1805’de kendi başına çalışan ilk endoskopi geliştirmesi ile atılmıştır. İlk laparoskopik cerrahi uygulayan Alman jinekolog Semm olmuştur. 1980’lerin son yıllarına kadar laparoskopinin ürolojideki kullanımı sınırlıydı. Günümüzde uygulanan modern ürolojik laparoskopinin gelişmesi ise Schuessler’in prostat kanseri evrelemesi için laparoskopik pelvik lenfadenektomi deneyimlerini bildirmesi (1991) ve Clayman’ın 1989’da ilk klinik laparoskopik nefrektomi uygulamasıyla başlamıştır [106]. Üriner sistem taş hastlığının tedavisinde ilk laparoskopik cerrahi 1977 yılında Wickham tarafından gerçekleştirilen laparoskopik ureterolitotomi olup, günümüzde açık cerrahi ile uygulanan bütün yöntemler laparoskopik olarak yapılabilir bir hale gelmiştir [107]. Üriner sistem taşlarının laparoskopik tedavisinin, hastalara küçük insizyona bağlı ameliyat sonrası daha az ağrı, iyi kozmetik sonuç, daha az kanama, hastanede kısa kalış süresi ve düşük morbidite gibi avantajları mevcuttur. Düzeltilemeyen koagülopati, barsak sisteminde obstrüksiyon, batın duvarı enfeksiyonu, şüpheli maligniteye bağlı asit, yaygın peritonit, kesin kontraendikasyonlardır. Geçirilmiş abdominal ya da pelvik cerrahi, pelvik fibrozis, morbid obezite, organomegali, ksantogranümatöz pyelonefrit, asit, gebelik, üriner tüberküloz, iliak

ya da aort anevrizması ise relatif kontraendikasyonlarından [107]. RİRC'nin ve ESWL'nin başarısız veya yetersiz olduğu hasta grubunda, hastanın açık veya diğer yöntemleri istemediği durumlarda, atnalı böbrek, ektopik veya rotasyone böbreklerdeki büyük ve kompleks taşlarda açık cerrahi yerine laparoskopik yöntem uygulanabilir.

VIII. H. Ekstrakorporeal Şok Dalga Litotripsi (ESWL)

ESWL insan vücudu dışındaki bir kaynaktan elde edilen ses dalgalarının şok dalgaları haline dönüşmesiyle, bu şok dalgalarının taşa odaklanarak taşların parçalanmasıyla sonuçlanan tedavi şeklidir. Alman Teknoloji Bakanlığı'nın 1974 yılında girişimi ve Dornier firmasının destekleriyle 1980 yılında HM-1 (Human Model-1) cihazı ortaya çıkmış ve 20 Şubat 1980 tarihinde ilk kez bir hastanın taşı kırılarak tedavi edilmiştir. Chaussy ve Schmidt'in klinik çalışmaları sonucunda cihaz geliştirilmiş su tankı içerisinde taş tedavisi yapabilen Dornier HM3 ile %27-90 arasında taşsızlık oranları elde edilmiştir. Birçok böbrek (pelvis yerleşimli taşlarda en yüksek başarı) ve üreter taşında ilk tedavi seçeneği olmakla beraber ESWL'nin sınırlarını iyi bilmek gereklidir [108]. Boyu 100 cm'den kısa çocuklar, şişman hastalar, multiple taşlar, 2 cm'den büyük sistin taşları, alt kaliks yerleşimli taşlarda, atnalı böbrek, medüller sünger böbrekteki taşlarda, divertiküllerdeki taşlarda başarı oranı oldukça düşük saptanmıştır. Buna karşılık 2 cm.den küçük taşlar, proksimal üreter taşları, pelvis yerleşimli taşlar, kalsiyum oksalat dihidrat taşları ve ürik asit taşları ile yüksek başarı sağlanmıştır. %13 hastada multiple ESWL seanslarına ihtiyaç duyulmaktadır [109]. ESWL ile %75 oranında taşsızlık oranı elde edilir. ESWL sonrası klinik önemi olmayan rezidüel fragman %20 oranında saplanırken, hastaların % 5'inde kalan fragmanlarına cerrahi müdahale edilmesi gerekmektedir. Çocuklarda böbrek taşlarında ESWL ile %91,8 taşsızlık oranı elde

edilmiştir. Uzun dönemde böbrek morfolojisi ve fonksiyonu üzerine yan etkisi yoktur. Gebelik ve tedavi edilemeyen koagulopatide ESWL mutlak kontrendikedir. Aktif tüberküloz, tedavi edilmemiş üriner sistem infeksiyonu ve üriner sistemde darlık olması rölatif kontraendikasyonlardır. Komplikasyon oranı düşüktür. ESWL sırasında enerjinin kademeli şekilde artırılması subkapsüler perinefrik hematoma görülme oranını %4,4'den %0,45'e kadar düşürmektedir [110]. Diğer komplikasyonlar, ciltte peteşi ve ekimoz, aritmi, pankreatit, diabetes mellitus, hipertansiyon, ateş, kolik, hematuri ve tekrar hastaneye yatma gereğidir. Taş boyutu, lokalizasyonu, ESWL öncesi DJ stent kullanılması ve daha önce renal cerrahi geçirmiş olması, taş yolu (Steinstrasse % 5 – 11 oranında görülür) oluşumu için prediktif faktörlerdir [111]. ESWL'de en uygun tedaviyi belirlemek için taş boyutu, taş lokalizasyonu, üriner sistem anatomisi, doktorun deneyimi, taş kompozisyonu, imkanlar-ekipman, semptomların süresi ve hastanın tercihi gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır [109].

IX. NEUTROPHIL GELATINASE ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL)

Son yıllarda akut gelişen böbrek hastalığının (ABH) saptanmasında kullanılan belirteçlerin belki en umut vereni NGAL'dir [112]. Lipokalin 2 olarak da bilinmekte olup lipokalin süper ailesine dahildir [113]. 25 kD ağırlığında bir proteindir [114]. İlk olarak SV-40 ile infekte primer fare böbrek hücrelerinde 24p3 lokalizasyonunda tespit edilmiş [115], daha sonra insandaki homolog proteinli nötrofillerin özgül granüllerinde de bulunmuştur [114, 116]. NGAL, nötrofillerden köken alır. Böbreğin toplayıcı kanallarından ve Henle'nin çıkan kolunun kalın bölümünden idrara salgılanır [117, 118]. NGAL, matriks metalloproteinaz 9(MMP-9) aktivitesinin modülatörü olup, vasküler remodelizasyon ve aterosklerotik plak instabilitesinde önemli rol oynar [119]. MMP-9 kompleksi ve NGAL yüksek moleküler ağırlıklı metalloproteinaz gibi tanımlanmıştır [115]. Yapılan çalışmalarda NGAL'ın bir akut

faz proteini olduğu gösterilmiştir [120, 121]. Epitel hasarlanmalarında NGAL ekspresyonu belirgin şekilde indüklenir. NGAL konsantrasyonları akut bakteriyel infeksiyon, astım ya da KOAH'lı hastaların tükürüğünde ya da amfizematöz akciğerlerin bronşial sekresyonunda yüksek olarak bulunmuştur [122, 123]. Böbrek, akciğer, mide ve kolon gibi birkaç organdan çok düşük miktarlarda salgılanır. NGAL çeşitli patolojik durumlarda renal tübüler hücrelerden, hepatositlerden ve immün hücrelerden eksprese ve sekrete edilir. Bakteriostatik etkileri vardır [118]. Bir inflamasyon modülatörüdür çünkü kemotaktik peptid fMLP(N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-phenylalanine)'ye bağlanır [124, 125]. Transkripsiyon faktörü, NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) vasküler inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynar [126, 127]. İnflamasyon alanlarındaki bakteriyel ürünleri çöpçülere sunar [128]. Makrofaj ve epitelyal hücrelerden NGAL ekspresyonunun regülasyonuna son zamanlarda NFκB aktivasyonu da dahil edilmiştir [129, 130]. NGAL makrofajların demir ile kompleks oluşturmasına yardım ederek konak savunmasında kritik rol oynar [131-133]. Nefronun bazı bölümlerinde NGAL demir ile kompleks oluşturur ve endositoza uğrar [134, 135]. Flo ve ark. NGAL'ın bakterilerden üretilen formilpeptidlere, lipopolisakkaritlere ve katekolat tip ferik sideroforlar içeren küçük lipofilik substantlara bağlanabildiğini göstermişlerdir [131]. Bu özelliğinden dolayı doğal immun sistemin efektör moleküllerinden biri gibi görev yapabilir. Gwira ve ark. ise NGAL'in hücre homeostazında da önemli bir modülatör olduğunu bildirmişlerdir [136]. Lipokalin ailesinin bir üyesi olan NGAL idrarla kolayca atılır ve saptanır. Çünkü küçük moleküler büyüklükte olup parçalanmaya dirençlidir. NGAL tübüler hasar sonrası matür böbrekte saptanan, re-epitelizasyon esnasında düzenleyici rol oynayan ve nefrogenezin bazı evrelerinde demir taşıyan bir protein olup [137], muhtemelen hasarlanmış tübüllerini onarmada da rol oynar [138]. NGAL; nefrotoksik ve

iskemik hasarlardan sonra insan böbrek kortikal tübülleri ve idrarda birikir [134]. Bu sayede NGAL akut renal hasar için erken duyarlı ve non-invazif bir belirteç özelliği kazanır [137].

IX. A. Akut Böbrek Hasarında NGAL' in Yeri

ABH (Akut böbrek hasarı); akut böbrek yetmezliğine (ABY) neden olabilen klinik olarak önemli ve çok ciddi bir problemdir [139, 140]. ABY hastanede yatan hastalarda %5, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda ise %30-50 oranında görülen ve giderek artan bir sağlık problemidir [141, 142]. ABY tanı ve takibinde kullanılan kreatinin, akut böbrek işlevlerindeki değişiklikleri göstermede yeterli değildir, bunun sebebi ise yeterince hızlı yükselmemesidir [143]. Serum kreatinin düzeyi, böbrek işlevinin %50'si kayboluncaya kadar değişmeyebilir. Literatürde mevcut böbrek rezervi, kreatinin tübüler sekresyonunda artış ve düşük oranlarda glomerüler filtrasyon sebebi ile serum kreatininde hiçbir değişiklik olmadan da ciddi böbrek hastalığı bulunabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur [142, 144-146]. GFR düşük olduğu zaman kreatinin böbrek işlevini yanlış olarak gösterebilir [147]. Serum kreatinin seviyeleri; cinsiyet, yaş, mevcut kas kitlesi, kas metabolizması ve hidrasyon durumu ile çok değişkenlik gösterir. ABH'nın erken tanısı için fraksiyone sodyum ekskresyonu idrarda yüksek molekül ağırlıklı proteinler, tübüler protein ya da enzimler ile ilgili araştırmalar yapılmış fakat yeterli düzeyde duyarlılığa sahip olmadıkları tespit edilmiştir. [148-150]. ABY, serum kreatinin seviyesinin yükselmesinden önce uygun tedavi yaklaşımı ile önlenabilir [151, 152]. Bu sebeple erken tanı koyabilmek hayati derecede önemlidir. ABY'nin erken tanısı için yeni bir belirteç bulunması Amerikan Nefroloji Derneği'nin birincil önceliği olarak belirlenmiştir [153]. Bu amaçla son yıllarda ABH'nın erken dönemde saptanmasına yönelik çok sayıda çalışma yapılmakta ve yeni bir belirteç aranmaktadır. Yapılan çalışmalarda kullanılan belirteçlerin belki en umut vereni ise NGAL'dir. NGAL böbrek hasarının erken bir belirteci olup böbreğin iskemik ya da nefrotoksik hasarı sonucu kan ve idrarda çok erken ve

oldukça güvenilir şekilde saptanabilmektedir [112, 117, 134, 154, 155]. NGAL; kronik böbrek hastalığı stabil ise artış göstermemekte, dehidratasyon ya da diüretiklerden etkilenmemektedir [131, 156]. Bunun yanında kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalardaki akut hasarlarda ise yükselir. İdrar ve serum NGAL düzeyleri kreatinin seviyeleri ile çok yakından ilişkili olup yapılan böbrek biyopsilerinde kortikal tübüllerin %50'sinde NGAL'in yoğun bir şekilde biriktiği gösterilmiştir [134, 147]. Yapılan çalışmalarda yoğun bakım ünitesinde ABY tanısı ile yatan hastaların serum ve idrar NGAL düzeylerinin kontrol grubuna göre 100 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Nickolas ve ark., NGAL'in acil servislerde ABY'nin erken tanısı için mükemmel bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir [157]. Makris ve ark. ise, idrar NGAL'in multi-travmalı hastalarda ABY'ni erken öngörmede 1. günden itibaren kullanılabileceğini bildirmişlerdir [158]. NGAL; kardiyak cerrahi sonrası ABY erken tanısında önemli bir belirteç olup yetişkin ve çocuklarda plazma NGAL seviyeleri ABY'nin süresi, ciddiyeti, mekanik ventilasyon süresi ve mortalite ile doğrudan ilişkili bulunmuştur [121, 159-161]. Kardiak cerrahi sonrası ABH gelişen yetişkinlerde idrar NGAL seviyeleri cerrahiden 1-3 saat sonra anlamlı olarak artmaktadır [159]. NGAL; en belirgin şekilde yükselmesini kontrasta bağlı ABH'da yapmaktadır. [162, 163]. Kontrast madde kullanımı sonrası ABH'nın öngörülmesinde idrar ve serum NGAL'i kullanılabilir [163, 164]. NGAL böbrek nakli sonrası ABH'nın değerlendirilmesinde de kullanılabilmekte olup vasküler anastomoz sonrası 1. saatte alınan biyopsilerde, geç greft işlevi ve diyaliz ihtiyacı hakkında mükemmel öngörü sağladığı bildirilmiştir [137, 162]. Literatürde serum ve idrar NGAL'i için farklı cutoff değerleri kullanıldığı görülmektedir. Makris ve ark. idrar NGAL > 25 ng/ml. iken ABH'nı öngörmede duyarlılığını %91, özgüllüğünü %95 olarak rapor etmişlerdir [158]. Bangert ve ark. çalışmasındaki bilgilere göre 5,3 ng/mL (0,7-9,6 ng/mL) referans değer olarak belirtilmiş [165]. Bolignano ve ark. bir çalışmasında sağlıklı kontrol grubunun üriner NGAL

seviyelerini ortalama 6,6 (2,1-9,6) ng/ml olarak ortaya koymuşlardır(p<0,0001) [166]. Haase ve ark ise 2538 hastayı kapsayan bir metaanalizde akut böbrek hasarını öngörmeye uygun NGAL değerlerinin 100-270 ng/ml olduğunu ve özellikle yetişkinlerde çocuklara (100 -135 ng./ml) göre daha yüksek cut-off değerlerinin (170 ng./ml) kullanılması gerektiğini vurgulamışlardır. [167]. NGAL'in özellikle intrinsik böbrek hasarında daha belirgin arttığını destekleyen birtakım çalışmalar yapılmıştır. Nickolas ve ark. 2008 yılındaki bir çalışmalarında, 635 hastanın değerlendirilmesinde, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda ortalama olarak 16 ng/ml değerinde olan NGAL seviyesinin, intrinsik ABY gelişen hastalarda ortalama 416 ng/ml seviyesine yükseldiğini tespit etmişlerdir [168]. Yine Nickolas ve ark. 2012 yılındaki bir çalışmalarında, acil ünitelerinde akut böbrek hasarı ile tetkik edilen hastalarda, NGAL'in 104 mg/ml sınır değeriyle, daha yüksek sensitivite ve spesifite ile diğer belirteçlere kıyasla daha başarılı olduğu öne sürülmüştür [169]. Shemin ve ark. ise çalışmalarında 150 ng/ml.'nin üzerindeki NGAL değerlerinin akut böbrek hasarı ile uyumlu olduğunu öne sürmüşlerdir [170]. Son dönemde yapılan bir metaanalizde serum kreatinin ile karşılaştırıldığında hem idrar hem de serum NGAL'in benzer performans göstermekte olduğu ve ikisinin de güvenilir belirteçler olduğu sonucuna ulaşılmıştır [167]. ABH'nı göstermede serum/plazma NGAL'in idrar NGAL'den daha üstün olduğunu rapor eden yayınlar mevcut olduğu gibi [121, 161, 171-173], idrar NGAL'in daha üstün olduğunu gösteren yayınlar da vardır. [121, 158, 163, 171, 174, 175]. Bazı araştırmacılar ise idrar ya da serum/plazma NGAL'i arasında fark olmadığını bildirmişlerdir [121, 160, 161, 173]. Literatürde NGAL düzeyini etkileyebilecek ya da yanlış pozitif sonuçların alınabileceği klinik durumlar da araştırılmıştır. Mishra ve ark. biyopsi örneklerinde NGAL boyamanın; ACE inhibitörleri, cisplatin, sefalosporin ya da bifosfonat tedavisi alanlarda yanlış pozitif sonuçlar verebileceğini rapor etmişlerdir [137]. Yılmaz ve ark. ise idrar NGAL düzeylerinin çeşitli faktörler

tarafından değiştirilebileceğini bildirmişlerdir [176]. Bu faktörler hipertansiyon, kronik kalp hastalığı, inflamatuvar durumlar, sistemik enfeksiyonlar, hipoksi, anemi, ve malignitedir [177, 178]. Literatürde ESWL sonrası NGAL düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada; 98 taş hastası 2 gruba ayrılarak, 60 ve 120 şok/dk olmak üzere ESWL uygulanmış olup ESWL sonrası olası böbrek hasarı tespiti için ESWL öncesi ve sonrasında 2., 7. gün ve 4. hafta idrarda interlökin-18 (IL-18), NGAL ve NAG bakılmıştır. IL-18 düzeyinde artış saptanırken, NGAL ve NAG'da farklılık saptanmamıştır [179]. Farklı sistemlerin patolojilerinde ve diğer bazı hastalıklarda da NGAL seviyeleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Örneğin; NGAL'in semptomatik kardiyovasküler hastalarda arttığı ve aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [180, 181]. Serum ve idrar NGAL düzeyleri otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında yüksek bulunmuş olup NGAL seviyesi hastalığın ciddiyeti ile koreledir [182]. NGAL ve idrardaki diğer yüksek molekül ağırlıklı MMP'ler metastatik kanserlerin bağımsız birer belirteci olarak gösterilmiştir [183]. İdrar NGAL düzeyleri lupus nefriti için erken bir belirteç iken [184], serum ve idrar NGAL düzeyleri Ig A nefropatisi için erken belirteçtir [185].

X. KIM-1 (Kidney injury molecule)

Hayvan modellerinde iskemik veya nefrotoksik böbrek hasarı tablosunda diferansiye proksimal tübül hücrelerinden salgılanan bir transmembran proteindir. Proteinin yapısı adhezyon molekülü özellikleri taşımaktadır [186]. İdrarda kolayca tespit edilir. T-hücre immunglobulin musin (TIM) ve Hepatit A virüs sellüler reseptör-1 (HAVCR-1) olarak da adlandırılmaktadır. KIM-1; post-iskemik hasarlı böbreklerde, epitelyal hücelere, ölü hüceleri tanıma ve fagosite etme yeteneği verir. Buna ek olarak tübül lümeninin obstrükte olmasına katkıda bulunur. KIM-1; epitelyal hüceleri, fagositlere dönüştürebilme ve takiben

lizozomlara sunabilme özelliğiyle non-myeloid bir fosfotidilserin reseptörüdür [187]. İskemik akut böbrek hasarı, kronik böbrek hasarında, kontrastın indüklediği akut böbrek hasarında üriner KIM-1 artışı olmaktadır [188, 189]. KIM-1 değeri üriner sistem infeksiyonlarından etkilenmez. Akut böbrek hasarı gelişmiş olgularda (öncelikle iskemik), böbrek biyopsisinde proksimal tübüllerde belirgin derecede indüklendiği gösterilmiştir. [189]. Üriner KIM-1 artışı, özellikle kardiyopulmoner by-pass sonrasında, ilk zarardan 12-24 saat sonradır [190]. Diğer biyolojik belirteçlerle birlikte NGAL ve KIM-1'in akut böbrek hasarı tanısına ek katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Ayrı olarak clear hücre tipi böbrek hücreli karsinomlarda da (RCC) yüksek seviyelerde tespit edilmektedir [191]. KIM-1'in çok daha düşük seviyelerde lenfositlerde de ve sisplatine bağlı hasara cevap olarak kohleada salındığı belirtilmektedir [192]. Liangos ve ark. 201 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada KIM-1 ve N-acetylglucosaminidase (NAG) yüksekliğinin ölüm ve diyaliz ihtiyacı ile korele olduğunu ortaya koymuşlardır [193]. Van Timmeren ve ark. 102 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada çeşitli böbrek hastalıkları dolayısıyla böbrek biyopsisi yapılan hastalarda dediferansiye proksimal tübül hücrelerinde KIM-1 birikimini tübülo-interstisiyel fibrozis ve inflamasyon ile ilişkilendirmişlerdir [194]. Van Timmeren ve ark. başka bir çalışmada böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda bir süre sonra gelişebilen graft kaybının, KIM-1 yükselmesiyle paralel seyrettiği görülmüştür [195]. Yapılan bir çalışmada kardiyopulmoner bypass uygulanan 103 hastanın % 31'inde ABY gelişmiştir. (serum kreatinin seviyesinde 0,3 mg/mL'lik artış ile tanımlanmıştır) Bu hastalarda idrar KIM-1 düzeyi cerrahiden 2 saat sonra %40, 24 saat sonra ise %100 artış göstermiştir. Daha küçük bir grupla yapılan olgu-kontrol çalışmasında ise kardiyak cerrahi geçirmiş 40 çocuk incelenmiş, bunların 20'sinde ABY (serum kreatinin seviyesindeki % 50'lik artışla tanımlanmıştır) gelişimi gözlenmiştir. Bu hastalarda idrar KIM-1 düzeyinde artış görülmüştür [196, 197].

Özet olarak KIM-1, renal epitelyal hücreler üzerinde, normal proksimal tübül hücrelerini fagositlere çeviren bir çöpçü reseptörüdür. Böbrek hücresi hasarı oluştuğunda belirgin şekilde yükselir. BUN ve kreatinine göre çok daha hassas olduğu ortaya konmuştur. Hatta FDA ve EMEA, KIM-1'i böbrek hasarının bir ölçütü olarak kabul etmiş ve böbrek hasar markerları ile ilgili listeye eklemiştir [198]. Sağlıklı kontrollerin idrar KİM-1 konsantrasyonu ise 0-1 ng/ml aralığındadır. Daha net olarak, Chaturvedi ve ark. bir çalışmasındaki değerlendirmede 60-837 pg/ml aralığında bulunmuştur [199].

XI. Kreatinin ve Akut böbrek hasarı tanımı

Böbreğin akut hasarının tanımı ise belirli kriterlere göre yapıldı. Kreatinin seviyesinin bazal değerine göre 1,5 kat ve daha fazla yükselişi, ya da $\geq 0,3$ mg/dl artışı, idrar miktarında ise kilo başına 0,5 ml.'den daha az idrarın 6-12 saat boyunca geliştiği akut böbrek yetmezliği olarak tanımlandı. Bu bulgular; RIFLE, AKIN ve KDIGO kriterleri baz alınarak ortaya konuldu [200].

Tablo 1: Akut Böbrek Hasarında RIFLE (2004) sınıflandırması

Sınıf	GFR veya kreatinin kriterleri	İdrar çıkışı kriterleri
R – Risk (Risk)	Kreatinin artışı X 1.5 ya da GFR azalması > %25	<0.5 ml/kg/saat X 6 saat
I – Injury (Hasar)	Kreatinin artışı X 2 ya da GFR azalması >%50	<0.5 ml/kg/saat X 12 saat
F – Failure (Yetersizlik)	Kreatinin artışı X 3 ya da GFR azalması >%75, ya da kreatinin artışı >4 mg/dl (akut artış >0.5 mg)	<0.3 ml/kg/saat X 24 saat (oligüri) ya da anüri X 12 saat
L – Loss (Kayıp)	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı (>4 hafta)	
E – ESRD (Son dönem böbrek yetersizliği)	Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)	

Tablo 2: Akut Böbrek Hasarında AKIN (2007) sınıflandırması

Evre	Serum kreatinin kriterleri	İdrar çıkış kriterleri
1	Kreatinin artışı X 1.5-2 ya da >0.3 mg/dl (48 saat içerisinde)	<0.5 ml/kg/saat X 6 saat
2	Kreatinin artışı X 2-3	<0.5 ml/kg/saat X 12 saat
3	Kreatinin artışı X 3 ya da >4mg/dl (akut artış >0.5 mg/dl) ya da RRT	<0.3 ml/kg/saat X 24 saat ya da anüri X 12 saat

Tablo 3: Akut Böbrek Hasarında KDIGO(2012) sınıflandırması

Evre	Serum kreatinin düzeyi	İdrar miktarı
1	Bazal değerden 1.5-1.9 kat ya da ≥ 0.3 mg/dl artış	6-12 saattir <0.5 ml/kg/saat
2	Bazal değerden 2.0-2.9 kat artış	≥ 12 saattir <0.5 ml/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış ya da serum kreatininin >4.0 mg/dl ya da RRT başlanması ya da <18 yaş hastalarda eGFR'de <35 ml/dk/1.73 m ² azalma	≥ 24 saattir <0.3 ml/kg/saat ya da ≥ 12 saattir anüri

XII. MATERYAL VE METHOD

XII. A. Hasta ve Kontrol Gruplarının Seçimi

Çalışmaya, Yeditepe Üniversitesi Etik Kurulu'nun 17 Aralık 2013 tarih ve 375 sayılı izni ile başlandı. Ocak 2014-Nisan 2014 döneminde Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne renal kolik şikayeti ile başvuran 48 hasta değerlendirildi. Yapılan fizik muayene ve tetkikler (laboratuar ve radyolojik) sonucunda böbrek taşı tanısı konularak endoskopik cerrahi (fleksible üreterorenoskopik lazer litotripsi)

tedavisi uygulanması planlanan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara yapılacak tedavinin planı ve olası komplikasyonlar anlatılarak, ilgili bilgilendirici açıklamalar içeren “aydınlatılmış onam formu” imzalatıldı.

XII. B. Çalışmadan dışlama kriterleri

- Ciddi böbrek yetmezliği olanlar
- Kronik böbrek hastalığı varlığı
- Çalışmaya katılmayı istemeyenler
- Yakın zamanda endoürolojik işlem geçirmiş hastalar
- Akut pyelonefrit başta olmak üzere laboratuvar değerlerini değiştirme ihtimali olan infeksiyon varlığı
- Değerlendirme öncesindeki 1 hafta içerisinde nefrotoksik olduğu bilinen ilaç (NSAİD, kontrast madde, aminoglikozid, siklosporin ve steroid gibi) kullanan olgular
- Endoskopik taş kırma işleminin herhangi bir nedenle tamamlanamadığı, işlem sonrasında girişim gerektiren taş caddesi, ciddi üreter tıkanıklığı veya sepsis gelişen olgular çalışma dışı bırakıldı.

XII. C. Klinik değerlendirme ve Cerrahi Prosedür

Çalışmaya alınan 30 hastanın tamamının kimlik bilgileri, özgeçmişi (kronik böbrek hastalığı, pıhtılaşma bozukluğu, bilinen malignite varlığı), kullandığı ilaçlar sorgulandı ve genel sistemik muayenesi yapılarak prospektif olarak kayıt edildi. Hastaların tümüne anestezi için gerek görülen preoperatif tetkikler (kan sayımı, protrombin zamanı, aktive parsiyel

tromboplastin zamanı) yapıldı. Ek olarak serum kreatinin, tam idrar ve idrar kültürü tetkikleri yapıldı. İdrar kültüründe üreme olan hastalara antibiyotik tedavisi başlandı ve tedavileri, kültür sonuçları negatif oluncaya dek ertelendi. Hastaların taş lokasyonları bilgisayarlı tomografi bulgularına göre değerlendirilmiş olup, 12 hastada pelvis taşı, 4 hastada pelvis ve orta kaliks taşı, 3 hastada pelvis ve alt kaliks taşı, 11 hastada ise tek alt kaliks taşı tespit edilmiştir. Cerrahi operasyondan yarım saat önce tüm hastalara 3. kuşak sefalosporin (seftriakson) intravenöz olarak uygulandı.

Genel anestezi altında, hastalar floro-endoskopik ameliyat masasında litotomi pozisyonuna alındı. Fleksible üreterorenoskopi işleminde kullanılan cihaz 7,5 Fr fleksible üreterorenoskoptur. (Karl Storz, FLEX-X2, Tuttlingen, Germany) Fleksible üreterorenoskopi işlemi öncesinde tüm hastalara, gerek ureter dilatasyonu, gerek üreterin direkt görüş altında değerlendirilmesi amacıyla ve bu esnada sisteme hidrofilik guide (rehber) tel yerleştirilmesi amacıyla semi-rijid üreteroskopi işlemi uygulandı. Böbrek pelvisine 0.038-inch boyutlu rehber tel ilerletildikten sonra, (9.5/11.5 veya 12/14 Fr) ölçüsünde üreteral access sheath skopi altında üretere ilerletildi. Taşların fragmentasyon işlemi holmium YAG lazer ile yapıldı. (Lisa; Sphinx 30 W, Katlenburg University, Germany) Lazer fiberi ölçüsü 272µ idi. Lazer litotripsi işlemi başlangıcında uygulanan güç 1.5 Joule/11 Hertz düzeyinde olup, taş hacmi küçülerek 10 mm.'nin altına düşünce, lazer enerjisinin yaratacağı pnömotik etki ve fragmanların diğer kalikslere migrasyonunu engellemek amacıyla 1.0 J/12 H düzeyine değiştirilmiştir. İşlemin sonunda alınabilen rezidüel fragmanlar nitinol basket kataterle dışarı alındı. Her hastaya litotripsi işlemi takiben DJ stent yerleştirildi. Hastaların DJ stentleri postoperatif 1. ayda çıkartılmıştır. Postoperatif takiplerde yapılan görüntüleme 3 mm. boyutun altında olan rezidüel fragmanlar, klinik olarak önemsiz kabul edildi [201]. Postoperatif komplikasyonlar Clavien sınıflaması ile değerlendirildi (Tablo 4).

Tablo 1: Clavien-Dindo sistemi

Derece 1	Farmakolojik tedaviye veya cerrahi, endoskopik ve radyolojik müdahale gerektirmeyen normal postoperatif dönemdeki değişiklikler. İzin verilen tıbbi ilaçlar antiemetikler, antipiretikler, analjezikler, diüretikler, elektrolitler ve fizyoterapi. Bu derece aynı zamanda yatakta açılan yara enfeksiyonlarını da kapsıyor
Derece 2	Derece 1de kullanılan medikal ilaçlar haricinde kullanılmayı gerektiren durumlar (kan transfüzyonları,TPN,antihipertansifler,vs...)
Derece 3	Cerrahi,endoskopik veya radyolojik müdahale gerektiren durumlar
A	Genel anestezi gerektirmeyen müdahaleler
B	Genel anestezi altındaki müdahaleler
Derece 4	Hayatı tehdit eden komplikasyonlar (Örn:yoğun bakım gerektiren SSS komplikasyonları)
A	Tek organ işlev kaybı (Dializ)
B	Çoklu organ işlev kaybı
Derece 5	Hastanın Ölümü
'd'	Hasta eğer taburcu edildiği sırada komplikasyondan sıkıntıdaysa derecenin yanına 'd' ekleniyor

RİRC tedavisinden hemen önce 1 ve erken post-op dönemde (1. saat) 1 kez, post-op 10. saatte 1 kez ve post-op 7. günde bir kez olmak üzere toplam 4 kez hastaların serum kreatinin değerleri çalışıldı ve aynı zamanlarda idrar örnekleri alındı. Alınan idrar örnekleri – 80° C’de saklandı. Hastalarda post-op dönemde, daha önceden belirtilen zamanlarda alınan idrar örneklerinde NGAL ve KIM-1 düzeyleri çalışıldı ve tübüler hasar değerlendirildi. Çalışma gününde idrar örnekleri oda ısısında çözüldükten sonra idrar NGAL ve KIM-1 düzeyleri değerlendirildi.

XII. D. Biyokimyasal Testlerin Ölçümleri

Serum kreatinin ölçümleri; Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı’ndaki reaktifler ile Roche’un Cobas Integra 4000 otoanalizöründe

(© 2007 F. Hoffmann-La Roche Ltd, Corporate Communications, 4070 Basel, Switzerland)
yapıldı.

Diğer Kullanılan Cihazlar:

- Tam kan sayımı cihazı: Roche Susmex XT 2000 (1-5-1,Wakinohama-kaigandori, Chuo-ku, Kobe, Hyogo 651-0073, Japan)
- Pt (Protrombin zamanı) – aPTT (Aktive parsiyel tromboplastin zamanı) ölçüm cihazı: STA Compact Albio (ALBİO Kimyevi maddeler, İnönü Mahallesi, Kayışdağı Caddesi, Kurtoğlu Sokak. Arslan İş Merkezi, No:13, Kayışdağı – Kadıköy, 34754 /İstanbul)
- Tam idrar tahlili: Combi Scan 500 (POLİMED, 1399 Sokak, No:9, Namık Bey Apt. Daire:2, Alsancak/İzmir)
- Santrifüj Cihazı: Hettrich Eba 20 (DJB Labcare Ltd, 20 Howard Way, Interchange Business Park, Newport Pagnell, Buckinghamshire, England. MK16 9QS).
- Derin dondurucu: Sanyo Biomedical Freezer (SANYO, 1300 Michael Drive, Suite A, Wood Dale, IL 60191, USA)

XI. E. NGAL ve KİM-1 Tayini

İdrar NGAL ve KİM-1 düzeyleri, enzim immünassay (ELISA) yöntemi ile hazır ticari kit kullanılarak ölçüldü (Boster Immunoleader Human NGAL Elisa Kit, KİM-1 Elisa Kit, 3942 B Valley Ave. Pleasanton, CA, 94566 San Jose, USA). NGAL için uygun cut-off değeri 150 ng/ml, KİM-1 için ise 1 ng/ml olarak kabul edildi. Referans aralıkları; serum kreatinin ölçümü için 0,7-1,2 mg/dL olarak kabul edildi.

XII. F. Bulgular

Hastaların karakteristik özellikleri Tablo 6’da özetlenmiştir. Çalışmaya katılan toplam 30 hastanın ortalama yaşları $39\pm 14,4$ olarak saptanmıştır. Erkek/kadın oranı 3/2 idi. Hastaların preoperatif dönemde ortalama kreatinin değeri $0,94\pm 0,02$ ’dir. Hastaların ortalama taş boyutları $168\pm 72,5$ mm² (132–702 mm²) olarak hesaplanmıştır. 29 hastanın taşlarına RİRC işlemi uygulanmıştır. Bir hastaya alt kaliks açısının uygun olmaması sebebiyle sınırlı müdahale yapılmış, taş tam olarak fragmente edilememiştir. Bu hastaya daha sonra ESWL yapılmış ve fragmente olan taşın ESWL sonrası 1. ay takipte spontan düştüğü tespit edilmiştir. Ortalama operasyon süresi 44 ± 17 dakikadır. Ortalama skopi süresi ise 37 ± 12 saniye olarak kaydedilmiştir. Hastalarda herhangi bir ciddi komplikasyon (Clavien IV-V) görülmemiştir. Post-op 1. saatte VAS skoruna göre 10 hastanın ağrısı 3 düzeyinde, 19 hastanın ağrısı 4 düzeyinde, bir hastanın ağrısı ise 8 düzeyinde olmuştur. Ağrısı VAS = 8 olan hastaya NSAİD+opiooid uygulaması yapılmıştır. Diğer hastalar parasetamol ve antiemetik dışında medikal tedaviye ihtiyaç duymamışlardır. Bu bahsedilen hastaların tamamı Clavien Sınıflandırmasına göre I olarak sınıflandırılmıştır. Bir hastaya postoperatif 4. saatte glob tablosu olduğu için 16 F foley katater takılmıştır. (Clavien III) Tüm hastalara DJ stent yerleştirilmiştir. Dokuz hasta aynı gün taburcu edilmiştir. Yirmi hasta postoperatif 1. günde, bir hasta ise postoperatif 2. günde taburcu edilmiştir. DJ stentler postoperatif 1. ayda alınmıştır. Hastalara operasyondan iki ay sonra kontrol bilgisayarlı tomografi yapılmıştır, 3 hastada 3 mm. boyutunda rezidü taş fragmanı saptanmıştır. Semptom ve şikayeti olmayan hastalara müdahale edilmemiştir. Bu 3 hastada 6. ay kontrolde rezidü taşlar görülmemiştir.

Tablo 2: Hasta komplikasyon oranları (Clavien)

Clavien Sınıflandırması	I	II	III	IV	V
Hasta Sayısı	29	0	1	0	0

Tablo 6: Çalışmadan ortalama veriler ve sonuçlar

Parametreler:	Sonuçlar:
Ortalama yaş (yıl)	39±14,4
Erkek/kadın oranı	3/2
Ortalama taş boyutları (mm ²)	168 ±72,5 mm ²
Ortalama operasyon süresi (dk)	44±17 dk
Ortalama skopi süresi (sn)	37±12 sn
Hastanede kalış süresi (gün)	0/1/2 gün [9 hasta/20 hasta/1 hasta]
DJ stent çekilme süresi (ay)	Bir ay
Preoperatif ortalama kreatinin değeri (mg/dl)	0,94±0,02 mg/dl
Postoperatif 1. saat ortalama kreatinin değeri (mg/dl)	1,058±0,03 mg/dl
Preoperatif ortalama NGAL değeri (ng/ml)	7,77±1,8 ng/ml
Postoperatif 1. saat ortalama NGAL değeri (ng/ml)	21,19±2,4 ng/ml
Preoperatif ortalama KİM-1 değeri (ng/ml)	0,691±0,01 ng/ml
Postoperatif 1. saat ortalama KİM-1 değeri (ng/ml)	0,791±0,02 ng/ml
Postoperatif Clavien I-II komplikasyon görülen hasta sayısı	29
Postoperatif Clavien III-IV-V komplikasyon görülen hasta sayısı	1

Kreatinin değeri 5 hastada 1,20 mg/dl'nin üzerine çıkmış olup, sadece birinde postoperatif 1. saatte 1,49 mg/dl. değeri görülmüş ancak 8 saat içinde normal seviyeye

gerilemiştir. Bu hastada postoperatif 1. saatte kreatinindeki yükselmenin oranı %28,45 olmuştur ve KDIGO kriterlerinde evre I'i karşılamamaktadır. Bir diğer hastada kreatinin değeri preoperatif 0,81 mg/dl.'den postoperatif 1. saatte alınan kan örneğinde 1,31 mg/dl. olarak raporlanmıştır ve artış oranı %61 olup KDIGO I'i karşılamaktadır. Ancak halen bu rakam, normal kreatinin değerine çok yakın olup, hastanın idrar miktarında da bu süreçte RIFLE, AKIN ya da KDIGO kriterlerine uygun bir azalma görülmemiştir. Dolayısıyla bu hastada da KDIGO kriterlerine göre anlamlı akut böbrek hasarı yoktur. Tüm alınan örneklerde, serum kreatinin değerinin en çok yükseldiği alan postoperatif 1. saat olarak kaydedildi ve ortalaması $1,058 \pm 0,03$ mg/dl olmuştur. Kreatinin değeri postoperatif 1. saatte normale göre %61 artış gösteren hasta dışındaki hiçbir hastada KDIGO kriterlerini karşılayan kreatinin yükselmeleri görülmemiştir ve yine aynı şekilde hiçbir hastada KDIGO kriterlerini karşılayan şekilde idrar miktarında azalma görülmemiştir. Aynı hastaların NGAL seviyelerinde ise yükselmeler olmuştur. 4 hastada NGAL değeri 50 ng/ml.'nin üzerine çıkmış olup, Haase ve ark. çalışmasında [167] öngörülen 150 ng/ml. değerini sınır referans kabul edersek, serum kreatinini 1,49 mg/dl'ye yükselen bir hastada böbrek hasarı açısından klinik olarak anlamlı NGAL yükselmesi (155,8 ng/ml) olduğunu söyleyebiliriz. Ancak bu NGAL değerinin de 1. haftanın sonunda yapılan ölçümde normal değerlere gerilediği görülmüştür. Oransal olarak en yüksek artış bir hastada preop 4,8 ng/ml.'den postop 1. saatte 79,9 ng/ml'ye olan artıştır ve 16,6 kattır. Bu hastada da saatler içinde, bir sonraki (10. saat) ölçümde NGAL değerinde hızla düşme görülmüştür ve 1. haftadaki ölçümde NGAL preoperatif seviyesine gerilemiştir. Tüm NGAL değerlerini birlikte değerlendirdiğimizde, preoperatif ortalama NGAL değeri 7,77 ng/ml. ölçülmüş olup, postoperatif 1. saatte alınan örneklerde NGAL değerleri ortalaması 21,19 ng/ml.'dir. Ancak takip eden ölçümlerde NGAL değerlerinin yüksek seviyede sebat etmediği, postoperatif 10. saat ya da en geç 1. hafta ölçümünde normal

seviyelere gerilediği görülmektedir. KIM-1 değerlerinde de klinik olarak anlamlı olmayan yükselmeler görülmüştür. Preoperatif dönemde ortalama KİM-1 değerı 0,691±0,01 ng/ml, postoperatif 1. saatteki ölçümlerde ise 0,791±0,02 ng/ml olarak kaydedilmiştir. Postoperatif takip eden 3. ve 4. Ölçümlerde de KİM-1 değerlerinde klinik olarak anlamlı bir yükselme olmamıştır. KİM-1 değerleri postoperatif 1. saatte 1 ng/ml. seviyesinin üzerine çıkan 4 hastanın, postoperatif 10. saatte KİM-1 değerleri tekrar 1 ng/ml. seviyesinin altına gerilemiştir. Özellikle kreatinini 1,49 mg/dl. olan hastada KİM-1'de postoperatif 1. saatteki ölçümde 1,4 ng/ml. değerı saptanmıştı (Referans sınır değer kabul ettiğimiz 1 ng/ml.'nin üzerinde ve %79,5 artıştı), ancak postoperatif 10. saatte preoperatif değerlerine gerilemiştir. . Sonuç olarak, alıştımaya dahil edilen hastaların alınan idrar örneklerinde sırasıyla değerlendirilen NGAL ve KİM-1 düzeylerinde bazale göre istatistiksel olarak anlamlı artıştı saptanmamıştır (p=0,672 ve p=0,891). İlaveten kreatinin düzeylerinde de istatistiksel olarak anlamlı artıştı saptanmamıştır (p=0,72).

Tablo 7: Hastaların preoperatif ve postoperatif NGAL değerleri

Hasta	NGAL 1 (ng/ml)	NGAL 2 (ng/ml)	NGAL 3 (ng/ml)	NGAL 4 (ng/ml)
1	5,3	5,5	5,2	5,1
2	13,7	14,8	14	8,7
3	8,4	8,4	7,9	7,9
4	3,8	3,7	3,5	3,4
5	4,9	5,1	4,8	4,8
6	7,9	8	7,9	7,9
7	5,8	27,1	17	5,6
8	13,4	13,5	13,2	13,5
9	6	6	5,8	5,5
10	6,4	6,3	6,1	6,1
11	5,4	5,7	5,2	5,3
12	15,7	155,8	72,2	26,8
13	12,1	109,6	38,1	7,5
14	1,8	2,4	2,1	3,1
15	4,4	5,6	5,5	4,8
16	4,8	79,9	29,5	6,2
17	6,1	6,1	5,8	5,4
18	13,7	14,4	14,1	14,3
19	7,8	8,1	7,9	7,2
20	8,6	8,4	8,1	8,1
21	7,6	7,1	6,8	6,4
22	7,4	7,3	6,8	7,1
23	6,4	6,5	6,3	6,2
24	7,1	7,1	6,7	5,5
25	14,1	15,1	14,9	13,9
26	4,2	66,5	36,3	5,9
27	4,3	4,5	4,6	4,9
28	14,8	15,4	15,5	9,4
29	6,1	6,6	6,1	5,5
30	5,1	5,4	5,2	5,6

Tablo 8: Hastaların preoperatif ve postoperatif KİM-1 değerleri

Hasta	KİM-1 (1) (ng/ml)	KİM-1 (2) (ng/ml)	KİM-1 (3) (ng/ml)	KİM-1 (4) (ng/ml)
1	0,8	0,9	0,8	0,7
2	0,6	0,75	0,74	0,58
3	0,89	0,88	0,85	0,86
4	0,4	0,56	0,52	0,48
5	0,48	0,7	0,87	0,81
6	0,68	0,69	0,54	0,49
7	0,71	0,89	0,84	0,81
8	0,56	0,75	0,72	0,72
9	0,63	0,69	0,66	0,52
10	0,68	0,81	0,78	0,71
11	0,91	0,88	0,72	0,55
12	0,78	1,4	0,9	0,82
13	0,85	1,1	0,89	0,72
14	0,43	0,5	0,7	0,56
15	0,68	0,7	0,65	0,62
16	0,86	1,2	0,98	0,77
17	0,78	0,8	0,74	0,45
18	0,65	0,7	0,66	0,63
19	0,75	0,84	0,78	0,75
20	0,62	0,75	0,65	0,59
21	0,74	0,68	0,54	0,53
22	0,76	0,71	0,54	0,52
23	0,58	0,62	0,48	0,39
24	0,56	0,71	0,65	0,56
25	0,87	0,77	0,51	0,56
26	0,91	1,18	0,77	0,78
27	0,78	0,81	0,76	0,65
28	0,75	0,75	0,69	0,53
29	0,69	0,56	0,44	0,49
30	0,37	0,45	0,48	0,47

XII. G. İstatistiksel yöntemler

Tüm istatistiksel işlemler SPSS Statistics 16,0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı. Grup içi değerlendirmelerde işlem öncesi ve sonrası değerlerin

karşılaştırılması amacıyla grupların normal dağılıp dağılmadığına göre bağımlı örneklerde t testi ya da Wilcoxon testi kullanıldı. Gruplar arası değerlendirmeler için ise dağılım ölçütleri dikkate alınarak bağımsız örneklerde t testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Dağılımın parametrik ya da non-parametrik olma durumu Kruskal Wallis testi ile belirlendi. Kategorik verilerin grup içi kıyaslamaları amacıyla Pearson ki-kare testi kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

XIII. Tartışma

Fleksible üreterorenoskopi son 10 yılda böbrek taş hastalığı tedavisinde sık kullanılan cerrahi yöntemlerden biridir. İşlem genel anestezi altında nefrotoksik olmayan ilaçlar kullanılarak yapılmaktadır. Üreterorenoskobun boyut ve çapı gibi temel faktörler ve kılavuz tel kullanımı, işlem sonunda stent yerleştirilmesi, üreterorenoskopun üreter içinde ilerlemesi, görüntü netliği için yüksek basınçlı sıvı kullanılması gibi tüm endoskopik manipülasyonlar üriner sistem içerisinde belirli düzeyde basınç değişikliklerine yol açmaktadır. İlaveten, taşların holmium lazer ile kırılması esnasında etraf böbrek dokularının da lazer enerjisine dolaylı olarak maruz kalabileceği düşünülmektedir. Operasyon süresinin uzamasının böbrek dokusunda olası negatif etkisinin olup olmadığı konusu da net değildir. Üriner sistem taş hastalıklarının tedavisinde amaç böbreğe en az zarar ile en yüksek başarıyı elde etmektir. Bu amaçla, RİRC; en minimal invazif endoürolojik girişim olması, kolay tekrarlanabilir olması, uygun hastaların aynı günde taburcu edilebilmesi, hiç cerrahi kesi olmaması ve hastaların günlük hayatlarına erken dönebilmelerine imkan tanınması nedeniyle günümüzde diğer taş tedavisi alternatiflerine tercih edilebilmektedir. Ancak, halen RİRC'nin böbrek üzerinde standart biyokimya testleriyle (BUN–kreatinin) ölçülebilen bir zararı olup olmadığı çok açık değildir. Çeşitli hastalıkların böbrek üzerine olan etkilerini araştıran birçok çalışma

yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda bilgisayarlı tomografi, antegrad pyelografi, Tc99m-DMSA ve DTPA renal sintigrafi, intravenöz pyelografi, renal anjiyografi, histopatolojik incelemeler, serum kreatinin, idrarda enzim seviyeleri (NAG, Sistatin-C, vb) ve glomerül filtrasyon hızı ölçümleri gibi çeşitli teknikler kullanılarak böbrek üzerine olan değişimler değerlendirilmiştir. Günümüzde, RIRC'in böbreğe olan negatif etkilerini değerlendiren yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Biz çalışmamızda, böbrek hasar belirteci olarak daha önceden tübül hasarını gösterdiği bilinen NGAL ve KIM-1 değerlerini çalıştık.

Zekey ve ark, böbreğinde ortalama 9,25 mm boyutunda tek taşı olan 40 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, ESWL öncesi ve sonrasında idrar NGAL değerindeki değişimleri incelemişler. Yazarlar, NGAL seviyelerinde anlamlı artış olmadığını ve ESWL tedavisinin erken dönemde ya da 3 ay sonra herhangi bir akut böbrek hasarı bulgusuna yol açmadığını belirtmişlerdir [202]. Hur ve ark, 109 hastayı içeren çalışmalarında prokalsitonin, BNP ve NGAL'in sepsis ön tanısı olan hastalarda tanı, evreleme ve prognostik açıdan anlamlı olabileceğini belirtmişlerdir [203]. Çalışmada, BNP ve prokalsitonin değerlerinin ex olan hastalarda, hayatta kalanlara göre belirgin şekilde yükseldiği görülmüştür. Aynı şekilde hayatta kalanlarda takiplerde, NGAL ve prokalsitonin değerleri ilk görülen değerlerine göre belirgin şekilde düşmüştür. Shin ve ark. hayvan çalışmasında sisplatin uygulanmış hayvanlarda akut böbrek hasarı gelişip gelişmediği değerlendirilmiş ve sisplatin kaynaklı akut böbrek hasarının erken tanısında idrar KIM-1, glutathione-S-transferase alpha (GST- α), vascular endothelial growth factor (VEGF), ve tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) ölçümlerinin yararlı olabileceği ortaya konmuştur [204]. Candido ve ark çalışmasında ise kanserde NGAL'in rolü araştırılmış olup, bazı solid tümörlerde tümör gelişimini izlemek açısından NGAL'den faydalanılabileceği düşünülmüştür [205]. Torres-Salido ve ark Lupus Nefritinde belirteç olarak NGAL üzerine çalışmışlar, NGAL'in

fraksiyonel ekskresyonunun (FE), diğer proteinlerin fraksiyonel ekskresyonuna (FE) oranının SLE için uygun bir belirteç olabileceği ve tedaviye cevap için bir indikatör olabileceği sonucuna varmışlardır [206]. Janas ve ark çalışmalarında, çocuklarda ülseratif kolit ve crohn hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalıklarında NGAL seviyelerinin farkedilir derecede yükselebildiğini ortaya koymuşlardır [207]. Filiopoulos ve ark kontrast bağımlı akut böbrek hasarında NGAL'ın belirteç olarak kullanılabilceğini belirtmişlerdir [208]. Bu çalışmada IV kontrasta bağılı nefropati araştırılmasında 48 saate kadar hastaların %8,51'inde kreatinin yüksekliği görülürken, NGAL yükselmesi işlem sonrası 6. saate çok daha belirgin olmuştur. Wang ve ark çalışmasında yüksek NGAL düzeyleri ile düşük kansersiz sağ kalım oranları görüldüğü ve NGAL'ın kolorektal kanser tanı ve prognozunda potansiyel bir belirteç olduğu düşünülmüştür [209]. In ve ark 126 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ile NGAL ilişkisi değerlendirilmiş. Serbest ve total NGAL seviyelerinin DIC geçiren ve akut böbrek hasarı gelişen hastalarda güçlü belirteçler olduğu, belirtilmiştir [210]. Koukoulaki ve ark 23 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada bariatrik cerrahi geçiren ve akut böbrek hasarı oluşan hastalarda NGAL takibinin yararlı olabileceğini ve NGAL'ın potansiyel belirteç olabileceğini ortaya koymuşlardır [211]. Bu çalışmada cerrahi işlem sonrası hemodiyaliz ihtiyacı oluşan ve post-operatif ilk saatlerde yüksek NGAL seviyeleri tespit edilen hastalarda, kreatinin seviyelerinin her aşamada normal sınırlarda olduğu kaydedilmiştir. Xue ve ark da obstrüktif nefropatisi ve akut böbrek yetmezliği olan 90 hastada yaptıkları çalışmada, NGAL ve KIM-1'in akut böbrek hasarını saptamada etkin olduğunu bildirmişler, KIM-1'in özellikle obstrüktif nefropati olan hastalarda ilk 72 saatlik dönemde daha etkin sonuç verdiğini, ve değerinin belirli bir sınırdan yüksek yada düşük olmasının prognostik anlamı olduğunu belirtmişlerdir. KIM-1'in < 138.20 pg/mg değerinde seyretmesinin böbreğin viabilitesi açısından anlamlı olduğunu öne sürmüşlerdir [212].

Sprenkle ve ark parsiyel nefrektomi geçiren 162 hastada, akut böbrek hasarı ile ilgili olarak preoperatif dönemde daha kötü renal fonksiyonu olan hastaların postoperatif dönemde NGAL seviyelerinin daha belirgin yükselme gösterdiğini vurgulamıştır [213]. Liu ve ark, 109 kardiyak cerrahi operasyonu geçiren hastadan, sonrasında akut böbrek hasarı gelişen 26 tanesiyle ilgili olarak L-FABP ve NGAL'in birlikte yükselişinin postoperatif akut böbrek hasarı tespitinde doğruluk oranını artırdığını öne sürmüşlerdir [214]. Abassi ve ark 26 nefron koruyucu cerrahi geçiren hastada renal arter klempajını takiben 1 saatlik süre sonunda belirgin NGAL yükselmesi geliştiğini ve 72 saate kadar sürdüğünü ortaya koymuşlardır. Postoperatif dönemde belirgin kreatinin yüksekliği olan ve olmayan hastalar kıyaslandığında da daha belirgin kreatinin yüksekliği saptanan hastalarda aynı şekilde NGAL yükselmesi de görüldüğünü öne sürmüşlerdir [215]. Adiyanti ve ark, tübüler reabsorbsiyon fonksiyonunu gösteren belirteçleri NAG, RBP, IL-18, NGAL, Netrin-1, KIM-1, Clusterin, Fetuin-A olarak belirtmişlerdir [216]. Duan ve ark ise 60 hastada gadolinyum kullanarak yapılan manyetik rezonans işlemi sonrasında IL-18, KIM-1 ve sistatin-C yükselmesini değerlendirmişlerdir. Sekiz hastada gadolinyuma bağlı nefropati tespit edilmiş. Yazarlar bu 3 belirtecin işlem sonrasında kreatinine göre 24 saat daha erken akut böbrek hasarını gösterdiği ve gadolinyuma bağlı nefropati için bağımsız prediktif belirteçler olduğu sonucuna varmışlardır [217]. Ko ve ark çalışmalarında akut böbrek hasarından kronik böbrek hasarına dönüşüm ya da akut hasarın devamı durumunda NGAL ve KIM-1'in yüksek seyrettiğini belirtmişlerdir [218]. Holzscheiter ve ark, 263 hastayı içeren çalışmalarında, NGAL ve FABP'nin fonksiyonel böbrek hasarını göstermede KIM-1'e göre daha anlamlı olduğunu öne sürmüşlerdir [219]. Fahmy ve ark 40 ESWL ve 10 üreteroskopi uygulanan hastada böbrek hasarını NAG ve KIM-1 ile değerlendirmişlerdir. ESWL yapılan hastalarda NAG ve KIM-1 seviyelerinde belirgin şekilde yükselme olduğu ancak 2 haftanın sonunda normal seviyelere döndükleri,

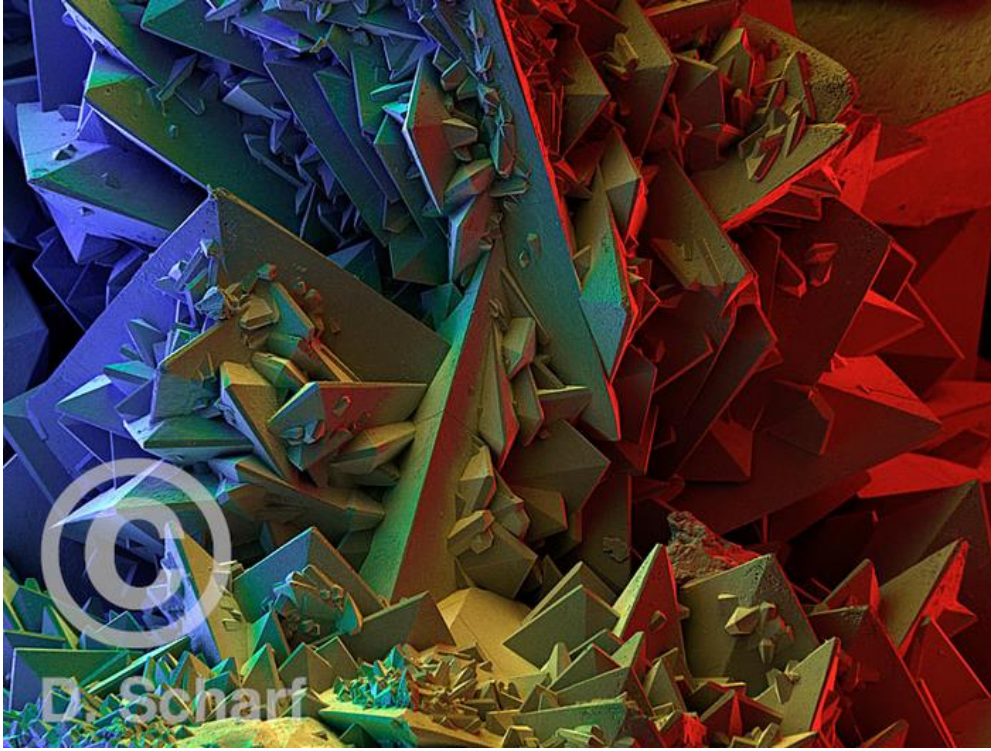
üretroskopu yapılan hastalarda ise herhangi bir belirtecin yükselmediğini belirtmişlerdir [220]. Fahmy ve ark yaptığı çalışma üretroskopu yapılan hastalarda böbrek hasarını araştıran nadir çalışmalardan olması sebebiyle önem arz etmektedir.

Yukarıda tartışıldığı üzere, böbrek hasarını göstermede NGAL'in ve KIM-1'in yeri birçok çalışmada gösterilmiştir ancak retrograd endoürolojik cerrahiye bağlı böbrek hasarını değerlendirme konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda retrograd intrarenal cerrahiye bağlı geçici veya kalıcı böbrek hasarı oluşup oluşmadığını araştırdık ve bunu NGAL, KIM-1 ve kreatinin değerlerindeki değişimleri değerlendirerek ortaya koyduk. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama serum kreatinin, idrar NGAL ve idrar KIM-1 seviyelerinde RIRC öncesi, sonrası erken dönem ve 7. gün değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Değerlendirilen parametrelerde az sayıda hastada görülen, kısa süreli, minimal değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. RIRC sonrası serum üre ve kreatinin değerlerinde anlamlı değişim saptanmaması literatürle paralellik göstermektedir [221, 222]. Bu sonuca göre üriner sistem taş hastalığı cerrahi tedavisinde retrograd intrarenal cerrahinin böbreklere ölçülebilir bir zarar vermediğini gözlemlemiş bulunmaktayız.

XIV. Sonuç

Akut böbrek yetmezliği tanısında en yeni gelişmelerden biri idrar ve plazmada bulunan erken yükselen böbrek hasarı belirteçleridir. Bunlar arasında plazma ve idrarda saptanabilen NGAL ve KIM-1 öne çıkmaktadır. NGAL böbreğin iskemik ya da nefrotoksik hasarı sonucu kan ve idrarda çok erken ve oldukça güvenilir şekilde saptanabilmektedir. Üriner KIM-1'in akut böbrek hasarı gelişmiş olgularda (öncelikle iskemik), böbrek biyopsisinde proksimal tübüllerde belirgin derecede indüklendiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda retrograd intrarenal cerrahinin böbreklere geçici veya kalıcı fonksiyonel hasar verip vermediğini, kreatinin, NGAL ve KIM-1 değerlerindeki değişimleri inceleyerek değerlendirdik. Çalışmamız RİRC'nin böbreklerde hasar oluşturmadığını desteklemektedir. Bu konuda daha çok hasta içeren, daha çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.



Şekil 15: Böbrek taşı, kalsiyum oksalat kristalleri

http://www.scharfphoto.com/fine_art_prints/archives/000549.php

Bu resim, Mr. Scharf'ın patentli SEM Genişbant Multi-dedektör Renkli Sentezleyici ve bilgisayarlı dijital kayıt sistemleri yardımıyla, tarayıcı elektron mikroskopideki en son gelişmeler ve sanatsal teknikler kullanılarak yaratılmıştır.

XV. Referanslar

- 1) Eknayan G. History of Urolithiasis, Clin Rev in Bone and Min Met. 2004, 2 (3): 177-185
- 2) Shah J, Whitfield HN. Urolithiasis through the ages. BJU Int 89 (8), 2002: 801-10
- 3) Kertzer, David I. (2004). Prisoner of the Vatican: The Popes' Secret Plot. Houghton Mifflin Books. ISBN 0-618-22442-4.
- 4) Hanson, Victor Davis; Keegan, John (2000). The Western Way of War: Infantry Battle in. University of California Press. ISBN 0-520-21911-2.
- 5) Bigelow, HJ (1878). Litholapaxy or rapid lithotrity with evacuation. Boston: A. Williams and Company. p. 29.
- 6) Shah, J; Whitfield, HN (2002). "Urolithiasis through the ages". British Journal of Urology International 89 (8): 801–10. doi:10.1046/j.1464-410X.2002.02769.x. PMID 11972501.
- 7) Ellis, H (1969). A History of Bladder Stone. Oxford, England: Blackwell Scientific Publications. ISBN 978-0-632-06140-2.
- 8) Shock Wave Lithotripsy Task Force (2009). "Current Perspective on Adverse Effects in Shock Wave Lithotripsy". Clinical Guidelines. Linthicum, Maryland: American Urological Association. Retrieved 2011-07-27.
- 9) Coe, FL; Evan, A; Worcester, E (2008). "Chapter 114: Kidney stone disease". In Marks, AR; Neill, US. Science in medicine: the JCI textbook of molecular medicine. Part II: Kidney and urinary tract (1st ed.). Sudbury, Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers. pp. 898–908. ISBN 978-0-7637-5083-1.
- 10) Staff (2008). "Heaviest Kidney Stone". Guinness World Records. Retrieved 2008-05-25.

- 11) Jump up Glenday, Craig (2008). Guinness World Records 2008. Random House, Inc. p. 110. ISBN 0-553-58995-4.
- 12) Eknoyan, Garabed (2000). "Michelangelo: Art, anatomy, and the kidney". *Kidney International* 57 (3): 1190–1201. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00947.x. PMID 10720972.
- 13) de Montaigne, Michel; Frame, Donald M. (1958). *The complete essays of Montaigne*. Stanford University Press. ISBN 0-8047-0486-4.
- 14) Walker, Dale L. (2006). *The Calamity Papers: Western Myths and Cold Cases*. Macmillan. ISBN 0-7653-0832-0.
- 15) Asimov, Isaac (1995). *I. Asimov: A Memoir*. Bantam. ISBN 0-553-56997-X.
- 16) White, Michael C. (2005). *Isaac Asimov: A Life of the Grand Master of Science Fiction*. Carroll & Graf Publishers. ISBN 0786715189.
- 17) Seigenthaler, John (2002). *James K. Polk*. Macmillan. ISBN 0-8050-6942-9.
- 18) Various (1841). *Penny cyclopaedia of the Society for the Diffusion of Useful Knowledge*, volume 21. London: Charles Knight & Co.
- 19) Kabalin JN, Surgical Anatomy of the retroperitoneum, Kidneys, and Üreters. In: Walsh RC, Retik AB, Vaughan AB, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Wein AJ. *Campbell's Urology*, 8th ed. 2002 Philadelphia, Pennsylvania 19106,1, pp. 1-70
- 20) Anderson JK, Kabalin JN, Cadeddu JA. Surgical anatomy of the retroperitoneum, adrenals, kidneys and ureters. In: Wals RC, Retik AB, Vaughan AB, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Wein AJ. (ed.) *Campbell's Urology*, 9th ed. 2007: 3 – 37. 8)

Anafarta K. Urogenital Organların anatomik ve histolojik yapısı. Uroloji. Yaman S, Goğuş O. ve ark. (ed) 3.baskı Güneş Kitabevi. Ankara. 1990: 7 – 15.

21) Drake LD, Vogl W, Mitchell AW. Grace Anatomy for student demonstration of retroperitoneal region. (Turkce Ceviri) Güneş Kitabevi 2007: 321 – 323

22) Elhan A, Arıncı K. Anatomi(3.baskı). Güneş Kitabevi, Ankara. 2001, ss 311- 315.

23) Smith LH. The medical aspects of urolithiasis: an overview. J Urol,1989, 141:707

24) Curhan GC (2007) Epidemiology of stone disease. Urol Clin N Am 34:287–293

25) Akinci M, Esen T, Tellaloglu S (1991) Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. Eur Urol 20: 200–203

26) Muslumanoglu AY, Binbay M, Yuruk E et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey. I: Changing characteristics of urolithiasis. Urol Res, 2010.

27) Scales CD Jr, Curtis LH, Norris RD, et al. Changing gender prevalence of Stone disease. J Urol 2007;177:979–82.

28) Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC, et al. Urologic diseases in America project: urolithiasis. J Urol 2005;173:848–57.

29) Özkeçeli R, Satar N, Doran S: Üriner sistem tas hastalığı. Temel Üroloji (Anafarta K, Gögüs G, Bedük Y, Arıkan N eds.) Ankara: Güneş Kitabevi, s.561- 562,1998

30) Curhan GC, Willett WC, Rimm EB: Family history and risk of kidney stones. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 1568-1573

31) Resnick M, Pridgen DB, Goodman HO: Genetic predisposition to formation of calcium oxalate renal calculi. N Eng J Med 1968; 278: 1313-1318

- 32) Özçelik R, Satar N, Doran Ş, Arıdoğan İ, Bayazıt Y, Zeren S, Anafarta K, Yaman Ö, Üriner Sistem Taş Hastalığı İn: Anafarta K, Gögüş O, Arıkan N, Bedük Y, Temel Üroloji, Ankara: 1998:561–603.
- 33) Sarmina I, Spirnak JP, Resnick MI. Urinary lithiasis in the black population: an epidemiologic study and review of the literature. J Urol 1987;138: 14–7.
- 34) Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis. Arch Ital Urol Androl. 1996 ;68(4): 203-49
- 35) Evans K, Costabile RA. Time to development of symptomatic urinary calculi in a high risk environment. J Urol. 2005; (173): 858-861
- 36) Pak. Cy, Resnick MI, Preminger GM. Ethnic and geographic diversity of stone disease. Urology 1997; 50 : 504-507
- 37) Johri N, Cooper B, Robertson W et al. An Update and Practical Guide to Renal Stone Management. Nephron Clin Pract 2010;116:c159–c171
- 38) Menon M, Resnick MI. Üriner sistem taş hastalıkları: etyoloji, teshis ve medikal tedavi. İn: Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Anafartalar MK, Yaman MÖ (eds), Campell Üroloji Günes Kitapevi, Ankara 2005, 3229- 3305.
- 39) Bakkaloglu M, Evliyaoglu Y, Gündogdu N ve ark. Üriner sistem taşının kristalografik analizi. Hacettepe tıp dergisi. 1985;18 (1):69-82
- 40) Danpure CJ. Genetic disorders and urolithiasis. Urol Clin North Am 2000; 2 (27): 287-299.
- 41) Cachat F, Barbey F, Daudan M. Medical treatment of urinary lithiasis. Rev Med. Suisse Romande .2004; 124(8): 461-4
- 42) Ljunghall S, Fellstrom B, Johansson G. Prevention of renal stones by a high fluid intake ?. Eur Urol.1988; 14(5): 381-5

- 43) Blacklock NJ. Epidemiology of Urolithiasis. In: Williams DI, Chisholm GD, (eds), Scientific foundations of urology William Heinemann Medical Ltd, London 1976, pp, 235-267
- 44) Atan L, Andeoni C, Ortiz V, et al. High kidney stone risk in men working in steel industry at hot temperatures. *Urology*. 2005; 65(5): 858-861
- 45) Pary ES, Lister IS. Sunlight and hypercalciuria. *Lancet* 1975; 10(1): 1063-5
- 46) Fellstrom B, Danielson BG, et al. Effects of high intake of dietary animal protein on mineral metabolism and urinary supersaturation of calcium oxalate in renal stone formers. *Br J Urol*.1984; 56(3): 263-9
- 47) Fellstrom B, Danielson BG, Karlstrom B, et al. The influence of a high dietary intake of purine-rich animal protein on urinary urate excretion and supersaturation in renal stone disease. *Clin Sci* .1983; 64(4):399-405
- 48) Sarıca K. Üriner sistem tas hastalığının medikal tedavisi. Zeren S. (edt) Türkiye klinikleri üroloji tas hastalığı 2004; 11(1) :25-36
- 49) Parivar F, Low RK, Stoller ML: The influence of diet on urinary stone disease. *J Urol* 1996; 155: 432-440
- 50) Assimos DG, Holmes RP: Role of diet in the therapy of urolithiasis. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 255- 268
- 51) Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Hanes FA. Epidemiological risk factors in calcium stone disease. *Scand J Urol.Nephrol Suppl*.1980; 53: 15-30
- 52) Pin NT, Ling NY, Siang L. Dehydration from outdoor work and urinary stones in a tropical environment. *Occup Med* .1992; 42(1): 30-2
- 53) Caudarella R, Rizzoli E, Buffa A, Bottura A, Stefoni S: Comparative study on the influence of 3 types of mineral water in patients with idiopathic calcium lithiasis. *J Urol* 1998; 159: 658-663

- 54) Rodgers AL: Effect of mineral water containing calcium and magnesium on calcium oxalate urolithiasis risk factors. *Urol Int* 1997; 58: 93-99
- 55) Schwartz B, Schenkman N, Bruce J, et al. Calcium nephrolithiasis: effect of water hardness on urinary electrolytes. *Urology* 2002;60: 23–7.
- 56) Randal A: The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg* 1937;105:1009.
- 57) Finlayson B: Renal lithiasis in review. *Urol Clin North Am* 1974;1:181-212.
- 58) Khan SR, Shevock PN, Hackett RL: In vitro precipitation of calcium oxalate in the presence of whole matrix or lipid components of urinary stones. *J Urol* 1988;139:418-22.
- 59) Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Parks JH, Bledsoe SB: Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in the basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest* 2003;111:607-16.
- 60) Meyer JL. Nucleation kinetics in the calcium oxalate-sodium urate mono-hydrate system. *Invest Urol* 1981;19:197-201.
- 61) Pak CY. Hypercalciuric calcium nephrolithiasis. In Resnick MI, Pak CY (eds). *Urolithiasis. A Medical and Surgical Reference*. Philadelphia WB Saunders 1990 pp 79- 88.
- 62) Menon M, Resnick MI. Urinary lithiasis: etiology, diagnosis and medical management. In: Walsh RC, Retik AB, Vaughan AB, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Wein AJ.(eds): *Campbell's Urology* 8th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2002:3229-304.
- 63) Welshman SG, McGeown MG. The relationship of the urinary cations, calcium, magnesium, sodium and potassium, in patients with renal calculi. *Br J Urol* 1975;47:237- 242.
- 64) Özçelik R, Satar N, Doran Ş, Arıdoğan İ, Bayazıt Y, Zeren S, Anafarta K, Yaman Ö, Üriner Sistem Taş Hastalığı İn: Anafarta K, Gögüş O, Arıkan N, Bedük Y, Temel Üroloji, Ankara: 1998:561–603.

- 65) Malek RS, Boyce WH. Observations on the ultrastructure and genesis of urinary calculi. *J Urol* 1977;17:336-341.
- 66) Nakagawa Y, Ahmet M, Hall SL, et al. 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. *J Clin Invest* 1987;79:1782-1787.
- 67) McDaugall EM, Liatsikos EN, Dinlenc CZ, Smith AD. Percutaneous approaches to the upper urinary tract. In Walsh RC, Retik AB, Vaughan AB, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Wein AJ (eds): *Campbell's Urology* 8th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2002:3320-60.
- 68) Brown CM, Purich DL. Physical chemical processes in kidney stone formation. In Coe FL, Flavin MJ (eds): *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. New York Raven Press 1992 pp 613-624.
- 69) 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.
- 70) Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OL. Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. *Kidney Int* 1990;37:51-56.
- 71) Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y *Temel Üroloji: Bölüm 14, üriner sistem taş hastalığı*, 2011, pp 661-667
- 72) Rutchik SD, Spirnak JP, Resnick MI. Calculous disease of the urinary tract. In: Pollack HM, McLennan BL (eds), *Clinical urography* (2nd ed), W.B.Saunders Company, USA 2000, pp, 2137-2145
- 73) Laminski NA, Meyers AM, Kruger M, et al. Hyperoxaluria in patients with recurrent calcium oxalate calculi: dietary and other risk factors. *J Urol*.1991; 68(5): 454-8

- 74) Kamel KS, Dhadli SC, Shafiee MA, et al. Recurrent uric acid stones. QJM 2005; 98: 57-68
- 75) Hautmann R. Primary hyperoxaluria familial oxalosis. In:Kaufman JJ (eds), Current urologic therapy W.B.Saunders Company, USA 1980, pp,123-147
- 76) Cauwels RGEC, Martens LC. Self-mutilation behaviour in Lesch-Nyhan syndrome. J Oral Pathol Med 2005; 34(9): 573-5
- 77) Ruiz Morcellan FJ, Ibraz Servio L, Salinas Duffo D. Infective lithiasis.treatment and complications. Arch Esp Urol.2001; 54(9):937-50
- 78) Lerner PS. Infection stones J Urol. 1989; 141: 753-8
- 79) Moore S, Gowland G. The immunological integrity of matrix substance A and its possible detection and quantitation in urine. Br J Urol.1975; 47(5): 489-94
- 80) Jenkins AD. Calculus formation. In:Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW, Mitchell ME (eds), Adult and pediatric urology (2nd ed), Mosby Year Book, 1991, pp, 403-443
- 81) Rebentisch G, Stolz S, Muche J. Xanthinuria with xanthine lithiasis in a patient with Lesch -Nyhan syndrome under allopurinol therapy. Aktuelle Urol.2004; 35(3): 215-21
- 82) Corman JM, Krieger JN. Urologic Aspects of AIDS and HIV Infection. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (eds), Adult and pediatric urology (4nd ed), Lippincott Williams Wilkins, USA 2002, pp, 1883-1893
- 83) Kopp JB, Miller KD, Mican JA, et al. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. Ann Intern Med.1997 J; 127(2):119- 25
- 84) Ettinger B, Oldroyd NO, Sorgel F. Triamteren nephrolithiasis. JAMA.1980 ;224(21):2443-5

- 85) .Bani-Hani AH, Segura JW, Leroy AJ. Urinary matrix calculi: our experience at a single institution . J Urol.2005; (173):120-123
- 86) Liu CC, Li CC, Shih MC, Chou YH, Huang CH. Matrix stone. Comput Assist Tomogr 2003; 27(5): 810-813
- 87) Mall JC, Collins PA, Lyon ES. Matrix calculi. Br J Radiol. 1975 ;48(574) :807-10
- 88) Simmonds HA. 2,8-Dihydroxyadenine lithiasis. Clin Chim Acta 1986 ;160(2):103-8
- 89) Engle SJ, Stockelman MG, Chen J, et al. Adenine phosphoribosyltransferase deficient mice develop 2,8-dihydroxyadenine nephrolithiasis. Proc. Natl. Acad. Sci USA 1996; (93):5307-5312
- 90) Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y Temel Üroloji: Bölüm 14, üriner sistem taş hastalığı, 2011, pp 667,668
- 91) Pak CY, Peterson R, Sakhaee K, Fuller C, Preminger GM, Reisch J. Correction of hypocitraturia and prevention of Stone formation by combined thiazide and potassium citrate therapy in thiazide unresponsive hypercalciuric nephrolithiasis. Am J Med 1985: 284 – 288.
- 92) Taylor EN, Stamfer MJ, Curhan GC. Obesity, weightgain, and the risk of kidney Stones. JAMA 2005; 293(4): 455 – 462.
- 93) Barilla DE, Tolentino R, Kaplan RA, Pak CY. Selective effects of thiazide on intestinal absorbtion of calcium and adsorbitive and renal hypercalciurias, metabolism. 1978; 27: 125 – 131.
- 94) Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Randomized trial of the efficacy oftamsulosin, nifedipine and phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. J Urol 2005; 174: 167.

- 95) Yalcin V. Uriner sistem taş hastalığı Sempozyum dizisi no: 68 May 2009:31-40.
- 96) Cooper A, Chashashwilli A, Sabler IM, Lang E, Siegel S. Confronting shockwave lithotripsy (SWL), Eur Urol Suppl 2009; 8(4): 233.
- 97) Knoll T. Percutaneous nephrostolithotomy versus flexible ureteroscopy / holmium laser lithotripsy: cost and outcome analysis J Urol. 2009 182: 1012 – 1017.
- 98) Fernstrom I, Johanson B. Percutaneous Pyelolithotomy. Scand J Urol Nephrol 1976; 10: 257 – 259.
- 99) Glenn MP, Dean GA, James EL. et al. AUA guideline on management of staghorn calculi: Diagnosis and treatment recommendations. J Urol 2005; 173: 1991 – 2000.
- 100) Lingeman JE, Matlaga BR, Evan AP. Surgical management of upper urinary tract calculi. In Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, (ed). Campbell's Urology. WB Saunders. 2007: 1431 – 1507.
- 101) Kicken PJ, Boss Aj. Effectiveness of lead aprons in vascular radiology: result of clinical measurements. Radiology 1996; 197: 473.
- 102) Sampio FJR, Arago AHM. Anatomical relationship between the intrarenal arteries and the kidney collecting system. J Urol 1990; 143: 679 – 681.
- 103) Thuroff JW, Gilfrich CP. Percutaneous endourology and ureterorenoscopy. In Smith's General Urology, Tanagho EA, Mc Aninch JW (ed.). Lange Medical Books. 2004: 121 – 139.
- 104) Alivizatos G, Skolarikos A. Is there stil a role for open surgery in the management of renal stones. Curr Opin Urology. 2006; 16: 106 – 111.

105) Wickham JEA. The surgical treatment of renal lithiasis. In urinary calculus disease. New York: Churchill Livingstone. 1979: 145 – 151.

106) Nambirajan T, Jeschke S, Albgami N, Abukora F, Leeb K, Janetschek G. Role of laparoscopy in management of renal Stones: Single center experience and review of literature. J Endourol 2005; 19: 353 – 359.

107) Tiselius HG, Alken P, Buck C, Galluci M, Knoll T, Sarica K, Turk C. Guidelines on Urolithiasis. European Association of urology, 2010.

108) Turna B, Nazlı O. Beden dışı şok dalga ile taş kırma. Turk Uroloji Dergisi. 2005 31: 229 – 235.

109) Şafak M, Beduk Y, Soygor T, Bilgic S, Turkyılmaz R, Sağlam R, Adsan O, Endouroloji ve Girişimsel Uroradyoloji in: Anafarta K, Goğuş O, Arıkan N, Beduk Y. Temel Uroloji. Ankara. Guneş Kitabevi. 1998; 561 – 603.

110) Straub M, Hautmann RE, Developments in Stone prevention. Curr Opin Urology, 2005; 15: 119 – 126.

111) Sinescu I, Manu R, Manu UA, Burchiu E, Chiriac-Babei G, Arion C. Late follow up of 268 Children with ESWL: Another conformation of its efficiency. Eur Urol Suppl 2009; 8(4): 234.

112) Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. Am J Kidney Dis. 2008 Sep;52(3):595-605.

- 113) De-xiu BU, Hemdahl AL, Gabrielsen A, et al. Induction of Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin in Vascular Injury via Activation of Nuclear Factor- κ B Am J Pathol. 2006 December; 169(6): 2245–53.
- 114) Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. J Biol Chem. 1993;268:10425–32.
- 115) Hraba-Renevey S, Turler H, Kress M, et al. SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism. Oncogene. 1989;4:601–8.
- 116) Triebel S, Blaser J, Reinke H, Tschesche HA. 25 kDa alpha 2 microglobulin-related protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase. FEBS Lett. 1992;314:386–8.
- 117) Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. J Am Soc Nephrol. 2003;14:2534-43.
- 118) Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. J Am Soc Nephrol. 2007;18:407-13.
- 119) Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26:136–42.
- 120) Liu Q, Nilsen-Hamilton M. Identification of a new acute phase protein. J Biol Chem. 1995;270:22565–70.

- 121) Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005;365:1231–8.
- 122) Xu S, Venge P (2000) Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta* 482:298–307.
- 123) Pisitkun T, Johnstone R, Knepper MA. Discovery of urinary biomarkers. *Mol Cell Proteomics*. 2006;5:1760-71.
- 124) Allen RA, Erickson RW, Jesaitis AJ. Identification of a human neutrophil protein of Mr 24 000 that binds N-formyl peptides: co-sedimentation with specific granules. *Biochim Biophys Acta*. 1989;991:123–33.
- 125) Sengelov H, Boulay F, Kjeldsen L, et al. Subcellular localization and translocation of the receptor for N-formylmethionyl leucylphenylalanine in human neutrophils. *Biochem J*. 1994;299:473– 9.
- 126) Brand K, Page S, Rogler G, et al. Activated transcription factor nuclear factor-kappa B is present in the atherosclerotic lesion. *J Clin Invest*. 1996;97:1715–22.
- 127) Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:141–79.
- 128) Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, et al. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 1996;38:414–20.

- 129) Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997;45:17–23.
- 130) Cowland JB, Muta T, Borregaard N. IL-1 β -specific up-regulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin is controlled by IkappaB-zeta. *J Immunol*. 2006; 176:5559-66.
- 131) Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*. 2004;432:917–21.
- 132) Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell*. 2002;10:1033-43.
- 133) Berger T, Togawa A, Duncan GS, Elia AJ, You-Ten A, Wakeham A, et al. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to *Escherichia coli* infection but not to ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103:1834-9.
- 134) Mori K, Lee HT, Rapoport D et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 115:610-21.
- 135) Paller MS, Hedlund BE. Role of iron in postischemic renal injury in the rat. *Kidney Int*. 1988;34:474-80.
- 136) Gwira JA, Wei F, Ishibe S, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin regulates epithelial morphogenesis in vitro. *J Biol Chem*. 2005; 280: 7875–82.
- 137) Mishra J, Ma Q, Kell C, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute renal injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 856-63.

- 138) J. Mishra, K. Mori, Q. Ma, C. Kelly, J. Yang, M. Mitsnefes, J. Barasch, P. Devarajan, Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin, *J. Am. Soc. Nephrol.* 15 (2004) 3073–3082.
- 139) Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R (2005) Acute renal failure. *Lancet* 365:417–430.
- 140) Goldstein SL (2006) Pediatric acute kidney injury: it's time for real progress. *Pediatr Nephrol* 21:891–895.
- 141) Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, Himmelfarb J, Collins AJ (2006) Incidence and mortality of acute renal failure in medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 17:1135–1142.
- 142) Coca SG, Yalavarth R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* 2008;73:1008-16.
- 143) Bellomo R, Kellum JA, Ronco C (2004) Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med* 30:33–37.
- 144) Bosch JP. Renal reserve: a functional view of glomerular filtration rate. *Semin Nephrol.* 1999;15:381-5.
- 145) Herrera J, Rodriguez-Iturbe B. Stimulation of tubular secretion of creatinine in health and in conditions associated with reduced nephron mass. Evidence for a tubular functional reserve. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:623-9.
- 146) Ronco C. N-GAL: diagnosing AKI as soon as possible. *Crit Care.* 2007;11:173.

- 147) Mai T. Nguyen , Prasad Devarajan (2008) Biomarkers for the early detection of acute kidney injury *Pediatr Nephrol* 23:2151–2157.
- 148) Zhou H, Hewitt SM, Yuen PST, Star RA (2006) Acute kidney injury biomarkers-needs, present status, and future promise. *Neph SAP* 5:63–71.
- 149) Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2008;241:89-94.
- 150) Han WK, Bonventre JV (2004) Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 10:476– 482.
- 151) Devarajan P (2006) Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 17:1503–1520.
- 152) Hewitt SM, Dear J, Star RA (2004) Discovery of protein biomarkers for renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 15:1677–1689.
- 153) American Society of Nephrology (2005) American Society of Nephrology Renal Research Report. *J Am Soc Nephrol* 16:1886– 1893.
- 154) Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, Kaskel FJ, Moore LC, Devarajan P (2003) Differential gene expression following early renal ischemia-reperfusion. *Kidney Int* 63:1714–1724.
- 155) Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P (2004) Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL): a novel urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 24:307–315.

- 156) Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int.* 2007;71:967-70.
- 157) Nickolas TL, O. Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P, Barasch J: Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008, 148:810-819.
- 158) Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, Rizos D, Baltopoulos G, Haliassos A. NGAL as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(1):79-82.
- 159) Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, Lee HT: Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006, 105:485-491.
- 160) Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Ma Q, Bennett MR, Mockel M, Matalanis G, Dragun D, Haase-Fielitz A: Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg* 2009, 88:124-130.
- 161) Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, Haase M: Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery—a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009, 37:553-560.
- 162) Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Edelstein CL, Devarajan P (2006) Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 6:1639–1645.

163) Ling W, Zhaohui N, Ben H, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract.* 2008;108:c176-181.

164) Mysliwiec M, Lawnicki S, Szmitkowski M, Dobrzycki S: Could neutrophilgelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values?. *Kidney Blood Press Res* 2007, 30:408-415.

165) Bangert K, Heslet L, Ghiglione M, Uttenthal LO (2006) NGAL is significantly increased in urine and plasma in acute renal failure. *Intensive Care Med* 32 (Supplement 1):S10.

166) Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, Buemi M. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a Marker of Kidney Damage. *Am J Kidney Dis* 52:595-605.

167) Michael Haase, MD, Rinaldo Bellomo, MD, Prasad Devarajan, MD, Peter Schlattmann, MD, MSc, and Anja Haase-Fielitz, PharmD, and the NGAL Meta analysis Investigator Group (2009) Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis *Am J Kidney Dis* 54:1012-1024.

168) Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P, Barasch J. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med.* 2008 Jun 3;148(11):810-9.

- 169) Nickolas TL et al, Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Jan 17;59(3):246-55.
- 170) Shemin D, Dworkin LD, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a Biomarker for Early Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin* 27 (2011) 379–389
- 171) Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int.* 2008;74: 1059-1069.
- 172) Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, Devarajan P: Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007, 11:R127.
- 173) Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med.* 2008;36:1297-1303.
- 174) Zappitelli M, Washburn KK, Arikian AA, et al. NGAL is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2007;11:R84.
- 175) Xin C, Yulong X, Yu C, Changchun C, Feng Z, Xinwei M. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren Fail.* 2008;30:904-913.
- 176) Yılmaz A, Sevketoglu E, Gedikbasi A et al. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 2387–92.

- 177) Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: New paths for an old shuttle. *Cancer Ther.* 2007; 5(B): 463–70.
- 178) Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Sitniewska E et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in non-diabetic patients with stage 2–4 chronic kidney disease. *Ren. Fail.* 2008; 30: 1–4 .
- 179) Lo A., Gohel M.D.I., Wong K.K. , Lam N.Y. , Ng. C.F. , Is Slower Rate Always Preferred? A Comprehensive Assessment Of The Effect Of Different Shockwave Delivery Rate On Patientsand Stones.
- 180) Elneihoum AM, Falke P, Hedblad B, et al. Leukocyte activation in atherosclerosis: correlation with risk factors. *Atherosclerosis.* 1997;131:79–84.
- 181) Elneihoum AM, Falke P, Axelsson L, et al. Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular diseases.*Stroke.*1996;27:1734-8
- 182) Bolignano D, Coppolino G, Campo S, Aloisi C, Nicocia G, Frisina N, et al. Neutrophil gelatinaseassociated lipocalin in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007;27:373–8.
- 183) Moses MA, Wiederschain D, Loughlin KR, et al. Increased incidence of matrix metalloproteinases in urine of cancer patients. *Cancer Res.* 1998;58:1395–9.
- 184) Hinze CH, Suzuki M, Klein-Gitelman M et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a predictor of the course of global and renal childhood-onset systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 2772–81.

185) DingnH,He Y,Li K,Yang J,Li X, Lu R, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associateddb lipocalin is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. Clin Immunol 2007;123:227–34.

186) Bailly V, Zhang Z, Meier W et al. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. J Biol Chem 2002;277:39739-39748.

187) Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD et al Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. J Clin Invest 2008;118:1657-1668.

188) M Vijayasimha et al. Kidney injury molecule-1: A urinary biomarker for contrast-induced acute kidney injury. Medical Journal of D.Patil University, May-June 2014, vol 7, Issue 3, pp 321-325

189) Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. J Biol Chem 1998;273:4135-42

190) Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. Crit Care Med 2008;36(4 Suppl): S159-65

191) Han WK, Alinani A, Wu CL et al Human kidney injury molecule-1 is a tissue and urinary tumor marker of renal cell carcinoma. J Am Soc Nephrol 2005;16:1126-1134.

192) Mukherjea D, Whitworth CA, Nandish S, et al, Expression of the kidney injury molecule 1 in the rat cochlea and induction by cisplatin. Neuroscience 2006;139:733-740.

CrossRefMedlineWeb of Science Search Google Scholar

- 193) Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS et al Urinary N-acetyl-beta-(d) glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failire. J Am Soc Nephrol 2007;18:904-912
- 194) Van Timmeren MM, Van Den Heuvel MC, Bailly V, et al Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. J Pathol 2007;212:209-217.
- 195) Van Timmeren MM, Vaidya VS, van Ree RM, et al High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of graft loss in renal transplant recipients. Transplantation 2007;84:1625-1630.
- 196) Liangos O, Han WK, Wald R, et al. Urinary kidney injury molecule-1level is an early and sensitive marker of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. J Am Soc Nephrol 2006;290:F512-29.
- 197) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in kidney injury. Crit Care 2007;11:R31.
- 198) FDA, European medicines agency to consider additional test results when assessing new drug safety collaborative effort by FDA and EMEA expected to yield additional safety data. FDA News. 2008. 12 June.
- 199) Chaturvedi S. et al, Assay Validation for KIM-1: human urinary renal dysfunction biomarker. Int. J. Biol. Sci. 2009, 5
- 200) Neves M, Fidalgo P, Gonçalves C, Leitão S, Santos RM, Carvalho A, Costa JMN. Acute kidney injury in an internal medicine ward in a Portuguese quaternary hospital. Eur J Intern Med. 2014 Feb;25(2):169-72.

201) Guidelines on urolithiasis, European Association of Urology,2014. Residual Stones, pp 52-53.

202) Zekey F, Senkul T, Ates F, Soydan H, Yilmaz O, Baykal K. Evaluation of the impact of shock wave lithotripsy on kidneys using a new marker: how do neutrophil gelatinase-associated lipocalin values change after shock wave lithotripsy? *Urology*. 2012 Aug;80(2):267-72. doi: 10.1016/j.urology.2012.02.015. Epub 2012 Apr 13.

203) Hur M, Kim H, Lee S, Cristofano F, Magrini L, Marino R, Gori CS, Bongiovanni C, Zanca B, Cardelli P, Di Somma S. Diagnostic and prognostic utilities of multimarkers approach using procalcitonin, B-type natriuretic peptide, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in critically ill patients with suspected sepsis. *BMC Infect Dis*. 2014 Apr 24;14(1):224. [Epub ahead of print]

204) Shin YJ, Kim TH, Won AJ, Jung JY, Kwack SJ, Kacew S, Chung KH, Lee BM, Kim HS. Age-related differences in kidney injury biomarkers induced by cisplatin. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014 Mar 26;37(3):1028-1039.

205) Candido S1, Maestro R, Polesel J, Catania A, Maira F, Signorelli SS, McCubrey JA, Libra M. Roles of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human cancer. *Oncotarget*. 2014 Feb 1. [Epub ahead of print]

206) Torres-Salido MT, Cortés-Hernández J, Vidal X, Pedrosa A, Vilardell-Tarrés M, Ordí-Ros J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Apr 7. [Epub ahead of print]

207) Janas RM, Ochocińska A, Snitko R, Dudka D, Kierkuś J, Teisseyre M, Najberg E. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in blood in children with inflammatory

bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Apr 10. doi: 10.1111/jgh.12597. [Epub ahead of print]

208) Filiopoulos V1, Biblaki D, Vlassopoulos D. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a promising biomarker of contrast-induced nephropathy after computed tomography. *Ren Fail*. 2014 Mar 27. [Epub ahead of print]

209) Wang Y, Zeng TT. Clinical significance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in colorectal cancer: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2014 Feb 21;13(AOP). [Epub ahead of print]

210) In JW, Kim JE, Jeong JS, Song SH, Kim HK. Diagnostic and prognostic significance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in disseminated intravascular coagulation. *Clin Chim Acta*. 2014 Mar 20;430:145-9. doi: 10.1016/j.cca.2014.01.022. Epub 2014 Feb 6.

211) Koukoulaki M, Spyropoulos C, Hondrogiannis P, Papachristou E, Mitsi E, Kalfarentzos F, Goumenos DS. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker of Acute Kidney Injury in Patients with Morbid Obesity Who Underwent Bariatric Surgery. *Nephron Extra*. 2013 Oct 31;3(1):101-105. eCollection 2013.

212) Xue W, Xie Y, Wang Q, Xu W, Mou S, Ni Z. Diagnostic performance of urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in an obstructive nephropathy patient. *Nephrology (Carlton)*. 2014 Apr;19(4):186-94.

213) Sprenkle PC, Wren J, Maschino AC, Feifer A, Power N, Ghoneim T, Sternberg I, Fleisher M, Russo P. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute kidney injury after kidney surgery. *J Urol*. 2013 Jul;190(1):159-64.

- 214) Liu S, Che M, Xue S, Xie B, Zhu M, Lu R, Zhang W, Qian J, Yan Y. Urinary L-FABP and its combination with urinary NGAL in early diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery in adult patients. *Biomarkers*. 2013 Feb;18(1):95-101.
- 215) Abassi Z, Shalabi A, Sohotnik R, Nativ O, Awad H, Bishara B, Frajewicki V, Sukhotnik I, Abbasi A, Nativ O. Urinary NGAL and KIM-1: biomarkers for assessment of acute ischemic kidney injury following nephron sparing surgery. *J Urol*. 2013 Apr;189(4):1559-66.
- 216) Adiyanti SS1, Loho T. Acute Kidney Injury (AKI) biomarker. *Acta Med Indones*. 2012 Jul;44(3):246-55.
- 217) Duan SB, Liu GL, Yu ZQ, Pan P. Urinary KIM-1, IL-18 and Cys-c as early predictive biomarkers in gadolinium-based contrast-induced nephropathy in the elderly patients. *Clin Nephrol*. 2013 Nov;80(5):349-54.
- 218) Ko GJ, Grigoryev DN, Linfert D, Jang HR, Watkins T, Cheadle C, Racusen L, Rabb H. Transcriptional analysis of kidneys during repair from AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers of AKI-to-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 Jun;298(6):F1472-83.
- 219) Holzscheiter L, Beck C, Rutz S, Manuilova E, Domke I, Guder WG, Hofmann W. NGAL, L-FABP, and KIM-1 in comparison to established markers of renal dysfunction. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Apr;52(4):537-46.
- 220) Fahmy N, Sener A, Sabbisetti V, Nott L, Lang RM, Welk BK, Méndez-Probst CE, MacPhee RA, VanEerdewijk S, Cadieux PA, Bonventre JV, Razvi H. Urinary expression of novel tissue markers of kidney injury after ureteroscopy, shockwave lithotripsy, and in normal healthy controls. *J Endourol*. 2013 Dec;27(12):1455-62.

221) Karlsten SJ, Berg KJ: Acute changes in kidney function following ESWL for renal stones. Br J Urol.; 67(3):241-5.1991.

222) Cass AS: Renal function after bilateral ESWL. J Endourol 1994; 8(6): 395-9.



KISALTMALAR:

ESWL.....	Extrakorporeal şok dalga litotripsi
VKİ.....	Vücut kitle indeksi
CaOx.....	Kalsiyum Oksalat
DÜSG.....	Direkt üriner sistem grafisi
USG.....	Ultrasonografi
İVP.....	İntravenöz Pyelografi
BT.....	Bilgisayarlı tomografi
RIRC.....	Retrograd intrarenal cerrahi
PNL.....	Perkütan nefrolitotomi
ABH.....	Akut böbrek hasarı
ABY.....	Akut böbrek yetmezliği
NGAL.....	Neutrophil gelatinase associated lipocalin
fMLP.....	N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-phenylalanine
NF-κB.....	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
KIM-1.....	Kidney injury molecule-1
TIM.....	T-hücre immunglobulin musin
HAVCR-1.....	Hepatit A virüs sellüler reseptör-1
RCC.....	Böbrek hücreli karsinom
NAG.....	N-acetylglucosaminidase
RIFLE.....	Risk, injury, failure, loss, ESRD (Son dönem böbrek yetersizliği)
AKIN.....	Acute kidney injury network
KDIGO.....	Kidney disease improving global outcomes
FDA.....	Food and Drug Administration (USA)
MMP-9.....	Matrix metalloproteinase-9
EMEA.....	European Medicine Agency
GST-α.....	Glutathione-S-transferase alpha

VEGF.....Vascular endothelial growth factor

TIMP-1.....Tissue inhibitor of metalloproteinases-1



