



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

RATLARDA ESWL SONRASI BÖBREKTE OLUŞAN OKSİDATİF
STRES HASARINDA N-ASETİL SİSTEİNİN KORUYUCU
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. DURSUN BABA

DÜZCE - 2015



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA ESWL SONRASI BÖBREKTE OLUŞAN OKSİDATİF
STRES HASARINDA N-ASETİL SİSTEİNİN KORUYUCU
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. DURSUN BABA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANLARI: PROF. DR. HAYDAR KAMİL ÇAM

PROF. DR. ALİ TEKİN

**Bu Tez Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimince
2013.4.2.144 No'lu Proje Numarası İle Desteklenmiştir.**

DÜZCE - 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve becerisini hiçbir zaman esirgemeyip ufkumu açan; asistanlığını yapmış olmaktan her zaman gurur duyacağım, uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, derin hoşgörü, anlayışı ve deneyimleri ile eğitimimi yönlendiren, iyi bir hekim olarak yetişmem için gayret gösteren tez hocalarım Sayın Prof. Dr. H. Kamil ÇAM'a ve Sayın Prof. Dr. Ali TEKİN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışma hayatımda her zaman değerli desteklerini gördüğüm, olumlu yönlendirmeleriyle bugüne gelmemde büyük emek sahibi olan Sayın Doç. Dr. M. Ali KAYIKÇI 'ya ve asistanlığımın son döneminde bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Sayın Yard. Doç. Dr. Alpaslan YÜKSEL'e

Hayatımı her zaman kolaylaştıran, yakın ilgisini ve desteğini gördüğüm, asistanlık döneminde her zaman fedakâr davranan ve bu süreci tamamlamamı sağlayan sevgili eşim Fatma'ya ve canım kızım Eylül Naz'a

Asistanlığımın son iki yılında aramıza katılan ve evimizin neşesi olan minik kızım Zehra'ya

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen anneme ve babama,

Yoğun ve stresli çalışma ortamında yardım ve desteklerini esirgemeyen ve hayatımın en önemli dönemlerinden birini paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Dursun BABA

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada ratlarda böbreğe Ekstrakorporeal Şok Dalga Litotripsi (ESWL) uygulanmasının, oksidatif stresin bir göstergesi olan plazma oksidatif stres indeksine (OSİ) olası etkisinin ve böbrekte oluşturduğu histopatolojik değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca koruyucu olarak N-Asetil Sistein (NAC)' in etkinliğinin araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada kontrol grubu (grup I, n:6), ESWL grubu (Grup II, n:9) ve ESWL+NAC grubu (Grup III, n:9) olarak toplam 24 adet adet rat kullanıldı. Tüm gruplar; erken dönem ve geç dönem olarak 2 alt gruba ayrıldı. Grup II ve III' deki ratlara anestezi altında ratların kuyruk venine yerleştirilen intravenöz kateterden kontrast madde verilerek floroskopi altında toplayıcı sistemin görüntülenmesi sağlandı. Sol böbreklerine 18 kV şiddetinde, 60 SW/dakika toplam 2000 şok dalgası uygulandı. Grup I deki ratlara herhangi bir sistemik tedavi verilmedi, Grup II deki ratlara ESWL sonrası 1. günden başlanarak 1cc/kg/gün dozunda interaperitoneal salin, grup III deki ratlara ESWL sonrası 1. günden başlanarak 300 mg/kg/gün dozunda interaperitoneal N-asetil sistein verildi. Erken dönem alt gruplara ESWL sonrası 14. günde, geç dönem alt gruplara ise 28. günde kan alma ve sol nefrektomi yapılarak biyokimyasal analiz ve spesimenler histopatolojik olarak incelendi. Çalışmada akut ve kronik hasar ayrı ayrı değerlendirildi. Histopatolojik hasar değerlendirilmesi için tübüler hasar, interstisyel inflamasyon ve kanama, glomerüller ve vasküler yapılarda dilatasyon – konjesyon, inflamatuvar hücre artışı, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis incelenirken, plazmadan total antioksidan kapasite (TAS) ve total oksidan kapasite (TOS) ölçümü yapılarak oksidatif stres indexi (OSİ) hesaplandı.

Bulgular: ESWL uygulaması sonrası NAC verilen grupta (grup III), TOS düzeyi anlamlı derecede daha düşük bulunurken ($p = 0,027$), TAS seviyesinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p = 0,006$). Bunun sonucu olarak OSİ anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p = 0,013$). Bu etki özellikle erken dönemde daha belirgindir. Tübüler hasarın ESWL grubunda daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır ($p=0,022$). Gruplar arasında interstisyel inflamasyon,

konjesyon, inflamatuvar hücre artışı, fibrozis ve atrofi değişkenleri ortancaları bakımından anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada, böbreğe ESWL uygulamasının serbest oksijen radikal oluşumunu artırıp, oksidatif strese yol açabileceği ve tübüler hasara sebep olabileceği göstermiştir. ESWL'ye bağlı oksidatif stresin ve tübüler hasarın azaltılmasında NAC etkili bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: vücut dışı şok dalga ile taş kırma, böbrek, oksidatif stres, sıçan

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the possible effects of renal extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) on the plasma oxidative stress index (OSI) as a marker for oxidative stress, and to observe the histopathological changes that occur in the kidneys. Secondly, the protective role of N-acetyl-cysteine administration was evaluated.

Material-method: The current study included 24 rats. These rats divided into 3 groups as the control group (Group I, n:6), ESWL group (Group II, n:9), and ESWL+NAC group (Group III, n:9). All groups were further divided into two subgroups as short-term and long-term. In Groups II and III, contrast material was administered through an intravenous catheter that was placed in the vein of the rat tail, and a collecting system was visualized under fluoroscopy with general anesthesia. A total of 2000 shock waves were applied to the left kidney with an amplitude of 18 kV and a rate of 60 SW/minute. From the 1st day after ESWL, intraperitoneal saline at a dose of 1 ml/kg/day was administered to the rats in Group II, intraperitoneal N-acetyl cysteine at a dose of 300 mg/kg/day was given to Group III and no treatment was administered to Group I. Blood samples were taken and left nephrectomy specimens were obtained for blood biochemical analyses and histopathological examinations on the 14th day following ESWL in the short-term subgroups and on the 28th day following ESWL in the long-term subgroups, respectively. Acute and chronic damage were evaluated individually. Tubular damage, interstitial inflammation and hemorrhage, dilatation-congestion in the glomerular and vascular structures, increase in inflammatory cells, tubular atrophy, and interstitial fibrosis were examined for histopathological damage. The oxidative stress index (OSI) was calculated by measuring plasma total antioxidant status (TAS) and total oxidant status (TOS).

Results: In the group in which NAC was administered following ESWL (Group III), TOS levels were significantly lower ($p = 0.027$) and TAS levels were significantly higher ($p = 0.006$). As a result, OSI was lower ($p = 0.013$). This effect was particularly significant in the short-term subgroup. It was also concluded that tubular damage was higher in the ESWL group ($p = 0.022$). No significant difference

was observed between the median values of the groups in terms of interstitial inflammation, congestion, increase in inflammatory cells, fibrosis, and atrophic changes.

Conclusion: Current study demonstrated that ESWL can cause oxidative stress and tubular damage by increasing free oxygen radical production. NAC was effective in decreasing ESWL-induced oxidative stress and tubular damage.

Key words: Extracorporeal shock wave lithotripsy, kidney, oxidative stress, rat

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLO VE RESİMLERİN LİSTESİ.....	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ:	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Taş Hastalığı.....	3
2.1.1 Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Taş oluşumu ile ilgili risk faktörleri	3
2.1.3. Taş oluşumu mekanizmaları.....	4
2.1.4. Taş tipleri.....	6
2.1.5. Taş hastalığında tanı	7
2.2 Ekstrakorporeal Şok Dalga Litotripsi (ESWL)	9
2.2.1.Tanımı	9
2.2.2. ESWL'nin tarihçesi.....	9
2.2.3. ESWL'nin çalışma prensibi ve temel özellikleri:	10
2.2.4. ESWL'de kullanılan enerji kaynakları	10
2.2.5. ESWL'de şok dalgası iletimi ve odaklama.....	11
2.2.6. ESWL'nin taş kırma mekanizmaları.....	12
2.2.7. Şok dalgalarının biyolojik etkileri	13
2.2.8. ESWL'de anestezi.....	13
2.2.9. ESWL'nin komplikasyonları	13
2.2.10. ESWL'nin kontrendikasyonları	13
2.2.11. ESWL'nin başarısını etkileyen faktörler:	14
2.3. SERBEST RADİKALLER	15
2.3.1 Tanım :	15

2.3.2. Reaktif oksijen türleri	15
2.3.3. Serbest radikal kaynakları	18
2.3.4. Serbest radikallerin vücuttaki etkileri ve hasar oluşturma mekanizmaları	20
2.3.5. Antioksidan savunma sistemleri	21
2.4. Total Antioksidan Kapasite (TAS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	27
2.5 Oksidatif Stres	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM:	29
3.1. Denekler	29
3.2. Deney Grupları:	29
3.3. ESWL uygulaması:	30
3.4. Sakrifikasyon	30
3.5. Deneyin Tamamlanması	31
3.6. Biyokimyasal inceleme	32
3.7. Histolojik değerlendirme	32
3.8. İstatistiksel Analiz	34
4- BULGULAR	35
4.1. Biyokimyasal inceleme sonuçları	35
4.2. Histopatolojik inceleme sonuçları	36
5- TARTIŞMA	40
7. KAYNAKLAR	45
8. EKLER	53
EK: Hayvan Araştırmaları Etik Kurul Belgesi	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAT	Katalaz
DÜSG	Direkt Üriner Sistem Grafisi
ESWL	Extracorporeal Shock Wave Lithotripsi
GSH	İndirgenmiş Glutasyon
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
GSSG	Oksitlenmiş Glutasyon
GST	Glutasyon -S- Transferaz
HNO ₃	Nitrik Asit
HOCl	Hipoklorik Asit
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksid
HO·	Hidroksil Radikali
IVP	Intravenöz Pyelografi
MDA	Malondialdehid
NAD	Nikotinamid Dinükleotid
NADH	Redükte Nikotinamid Dinükleotid
NADP	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NADPH	Redükte Nikotinamid Dinükleotid Fosfat
O ₂ -	Süperoksid Radikali
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
PCNL	Perkütan Nefrolitotomi
RIRS	Retrograd intrarenal cerrahi
SOD	Süperoksid Dismutaz
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
TAS	Total Antioksidan Seviye
TOS	Total Oksidan Seviye
USG	Ultrasonografi

URS

ÜSTH

Üreterorenoskopi

Üriner sistem taş hastalığı

TABLO VE RESİMLERİN LİSTESİ

Tablo 1. Taş tipleri

Tablo 2. Oksijen türevi bileşikler

Tablo 3. Serbest radikal oluşumuna neden olan dış etmenler ve neden oldukları patolojiler

Tablo 4. Histopatolojik puanlandırma tablosu

Tablo 5. Kontrol ve çalışma gruplarının biyokimyasal oksidatif stres parametreleri açısından karşılaştırılması

Tablo 6. Kontrol ve çalışma gruplarının histolojik değişiklikler açısından karşılaştırılması

Resim 1. Ekspolore edilmiş sol böbrek ve kan alma işlemi

Resim 2. Ödem ve tubuler hasar (14. gün ESWL Grubu)

Resim 3. Konjesyon ve tubuler hasar (28. gün ESWL Grubu)

Resim 4. Konjesyon (14. gün ESWL Grubu)

1.GİRİŞ ve AMAÇ:

Üriner sistem taş hastalığı (ÜSTH); oldukça eski bir halk sağlığı problemi olarak MÖ. 4800'deki Mısır yazıtlarında ve mumyalarda rastlanılan, tedavi edilmediği takdirde böbrek fonksiyon bozukluğu ve renal hasara neden olabilen sistemik bir hastalık olarak tanımlanmıştır (1). Üriner sistem hastalıkları içinde enfeksiyonlar ve prostat patolojilerinden sonra üçüncü sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (1). Bölgesel ve ırksal farklılık göstermesine rağmen taş hastalığının görülme sıklığı %12 ile %15 arasında değişmekte olup, ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada %14,8 olarak rapor edilmiştir (2-4). Üriner sistem taş hastalığı rekürrensi yüksek olan bir sistemik hastalıktır ve genellikle tanı ve tedavi sonrası uygun profilaksi uygulanmaz ise bir yıl içindeki tekrarlama riski %10, iken hayat boyunca rekürrens riski ise %50–70 arasında değişmektedir (5).

Üriner sistem taşlarına bağlı mortalite tedavi modellerindeki gelişmeler nedeniyle giderek azalmıştır, fakat taşa bağlı morbidite önemli bir halk sağlığı sorunu olarak halen ürolojinin önemli konu alanlarından biridir. Taş hastalığının tedavisi medikal tedaviden cerrahi tedaviye kadar varan geniş bir yelpazede klinik uygulama bulmuştur. Medikal tedavide taş oluşumunu engelleyici diyet, oluşmuş taşları eritici ve düşmesini sağlayıcı tedaviler amaçlanmaktadır. Vücut dışı şok dalga ile taş kırma (ESWL) ise girişimsel tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Neredeyse her yaştaki taş hastalarında cerrahi öncesi en önemli tedavi alternatifi durumundadır. Birçok hasta için de ilk tedavi yaklaşımıdır. Cerrahi tedavide ise endoskopik retrograd, perkütan taş cerrahisi, laparoskopik ve açık cerrahi yöntemleri mevcuttur.

Yüksek oranda nüks etmesi, maddi kayıp, iş gücü kaybı ve cerrahi operasyonların neden olduğu morbidite ve mortaliteler nedeni ile tedavide noninvaziv yöntemler araştırılmaya başlanmıştır (6). Bunun sonucu olarak vücut dışındaki bir kaynaktan elde edilen ses dalgaları şok dalgasına dönüştürülüp, taşa yönlendirilmesi ve oluşan mekanik etki ile taşın kırılması esasına dayanan ESWL ortaya çıkmıştır (1). İlk defa 1980'de Münih Üniversitesinde Dr. Chaussy, Dornier HM3'ü (Human-3) insan böbrek taşı tedavisinde başarı ile kullanmış ve bu tarihten sonra ESWL tedavisi üriner sistem taş hastalığında yerini almıştır. ESWL'nin klinik kullanımında artışa sebep olan en önemli faktörler noninvaziv olması, kolay uygulanması, iş gücü kaybı

olmaması ve hospitalizasyon gerektirmemesidir. Bu avantajları nedeniyle invaziv yöntemlerin yerini almaya başlamıştır (7). Günümüzde da taşın cinsi, lokalizasyonu ve büyüklüğüne göre farklılıklar olsa da birçok taş hastasında ilk seçenek tedavi yöntemi olarak önemini korumaktadır.

ESWL'nin kolay uygulanabilir, güvenilir ve noninvaziv bir yöntem olması kullanımını artırsa da yan etki ve komplikasyonları olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır (8, 9). ESWL'ye bağlı yan etki ve komplikasyonlar akut ve kronik olarak sınıflandırılabilir. Çünkü ESWL'nin akut ve/veya kronik böbrek hasarına neden olduğu çeşitli çalışmalarla belirlenmiştir (10). ESWL'nin komplikasyonları; direkt olarak şok dalgalarına, taş parçalanmasına ve taş parçalarının mekanik etkilere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. ESWL'nin akut yan etkileri arasında; cilt değişiklikleri (ekimoz, ödem), hematüri, hidronefroz, hematomlar (subkapsüler, perirenal ya da cilt altı), üretral ya da üreteral obstrüksiyon, şok dalgasına bağlı aritmiler, böbrek konjesyonu, perirenal kapillerin konjesyonu veya rüptürü, ürotelyumda ödem ve hasar ile üriner sistem dışındaki organlarda yaralanmalar sayılabilir. ESWL'nin kronik etkileri arasında ise hipertansiyon, böbrekte skar gelişimi ve böbrek fonksiyonlarında azalma, perirenal fibrozis, üreterde fibrozis ile üreterokolik fistül yer almaktadır (7).

Böbreklerde ESWL'ye ikincil olarak meydana gelen hasarların bir çoğunda, geçici renal iskemi ve bunu izleyen reperfüzyonun neden olduğu oksidatif stresin rol oynayabildiği çeşitli çalışmalar sonrası ortaya konulmuştur (11-15). Bu oksidatif stres sonrasında diğer olası mekanizmaların da devreye girmesiyle böbrekte bir takım histolojik değişikliklerin de ortaya çıkması mümkündür.

Bu çalışmada ESWL'nin yol açtığı oksidatif stres sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin neden olduğu böbrek hasarının gösterilmesi ve antioksidan kullanımının koruyucu etkisinin araştırılması planlanmaktadır. Bu amaçla rat deneysel ESWL modelinde böbreğe ESWL uygulanmasının oksidatif stresin bir göstergesi olarak plazma oksidatif stres indeksi (OSİ)'ne olası etkisinin ve oluşan histopatolojik değişikliklerin değerlendirilmesi ve koruyucu olarak N-asetil sisteinin rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Taş Hastalığı

2.1.1 Epidemiyoloji

Üriner sistem taş hastalığı (ÜSTH) oldukça eski bir halk sağlığı problemi olarak MÖ. 4800' deki Mısır yazıtlarında ve mumyalarda rastlanılan, tedavi edilmediği takdirde böbrek fonksiyon bozukluğu ve renal hasara neden olabilen sistemik bir hastalıktır. Üriner enfeksiyonları ve prostat patolojilerinden sonra üçüncü sıklıkla üriner sistemi etkileyen patoloji olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Bölgesel ve ırksal farklılık göstermesine rağmen taş hastalığının görülme sıklığı %12 ile %15 arasında değişmekte olup, ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada %14,8 olarak rapor edilmiştir (2-4). Üriner sistem taş hastalığı rekürrensi yüksek olan bir sistemik hastalıktır ve genellikle tanı ve tedavi sonrası uygun önlemler alınmaz ise bir yıl içindeki tekrarlama riski %10, iken hayat boyunca tekrarlama riski ise %50–70 arasında değişmektedir (5).

Üriner sistem taş hastalığı oluşumunda; çevresel, anatomik ve genetik faktörlerin karşılıklı etkileşiminden meydana gelen multifaktöriyel bir etyolojinin rol oynadığına inanılmaktadır. Yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık, sıvı alımı, coğrafya, iklimsel etkenler, meslek gibi faktörlerin taş oluşumunu etkilediği kabul edilmektedir. Hastalık daha çok orta yaşlarda ortaya çıkmaktadır (16). Yüksek sıcaklık ve nem oranı olan iklim özellikleri, aşırı tuz, protein ve hayvansal yağ tüketimi içeren diyet alışkanlıkları, fırın işçileri ve uzun süreli uçuş personeli gibi mesleki özellikler taş oluşumunu kolaylaştıran faktörler olarak tanımlanmıştır (17-19). Taş hastalığı erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. Erkek kadın oranı farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda farklı oranlar saptansa da kabaca 1,4-2,1 /1 arasında değişmektedir.(2, 20-22)

2.1.2. Taş oluşumu ile ilgili risk faktörleri

Taş oluşumunda birçok risk faktörü saptanmıştır. En sık rastlanılan risk faktörleri hiperkalsiüri, hiperokzalüri, hiperürükozüri ve hipositatüri olup, idrar miktarında azalma da bu duruma neden olabilen çok önemi bir etken olarak sayılabilir. İdrarda taş oluşumunu önleyen ya da azaltan maddelerin yetersizliği ve taş oluşumuna katkı

sağlayan maddelerin de artışı özel risk faktörleri arasında sayılabilir (23).

Hastalığın yaş (erken yaşta daha sık olması), taş oluşumuna predispozan hastalıklar (hiperparatroidi, renal tübüler asidoz, sarkoidozis, hipertroidi, intestinal rezeksiyon, jejunioileal bypass, Crohn Hastalığı... gibi), ilaç kullanımı (Ca ve D vitamininin aşırı kullanımı, asetazolamide, triamterene, indinavir, sülfonamidler), anatomik bozukluklar (tübüler ektazi, üreteropelvik bileşke darlığı, üreteral darlık, üreterosel, vesikoüreteral reflü... gibi) başlıca sayılabilecek risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır (1).

2.1.3. Taş oluşumu mekanizmaları

Taşların oluşumunda birçok teori ve görüşler ileri sürülmüştür. Bunların hiç biri tek başına bütün taşların oluşumunu açıklamak için yeterli olmadığı için birden fazla teori ile taş oluşumu açıklanmaya çalışılmaktadır.

Böbrek taşlarının oluşum mekanizmalarını açıklamak amacıyla beş teori öne sürülmüştür. Bunlar;

- Süpersatürasyon-Kristalizasyon Teorisi
- İdrar İnhibitörleri Eksikliği
- Matriks - Nükleasyon Teorisi
- Epitaksi
- Kombine Teoriler

2.1.3.1. Süpersaturasyon-kristalizasyon teorisi

Herhangi bir maddenin sudaki konsantrasyonu arttıkça çözünübilirliği azalır ve kristal oluşumu başlar. Sıcaklık, pH ve içerdiği diğer maddelerden dolayı idrarda suya göre daha fazla madde eriyik halinde bulunabilmektedir. İdrar suya oranla çok daha fazla miktardaki elementi eriyik halde tutabilir. Ancak idrarda da bu elementlerin miktarı çok arttırılırsa artık eriyik halde kalamaz ve kristal çekirdekleri oluşmaya başlar. Bu nedenle 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 büyüyebilir ve bu kristal çekirdekleri birbirlerine bağlanarak agregasyon oluşturabilirler. Sonuçta serbestçe idrar içinde veya bir

yüze tutunarak taş formasyonu meydana gelir. Bu teori ile ürik asit, sistin ve magnezyum amonyum fosfat taşlarının oluşumu açıklanabilir (24).

2.1.3.2. İnhibitör eksikliği teorisi

Bu teoriye göre taş oluşumunun inhibitörler ve saturasyon arasındaki dengeye bağlı olduğu söylenebilir. İnhibitörler organik ve inorganik yapıda olabilirler. Taş oluşumunun değişik aşamalarına etki yaparak inhibitör olarak görev üslenirler. İdrarda sitrat, Mg, pirofosfat, nefrokalsin, Tamm-Horsfall proteini, üropontin, çinko, alanin ve glikozaminoglikanlar gibi inhibitörler vardır. Bunlar, kristallerin birbiri ile birleşmesini engellerler (25, 26).

2.1.3.3. Matriks-Nükleasyon Teorisi

İdrarında bulunan bir takım proteinler bir çekirdek oluşturur ve bunun üstüne çöken kristaller taşı meydana getirir.(27). Matriks, idrardaki proteinlerin bir derivativesi olup, protein, heksan, ve heksaminler içerir. Matriks bir taraftan kristal büyüme ve agregasyonunu önleyerek inhibitör etki yaparken, diğer yandan da taş yapısının %2-10'unu oluşturmaktadır. Nadiren enfekte ve az fonksiyon yapan böbreklerde tamamen matriksten oluşan matriks taşları oluşabilir. Bu taşlar düz grafilerde görülemezler.

2.1.3.4. Epitaksi teorisi

İdrarda çok fazla kristal oluşursa kan kısmında kristal yapan maddenin saturasyonu azalır ve kristal büyümez. Ancak bir başka element fazla ise bu defa ilk kristalin yüzeyine bunlar yapışarak (epitaksi) iç ve dış tabakası farklı yapıda taş oluşur. Epitaksiyal teoriye örnek olarak kalsiyum oksalat-ürik asit taş oluşumu örnek olarak verilebilir (28).

2.1.3.5. Kombine teoriler

Üriner sistem taşı oluşumu için yukarıda sayılan teorilerin hepsinin etkisi olduğunu savunan teoridir. Taş oluşumunu her zaman tek teoriyle açıklamak mümkün değildir. Genellikle birden çok mekanizma birlikte çalışarak taş oluşturur. Tüm teorileri beraberce değerlendirmekte ve böbreğin kristalize olacak maddeyi atması ve pH değerlerine etki yapması gerektiğini ileri sürer. Bu nedenle kombine teoriler taş oluşumunda daha gerçekçi teorilerdir.

2.1.4. Taş tipleri

Üriner sistem taşlarının %35'i kalsiyum oksalat taşlarıdır. %30-35 mikst kalsiyum oksalat ve fosfat, %15-20 magnezyum amonyum fosfat, %5-10 ürik asit taşlarına rastlanır. Pür kalsiyum fosfat %5, sistin taşları ise %2 oranında görülür. Bunun dışında kalan taşlar enderdir. Buradan da anlaşılacağı gibi taşların %70'i kalsiyum oksalat içerir (1).

Tablo 1. Taş tipleri

Madde Adı	Mineral Adı	Formül
Kalsiyum Okzalit Monohidrat	Whewellite	$CaC_2O_4 \cdot H_2O$
Kalsiyum Okzalit Dihidrat	Weddellite	$CaC_2O_4 \cdot 2H_2O$
Hidroksiapatit	Hidroksiapatit	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$
Karbonat-apatit	Karbonat-apatit	$Ca_{10}(PO_4,CO_3,OH)_6(OH)_2$
Kalsiyum Hidrojen Fosfat Dihidrat	Brushite	$CaHPO_4 \cdot 2H_2O$
Trikalsiyum Fosfat	Whitlockite	$Ca_3(PO_4)_2$
Mg Amonyum Fosfat Heksahidrat	Strüvit	$MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$
Anhidroz Ürik Asit	Yok	$C_5H_4N_4O_3$
Ürik Asit Dihidrat	Yok	$C_5H_4N_4O_3 \cdot 2H_2O$
Amonyum Asit Ürat	Yok	$C_5H_3N_4O_3NH_4$
Sodyum Asit Ürat Monohidrat	Yok	$C_5H_3N_4O_3Na \cdot H_2O$

2.1.5. Taş hastalığında tanı

2.1.5.1. Semptom ve Bulgular

Üriner sistem taşları çoğunlukla ağrı ile semptom verir ve ağrı genellikle kolik vasıftadır. Taşın üriner sistemdeki lokalizyonu, boyutu ve yaptığı obstrüksiyonun derecesine göre farklı şiddette klinik semptom verebilir. Renal kolik üriner obstrüksiyona bağlı oluşan basınçla renal pelvisteki sinir uçlarının uyarılması ile oluşmaktadır (29). Genellikle gece ya da sabah karşı başlar, ani başlangıçlı, lomber bölgeye lokalize ve hastayı kıvrandırır tarzdadır. Taşın hareketine bağlı olarak ağrı lokalizyonu abdomene ve distal üreter taşlarında skrotuma ve labialara yayılabilir. Distal üreter taşlarında pollaküri ve urgensi görülebilir. Böbrek ve midenin çöliak ganglondan innerve olması nedeniyle renal koliğe sıklıkla bulantı ve kusma eşlik eder. Yine ağrıya bağlı takipne, terleme ve taşikardi olabilir. Üriner sistemde obstrüksiyon ve enfeksiyon varsa ateş yükselebilir.

Üriner sistem taş hastalığı tanısı, iyi fizik muayene, ayrıntılı anemnez, labrotuar tetkikleri ve radyolojik görüntüleme ile konulur Abdomen ve flank bölgesi muayene edilmeli ve kostovertebral açısı hassasiyetine bakılmalıdır. Beslenme ve sıvı alımı, taş hikayesi, ilaç kullanımı, genetik yatkınlık, anatomik bozukluk, geçirilmiş cerrahi operasyon sorgulanmalıdır (30). Ayrıntılı bir abdominal muayene ile diğer ağrı nedenleri ekarte edilmelidir. Abdominal aort anevrizmaları, abdominal tümörler, kadın pelvis patolojileri, lomber disk hernisi, inkarsere inguinal herniler, intestinal ileus, sağ tarafta safra koliği, kolesistit, sol tarafta mide ülseri, akut pankreatit ve gebelik üriner sistem taş hastalığını taklit edebilir (29) .

Kolik ağrı ile başvuran tüm hastalara idrar tetkiki yapılmalıdır. İdrar tetkikinde mikroskopik hematüri ya da makroskopik hematüri, eş zamanlı enfeksiyon varsa lökositlerde artma gözlemlenebilir. İdrar tetkikinde pyüri görülen hastalarda mikrobiyolojik analiz (kültür-antibiyoqram) yapılarak enfeksiyon araştırılmalıdır.

Taş oluşumu için yüksek risk grubunda olan, ilk tanıda multipl taşı olan ve/veya nüks taşı olan olgularda detaylı ürometabolik analiz önerilmektedir. Metabolik analiz amaçlı; 24 saatlik idrarda total hacim, kalsiyum, magnezyum, sitrat, okzalat, sistin ve ürik asit değerlerine, serumda kreatinin, ürik asit, kalsiyum, fosfor, üre, protein, alkalen fosfataz, sodyum, potasyum, gerektiğinde paratiroid hormon ölçümü yapılmalıdır (30).

2.1.5.2. Radyolojik Bulgular

Üriner sistem taşlarının tanısında radyolojik tetkikler büyük öneme sahiptir. Bu tetkikler direkt üriner sistem grafisi (DÜSG), ultrasonografi, intravenöz pyelografi (IVP) ve kontrastsız bilgisayarlı tomografiden (BT) yararlanılır. IVP üriner sistem taşı tanısı koymada klasik olarak altın standart olarak kabul edilmektedir (31). IVP taşın büyüklüğü, lokalizasyonu, obstrüksiyonun şekli ve derecesi ve böbreğin fonksiyonu hakkında bilgi verir. Nonopak taşlar ise IVP'da toplayıcı sistemde dolma defekti şeklinde bir görünüm verir (30). Günümüzde kontrastsız BT işlem kolaylığı ve milimetrik taşları dahi saptayabilmesi gibi avantajlarıyla önemli olarında yaygınlık kazanmıştır.

Böbrek taşlarının %90'ı radyopaktır. Ürik asit taşları dışındaki tüm taşlar klinik olarak radyoopasite gösterirler. Direkt filmde böbrek bölgesinde görülen bir radyoopasite böbrek taşının haricinde, mezenter lenf kalsifikasyonu, dalak kalsifikasyonu, safra kesesi taşı, intestinal ve ekstraintestinal yabancı cisimler, damar duvarı kalsifikasyonları veya kotların kartilaj kısmının kalsifikasyonları ile ilişkili olabilir. Bunların ayrımı için karın yan grafilere veya kontrastsız BT tetkikleri yapılabilir.

Üriner sistem taşlarının radyolojik tanısında günümüzde tercih edilen diğer bir yöntem BT'dir ve gün geçtikçe kullanım sıklığı artmaktadır. Bunun da bazı avantajları vardır. Düz grafide görülmeyen radyolüsent taşlar bu teknikte görülebilir. Görüntüleme yapmak için genellikle kontrast ihtiyacı yoktur. İncele sırasında taşın yanı sıra batın içi patolojilerde tespit edilebilir. Yine renal kolik şikayeti ile başvuran bir hastada böbrek yanında üreter taşlarını da göstermesi açısından özellikle spiral tomografi tercih edilen bir yöntemdir (32).

2.1.5.3. Taş hastalığında tedavi

Böbrek taşı tedavisinin planlanmasında dikkat edilmesi gereken faktörler arasında, taşın lokalizasyonu, boyutları, tek veya birden fazla olması, üriner sistem özellikleri, hastanın ek patolojileri, yaşı ve aktivitesi sayılabilir (30). Tedavi planlanmasında izlenecek sıra ise ilk olarak ağrının kesilmesi, daha sonra taşların olabildiğince temizlenmesi ve son olarak, taş oluşumunun ya da mevcut taş veya taşların büyümesinin engellenmesi olarak sayılabilir(30). Bu amaçla girişimsel olarak işlemler ESWL, perkütan nefrolitotomi (PCNL), üreterorenoskopi (URS), açık ve laparoskopik

cerrahidir. Doğrudan taşla yönelik tedavi endikasyonları; inatçı ağrı, bilateral üriner obstrüksiyon, önlenemeyen ve tekrarlayan enfeksiyonlar, böbrekte progresiv hasar oluşması ve ciddi hematüri olarak sayılabilir (3, 5). Uygun olan tedavi tek ya da kombine olarak uygulanır.

2.2 Ekstrakorporeal Şok Dalga Litotripsi (ESWL)

ESWL ile üriner sistem taşlarının tedavi edilmesi üroloji alanında gerçekleştirilen en önemli gelişmelerden birisidir. ESWL'nin kullanıma girmesinden sonra taş ameliyatlarında büyük bir azalma kaydedilmiştir. Yıllar içerisinde tüm dünyada kullanımı, taş kırma cihazlarının geliştirilmesiyle de belirgin bir artış göstermiş ve en önemli tedavi seçeneklerinden birini oluşturmuştur.

2.2.1.Tanımı

Vücut dışından şok dalgaları ile taş kırma (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: ESWL)'nin kısaca prensibi bir enerji kaynağından çıkan şok dalgalarının taşın üzerine odaklanarak taşın kırılmasını sağlamaktır. Şok dalgaları yüksek şiddetli ses dalgalarıdır. Bu şok dalgaları, sıvı ortam içerisinde fizik kuralları sonucu olarak daha şiddetli etki ederek taşla çarpıp onu parçalamaktadır (1, 33).

2.2.2. ESWL'nin tarihçesi

Şok dalgalarının medikal olarak kullanılması fikri ilk olarak 1950'li yıllarda Rusya'da ortaya çıkmıştır. Bir Alman uçak firması olan Dornier, yağmur damlalarının uçak kanatları üzerinde yaptığı tahrifatin nedenlerini araştırırken şok dalgalarının katı cisimleri kırabilecek bir güç olduğunu tespit etmiş ve böylece şok dalgalarıyla vücutta oluşan taşların tedavi edilmesine yönelik çalışmalara başlanmıştır (34). 1974 yılında Dornier firması ve Alman Teknoloji Bakanlığı çalışmaya başlamış. Başarılı hayvan deneyleri sonrası ESWL tedavisi, Şubat 1980 yılında Christian Chaussy ve arkadaşları tarafından Münih Üniversitesi Üroloji Kliniği'nde kullanılmaya girmiştir (35, 36).

Alman uzay araçları firması olan Dornier tarafından üretilen ve ilk defa kullanılan prototip HM-1(Human Model-1) cihazı ile 200 hastanın 1 cm. çapındaki renal pelvis taşları tedavi edildi (35). Dornier firması daha sonra HM-2 (Human Model-2) ve HM-3 (Human Model -3) litotriptörleri üretti. 1984 yılında HM-3 (Human Model-3) litotriptörü piyasaya çıkartıldı. Aynı yıl FDA onayı alan bu cihazların kullanımı yaygınlaştı. İlk üretime giren litotriptörlerin şok üretim kaynağı elektrohidrolik

jeneratördü. Daha sonra piezoelektrik (1986) ve elektromanyetik (1987) gibi jeneratörlerle şok dalgası üreten yeni jenerasyon litotriptörler üretildi (33).

1990-1993 yılları arası çoğu taş kırma cihazı üreten firma yeni makineler geliştirmiş ya da eski makinelerini modifiye ederek üçüncü jenerasyon taş kırma cihazlarını oluşturmuşlardır. Bu taş kırma cihazlarında odaklama sistemi olarak floroskopi, ultrasonografi veya kombine olarak yer almaktadır. Yine şok dalga kaynağından geniş aralıklı bir enerji çıkışına sahiptirler, anestezi gerektirmezler ve çok yönlü kullanılabilen bir masaya sahiptirler (7).

2.2.3. ESWL'nin çalışma prensibi ve temel özellikleri:

ESWL'de temel işlem; vücut dışında üretilen şok dalgalarının, iletken bir ortam (su) kullanılarak, vücut içinde bir hedefe yönlendirilmesidir. Çok sayıdaki litotriptörlere rağmen bu cihazların hepsi aynı akustik fizik kurallarına dayanır. Pozitif dalgadaki keskin pik ve bunu izleyen negatif çekilme dalgasından oluşan şok dalgası vücut dışında üretilir ve taşları parçalamak üzere vücut içerisinden geçirilir (10). Ses dalgaları su banyosu veya su ortamından insan vücuduna kolayca geçirilir, çünkü su ve insan vücudu benzer dansitelerdedirler. Fakat sudan taşa geçerken meydana gelen dansite değişimi taş parçalanmasına neden olur (7).

Bütün litotriptörler 4 ana özelliği paylaşır:

- a- Şok dalgası üreten enerji kaynağı (elektrohidrolik, elektromanyetik, piezoelektrik)
- b- Odaklayıcı sistem (elipsoid yansıtıcı, akustik lens sistemi, piezoelektrik kristaller)
- c- Temas ortamı (komplet su yatağı, parsiyel su yatağı, su yastığı ve jel)
- d- Taş lokalizasyonunu sağlayan görüntüleme sistemi (ultrasonografi, floroskopi veya bunların kombinasyonu)

2.2.4. ESWL'de kullanılan enerji kaynakları

2.2.4. 1. Elektrohidrolik jeneratör:

Bir su yastığının tabanına oturtulmuş elektrottan bir sperk-gap aracılığıyla mikrosaniyede 15.000-20.000 volt şok dalgası oluşur. Bu yüksek voltaj enerji suda hızlı bir buharlaşma ve genişlemeye yol açarak şok dalgasını oluşturur. F1 odağında oluşan dalga elipsoid reflektör ile F2 odağındaki taşa gönderilir. Dornier HM3 taş kırma litotriptörleri içinde altın standart olmaya devam ederken, elektrotlarının yarı ömrünün kısa olması şoklar arasında değişken basınçlara neden olmaktadır.(10). Bu jeneratörün belirgin avantajı

böbrek taşlarını kırmadaki etkinliğidir. Dezavantajları göreceli olarak kısa elektrot ömrü ve şoktan şoka büyük basınç dalgalanmalarıdır (33).

2.2.4. 2. Elektromanyetik jeneratör:

Elektromanyetik cihazlarda şok dalgaları bir elektrik impulsunun silindirik şok tüpünün ortasına konumlu ince sirkuler metalik membranı hareket etmesiyle oluşur (7). Elektrohidrolik litotriptör elipsoid reflektörden sferik yayılan fokuslanmış şok dalgaları üretmesine rağmen; elektromanyetik jeneratörler hem düz hem de silindirik şok dalgaları üretirler. Şok dalgasındaki enerji hedef üzerinde bir akustik lens ile fokuslanmak üzere konsantre hale gelir. Üretilen enerji hastanın vücudunda geniş bir cilt alanına yayıldığı için daha az ağrıya neden olur. Sık elektrot replasmanı gerektirmemesi diğer bir avantajıdır. Dezavantajı yüksek enerji ile küçük fokal alanda böbrek hasarı oluşmasına neden olmasıdır(33).

2.2.4. 3. Piezoelektrik jeneratör:

Şok dalgaları seramik elementinin yüksek frekanslı yüksek voltajlı pulslarla uyarılması sonucu genişlemesiyle üretilir. Şok dalgası fokal odak noktasındaki küçük su havuzuna veya su dolu keseye doğru yayılır. Piezoelektrik litotriptörlerin sferik fokus mekanizması cilt yüzeyi üzerinde hastaların minimal bir rahatsızlık duyabilecekleri fakat diğer enerji kaynaklarıyla kıyaslandığında en küçük enerjiyle dar bir fokal nokta oluşturan, geniş bir şok dalgası giriş noktası oluşturur(37). Bu jeneratörün avantajları doğru fokuslama, uzun servis süresi ve şok dalgasının vücuda girdiği yerde düşük enerji yoğunluğuna bağlı anestezi ihtiyacının az olmasıdır. En büyük dezavantajı ise böbrek taşlarını kırmak için yetersiz enerji yollamasıdır (33).

2.2.5. ESWL'de şok dalgası iletimi ve odaklama

HM3 kullanımında şok dalgası iletimi için geniş su havuzları kullanılırken bu sorunu gidermek için 2. ve 3. kuşak litotriptörler geliştirilmiş, su yastığı ve jel kullanılmaya başlamıştır. ESWL tedavisinde taş lokalizasyonu ve odaklama için ultrasonografi, floroskopi veya bunların kombinasyonu kullanılarak yapılmaktadır. Ultrasonografinin avantajları; hafif opak ve nonopak taşların görüntülenebilmesi, devamlı motorizasyon ile gerçek zamanlı görüntü elde edilmesi, iyonize radyasyon dozunun minimal olması ve düşük maliyettir. Dezavantajları ise öğrenim süresinin uzun olması ve üreter taşlarının lokalizasyonunun zor olmasıdır. Floroskopinin avantajları; tüm radyopak

taşların görülebilmesi, kısa öğrenim süresi ve eş zamanlı kontrast madde kullanılarak anatomik bütünlüğü göstermesi için uygun olmasıdır. Dezavantajları ise personelin ve hastanın iyonize radyasyona maruz kalması, geniş alan kaplaması, yüksek maliyet tutarları ve radyolüsen taşların vizüalize edilememesidir (33).

2.2.6. ESWL'nin taş kırma mekanizmaları

ESWL esnasında taşın parçalanmasından sorumlu olan dört mekanizma tanımlanmıştır. Bunlar:

1. Basınca bağlı kırılma (kompresyon fraktürü)
2. Spallasyon (çekirdek reaksiyonu)
3. Akustik kavitasyon
4. Dinamik yorgunluk

Basınca bağlı kırılma (kompresyon fraktürü): Taş yapısı homojen değildir. Taş yapısında oluşan tabaka üzerine yenileri eklenir. Şok dalgası taş ile karşılaştığı zaman, enerjinin bir kısmı kaynağa geri yansırken bir kısmı absorbe edilir ve geri kalan kısmı ise taştan geçer. Sonuçta, taşın ön kısmında şok dalgalarına bağlı stresin oluşturduğu kuvvet gerilme kırılmalarına neden olur.

Spallasyon (çekirdek reaksiyonu): Ses dalgaları taşın arka yüzeyine doğru geçtiğinde, taş idrar geçiş yüzeyinde dasite değişikliği ile karşılaşılır. Bu etki taş üzerinde geri dönüş dalgasının refleksi iyon (yansıma) ve in sürüm etkileri ile sonuçlanır. Eğer negatif basınç taş üzerine geri dönerse taş üzerinde ve merkezinde mikro-çatlaklar oluşumuna yol açar.

Boşluk oluşumu (aktivasyon): Şok dalgaları sıvıya doğru geçtiğinde, gerilim ya da izleyen negatif basınç dalgaları, taşın yüzeyinde ya da içi sıvı dolu çatlakların yüzeyinde olabilen, taş ve sıvı arasındaki yüzeylerde kabarcıklar yaratır. Basıncıdaki bu değişim kabarcıkların oluşmasına ve büyümesine neden olur. Basınç düşerken kabarcıklar genişler. Bununla birlikte, şok dalgaları geçerken, basınç artışı kabarcıkların şiddetli şekilde enerjilerini salarak çöküşüne neden olur. Kabarcıkların bu oluşumu ve hareketleri aktivasyon olarak bilinir. Bu mekanizmanın taş parçalanmasında ve ortaya çıkabilen doku hasarında majör rol aldığı kabul edilir. (10, 33)

Dinamik yorgunluk: Taş parçalanmalarındaki son mekanizmadır. Aslında, tüm bu hasarlar taş parçalanması ve sonuçta taşın yıkımını sağlamak üzere bir araya gelirler (7).

2.2.7. Şok dalgalarının biyolojik etkileri

Sel'de renal hasar öncelikle vakiler yaralanma sonucudur. Litotriptör tipine bakılmaksızın tüm ESWL uygulamalarında hematüri oluşabilir ve parankime direkt hasar nedenli oluşur. Renal hasarın düzelmesi 6 hafta ile 6 aylık sürede olmaktadır. ESWL sonrası akut renal değişiklikler efektif renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon hızında ilk 24-48 saat içerisinde anlamlı düşme tarzındadır. Uzun dönem etkileri; sistemik kan basıncında artış, renal fonksiyonda azalma ve taş rekürrensinde artma olarak sayılabilir. Şok dalgalarının ayrıca karaciğer, mide, duodenum, pankreas, kalp ve iskelet kası gibi ekstrarenal organlara da belirli oranlar da yan etkileri olabilmektedir (33, 38, 39).

2.2.8. ESWL'de anestezi

ESWL esnasında; basit analjeziden genel anesteziye kadar değişik şekillerde anestezi gereği olabilir. Bunlar; hiç anestezi uygulanmaması, intravenöz analjezi, akupunktur, bölgesel anestezi ve genel anestezidir (33).

2.2.9. ESWL'nin komplikasyonları

ESWL etkili ve güvenilir bir yöntem olarak kullanımı giderek artsa da ciddi yan etki ve komplikasyon oranına sahip olduğu gerçeği unutulmamalıdır (8). Akut ve kronik böbrek hasarına neden olduğu yönünde çeşitli çalışmalar da mevcuttur (10). ESWL'nin komplikasyonları; direkt olarak şok dalgalarına, taş parçalanmasına ve taş parçalarının mekanik etkilerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. ESWL'nin akut yan etkileri arasında; cilt değişiklikleri (ekimoz, ödem), hematüri, hidronefroz, hematomlar (subkapsüler, perirenal ya da cilt altı), üretral ya da üreteral obstrüksiyon, şok dalgasına bağlı aritmiler, böbrek konjesyonu, perirenal kapillerin konjesyonu veya rüptürü, ürotelyumda ödem ve hasar ile üriner sistem dışındaki organlarda yaralanmalar (akut pankreatit, hipertansiyon vs.) sayılabilir. ESWL'nin kronik etkileri arasında ise hipertansiyon, böbrekte skar gelişimi ve böbrek fonksiyonlarında azalma, perirenal fibrozis, üreterde fibrozis ile üreterokolik fistül yer almaktadır.(7, 33, 38, 39).

2.2.10. ESWL'nin kontrendikasyonları

ESWL teknolojisinin yaygınlaşmasından sonra, taş kırma cihazlarının geliştirilmesinin yanı sıra, tedavi endikasyonlarının ve ilkelerini değiştirmiştir. ESWL sonrası

endikasyonları değişime uğramıştır.

Günümüzde, ESWL tedavisinin mutlak kontrendikasyonları; gebelik ve tedavi edilmeyen koagulopatilerdir. Göreceli kontrendikasyonlar; tedavi edilmemiş üriner sistem enfeksiyonları, üriner sistemde darlık, belirgin vücut deformitesi olan hastalar, ciddi obeziteyle, aort ve/veya böbrek arteri anevrizması olan ve kalp pili (pace-maker) taşıyan hastalarla sınırlıdır (33, 40, 41).

2.2.11. ESWL'nin başarısını etkileyen faktörler:

Bu faktörler taşın yeri, taş yükü, taşın bileşimi ve sertliği, üriner obstrüksiyon varlığı olarak sıralanabilir.

Taşın yeri; genel görüş olarak alt kaliks taşlarının temizlenme oranının, böbreğin başka yerlerinde bulunan taşlara göre daha düşük olduğu kabul edilmektedir. Alt kaliks taşlarının oluşumu böbreğin diğer bölgelerindeki oluşuma göre daha fazla oranda saptanmaktadır, buna sebep olarakta taş parçalarının alt kaliks grubunda yer çekimi ile toplandığı kabul edilmektedir.

Taş yükü; taş büyüklüğü tedavi için önemli faktör olarak kullanılmasına karşın tedavi değişimi açısından büyüklüğüyle ilgili net bir eşik değer yoktur. Halen kullanılan ve önerilen en fazla 20 mm'lik taş çapını ESWL için üst sınır olarak görmektedir, ama bazı merkezlerde daha büyük taşlar da ESWL'yle başarılı şekilde tedavi edildiği bilinmektedir.

Günümüzde mevcut kılavuzlarda ESWL için önerilen üst büyüklük sınırı 20 mm'dir. Daha büyük taşlar için PCNL kullanılarak daha az fragman ve daha fazla taş temizleme şansı mevcuttur. Fakat cerrahi seçeneğe göre ESWL hala daha minimal invaziv bir yöntem olarak etkinliğini halen korumaktadır.

Taşın bileşimi ve sertliği; kalsiyum ya da struvit taşlarına uygulanan ESWL, taşın temizlenmesi ve komplikasyonlar açısından daha iyi sonuçlar sağlamaktadır (39).

Büyük sistin taşları diğer taş çeşitleri ile karşılaştırıldığında daha fazla ESWL seansına ve şok dalgalarına ihtiyaç göstermiştir. Bu taş grubunda çoklu ESWL seanslarının yerine, PNL ya da ESWL ile kombine edilerek daha başarılı bulunmuştur(42).

Üriner obstrüksiyon varlığı; ESWL sonuçlarını etkileyen önemli bir etken de obstrüksiyondur. ESWL başarısını etkileyebildiği gibi taşın eliminasyonunda zorlaştırmaktadır.

2.3. SERBEST RADİKALLER

2.3.1 Tanım :

Elektronlar, stabil moleküllerde dış orbitalde çift yapacak şekilde bulumaktadırlar. Bu yapı moleküllere karalılık kazandırır. En dış yörüngede bulunan elektron çiftinin dengesi (yörüngeye bir elektron girmesi ya da çıkmasıyla) bozulursa, momenti dengelenmemiş bu tek elektron; atoma (ya da moleküle) büyük bir aktiflik kazandırır. Ortaklanmamış (eşleşmemiş) elektron içeren atom, atom grubu veya moleküller serbest radikal olarak tanımlanırlar. Serbest radikaller molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilir (R. R-) (43-46).

2.3.2. Reaktif oksijen türleri

Moleküler oksijen (O₂), paralel spin durumlu iki ortaklanmamış (eşleşmemiş) elektrona sahiptir. Bu kararsız konumu, enerji düzeylerinde bulunan elektronlarının yapısıyla ilişkilidir (43, 46).

Tablo 2. Oksijen türevi bileşikler

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil (HO [·])	Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)
Alkoksil (RO [·])	Tekli Oksijen (O ₂ ↑↓)
Peroksil (ROO [·])	Ozon (O ₃)
Superoksit (O ₂ [·])	Hipoklorid (HOCl)
Nitrik oksit (NO [·])	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Azot dioksit (NO ₂ [·])	Peroksinitrit (ONOO [·])

Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdan kaybolur. Serbest radikaller pozitif yüklü (katyon), negatif yüklü (anyon) veya elektriksel olarak nötral olarak bulunabilmekte, hem oksidan hem de redüktan olarak görev yapabilmektedirler. Sonuçta nonradikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler. Bu özellikleri ile reaktif oksijen partikülleri reaktif ve nonreaktif olarak iki ana başlık altında incelenmektedir(43, 46).

2.3.2.1. Süperoksit radikalleri (O₂)

Serbest radikal olmasına rağmen hasar yapıcı etkisi çok belirgin değildir. Süperoksit radikali (O₂^{•-}) hemen tüm aerobik hücrelerde moleküler oksijenin (O₂) bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu süperoksit radikali meydana getirebilir. Süperoksit radikali kendi başına zayıf bir oksidan olması nedeni ile tek başına hücre zararı oluşturamamakta, ancak oksidatif sterse neden olacak bir dizi reaksiyonu başlatabilmektedir (47). Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonda O₂ ve H₂O₂ demir varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan HO[•] radikallerini oluşturmaktadırlar. Bu reaksiyon sonrası oluşan HO[•] radikalleri DNA yapıları ile reaksiyona girerek hasar oluşturabilir(48).



Oluşan O₂ radikalleri, hücre içi demir depolarından demiri serbest hale getirir. Bunun sonucunda açığa çıkan serbest demir iyonu Haber-Weiss gibi radikal üreten reaksiyonlarda ya da diğer serbest radikal aracılıklı hücre hasarında rol oynayabilir. Süperoksit radikali ile perhidroksi radikali birbirleriyle reaksiyona girince biri okside olur, diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonunda moleküler oksijen ve hidrojen peroksit meydana gelir. Dismutasyon reaksiyonu spontan olarak meydana gelmekte ve reaksiyon süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile oluşmaktadır, bu nedenle ömürleri kısadır.

SOD



2.3.2.2. Hidrojen peroksit (H₂O₂)

Biyolojik sistemde daha çok süperoksit radikalinden oluşmaktadır. Hem oksidan hem de redüktan etki gösterebilmektedir. Hidrojen peroksit (H₂O₂), süperoksidin çevresindeki moleküllerden bir elektron alması veya moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması sonucu oluşan peroksidin iki proton (H⁺) ile birleşmesi sonucu meydana gelir. Hidrojen peroksit eşleşmemiş elektrona sahip olmadığından aslında bir radikal değildir. Süperoksit anyonunun (O₂^{•-}) hidrojenle

yaptığı reaksiyona “dismutasyon reaksiyonu” adı verilir ve dismutasyon hızı asidik pH değerlerinde hızlanır (43).

Reaksiyon şu şekilde ifade edilir;



2.3.2.3. Hidroksil radikalleri (HO·)

Hidroksil radikali (OH·), Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşmaktadır. Ayrıca suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda oluşur. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorblanır ve radyasyon oksijen-hidrojen arasında kovalent bağa neden olur. Sonuçta şekilde görüldüğü gibi iki radikal meydana gelir. Bu radikallerden biri hidrojen (H·) ve diğeri ise hidroksil radikalidir (OH·).



Hidroksil radikali son derece reaktif bir oksidan radikaldir, yarılanma ömrü çok kısadır. Hidroksil radikali reaktif oksijen türlerinin (ROS) en güçlüsüdür.

OH· radikalleri başta lipid, protein ve nükleik asitler (DNA ve RNA) olmak üzere hemen hemen bütün hücrel moleküllerle reaksiyona girebilmektedirler. DNA hasarına neden olurlar. Hasar tamir edilemez ise mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir (47, 49) .

2.3.2.4. Hipoklorik asit (HOCl)

Hipokloröz asit hidrojenperoksit gibi radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri (ROS) içinde yer almaktadır. Fagositik hücrelerin bakterileri öldürülmesinde önemli rol oynarlar. Radikal üretimi fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde büyük önem arz etmektedir. Özellikle nötrofiller miyeloperoksidaz enzimleri aracılığıyla önce O₂’i oluştururlar ve daha sonra dismutasyonuyla oluşan hidrojen peroksiti klorür iyonuyla birleştirerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl’i meydana getirirler.

2.3.2.5. Tekli oksijen O₂ (O₂↑↓)

Yapısında eşleşmemiş elektronu bulunmadığından serbest radikal değil ancak serbest radikal reaksiyonlarını başlattıklarından serbest radikal grubuna alınmıştır. Tekli O₂, oksijen elektronlarından birinin dışarıdan enerji alması sonucu kendi dönüş yönünün

tersi yönde olan farklı bir yörüngeye yer değiştirmesi neticesi oluşabileceği gibi süperoksit radikalının dismutasyonu ve hidrojen peroksinin hipoklorit ile reaksiyonu sonucunda da oluşabilir. Vücutta deri ve retina gibi gün ışığına maruz kalan bölgelerde sıkça oluştuğu tespit edilmiştir.

2.3.3.Serbest radikal kaynakları

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkilerin etkisiyle de oluşabilir. Hücre organelleri farklı miktarda radikal oluşturabilirler. Sitokrom P 450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, aldehid oksidaz, lipooksijenaz, flavin dehidrogenaz, amin oksidaz, siklooksijenaz, triptofan dioksijenaz, prostoglandin sentetaz, flavoproteinler, hemoglobin, lipid peroksidasyonu, oksidatif stress yapan iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlar, mitokondrial elektron transport sistemi (ETS), moleküler otooksidasyon yapan tiol, katekolamin ve antibiyotik gibi moleküller hücrel serbest radikalleri oluşturabilirler(50).

Serbest radikal oluşturan kaynaklar endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

2.3.3.1.Endojen serbest radikal kaynakları

Normal olarak metabolizmada, bazı biyokimyasal olayların çeşitli basamaklarında serbest radikaller oluşmaktadır. Her ne kadar serbest radikal yapısına sahip maddelerin organizmaya zarar verme potansiyelleri varsa da, bazı metabolik olayların ilerleyebilmesi için bunların oluşması kaçınılmazdır.

Fizyolojik olarak hücrelerde en büyük serbest oksijen radikali kaynağı mitokondriyal elektron transport zincirinden oluşan sızıntıdır. Mitokondri iç zarında yerleşmiş oksidatif fosforilasyon zinciri bileşenleri büyük oranda indirgenmiş zaman mitokondriyal süperoksit radikal üretimi artar. Fizyolojik olarak mitokondriyal elektron transport sistemi serbest radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır (48).

Endoplazmik retikulumda bulunan sitokrom P-450 moleküler oksijeni kullanarak bir çok substratı oksitler. Oksijen molekülünün bir atomu substrata bağlanır, diğer atomu ise su oluşturur. Bu reaksiyon monooksijenaz veya karışık fonksiyonlu oksidaz reaksiyonu olarak adlandırılır (51).

Fizyolojik olarak bazı dış etkilerde serbest radikal oluşumuna neden olabilmektedir, Redoks döngüsü bunun en önemli örneğidir. Paraquat inhalasyonunda oluşan akut pulmoner toksisite, doksurabisin kullanımı sonrası oluşan kardiyomiyopati ve bleomisin kullanımı sonrası oluşan pulmoner toksisite redoks döngüsü ile oluşan serbet radikallere bağlanmıştır (52).

Araşidonik asit metabolizması da reaktif oksijen metabolitlerinin önemli bir kaynağıdır. Fagositik hücrelerin uyarılması, fosfolipaz ve protein kinazın aktivasyonuna ve plazma membranından araşidonik asidin serbestleşmesine yol açar. Araşidonik asit metabolizması sonucu serbest radikal üretimine "enzimatik lipid peroksidasyonu" denir. Araşidonik asidin siklooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu prostaglandinleri, lipooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu ise lökotrienleri verir ve bu tepkimeler sırasında serbest radikaller oluşur (53).

Stres, radyasyon ve aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttıırırlar. Aktive fagositler hücre içi radikal oluşumuna neden olurlar. Aktive olmuş fagositlerde üretilen serbest radikaller patojenlerle savaşta önemli rol oynar.

2.3.3.2. Ekzojen serbest radikal üretim kaynakları

Serbest radikaller, eksojen nedenlerle de oluşabilir. Radyasyon, sigara dumanı, zehirli gazlar, bazı ilaçlar, kanserojen maddeler ve pestisitler en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynakları olarak bilinirler (54). Serbest radikal oluşumuna nedenolan eksojen maddeler ve ilgili hastalıklar Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Serbest radikal oluşumuna neden olan dış etmenler ve neden oldukları patolojiler

1.Çevresel karsinojen maddeler	
sigara	akciğer kanseri
ultraviyole	melanoma
alkol (etanol)	hepatosellüler karsinom
demir ve bakır	kolorektal kanser
yağ asitleri	kolrektal kanser, meme kanseri
benzopyrene	akciğer kanseri
2.Çevresel toksinler	
Paraquat	akciğer toksisitesi
Karbon tetraklorid	hepatotoksisite
Sigara	solunum yolu hasarları
Hava kirliliği	bronşial hasar
İlaçlar	katarakt
3. Kemoterapotik ajanlar	
Doksorubusin	kardiyomyopati
Bleomisin	akciğer fibrozis
4. ESWL	böbrek hasarı?

2.3.4.Serbest radikallerin vücuttaki etkileri ve hasar oluşturma mekanizmaları

Oksidatif hücre hasarı, radyasyon, yaşlanma hücresel seviyede bazı yapı ve fonksiyonlarda değişmeler ile oluşmaktadır. Buna neden olan serbest radikal oluşumu eksojen kimyasallar, hipoksi sonrası reoksijenasyon ya da akut veya kronik doku hasarı sonrası oluşmaktadır. Hücresel değişimlerin başlıca etkileri şunlardır:

- Hücre içi nükleotitlerin oksidasyonu
- Sinyal iletimi ve iyon hemostazının bozulması
- Hücre iskeletinde bozulma
- Glikolizin inhibisyonu

- DNA hasarı
- NAD⁺ tükenmesi
- Mitokondri zar potansiyelinin kaybı
- ATP tükenmesi

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Süperoksit radikali ve hidroksil radikali sitoplazma, mitokondri, nükleus ve endoplazmik retikulum membranlarında lipid peroksidasyonunu başlatır. Membranlarda lipid peroksidasyonu meydana gelmesi sonucu membran permeabilitesi artar.(55, 56).

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Serbest radikallerin biyolojik etkileri genel olarak DNA hasarı, protein hasarı, enzim yapı ve aktivitesinde değişiklikler, membran lipitleri ve organel hasarı olarak sayılabilir. Ayrıca bazı yayınlarda apoptozisi başlattığında belirtilmiştir (57, 58) Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik proseslerde önemli rol oynarlar (59).

Serbest radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (59).

Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarının birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Aterogenez, amfizem/bronşit, Parkinson hastalığı, Duchenne tipi kas distrofi, gebelik preeklampsis, serviks kanseri, alkolik karaciğer hastalığı, hemodiyaliz hastaları, diyabetes mellitus, akut renal yetmezlik, Down Sendromu, yaşlanma, retrolental fibroplazi, serebrovasküler bozukluklar, iskemi/reperfüzyon injürisi gibi durumlarda serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarı söz konusu olduğu düşünülmektedir.(60, 61)

2.3.5.Antioksidan savunma sistemleri

Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, psöriyazis, romatoid artrit, Behçet Hastalığı, çeşitli deri ve göz hastalıkları, kanser gibi birçok hastalıkta ve yaşlılıkta serbest radikal üretiminin arttığı,

antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir. Ancak bu hallerde serbest radikal artışının sebep mi yoksa sonuç mu olduğu tam olarak bilinmemektedir. Reaktif oksijen radikalleri oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" olarak bilinirler. Savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadır ve savunma sisteminde öncelikle enzim sistemi etkili olmaktadır (61, 62).

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler: 1) Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme toplayıcı etkidir. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler. 2) Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme bastırıcı etkidir. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler. 3) Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki zincir kırıcı etkidir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler. 4) Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması onarıcı etkidir (61).

2.3.5.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.3.5.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz (EC 1.15.1.1, EC-SOD) süperoksit serbest radikalının (O_2^-) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir.

SOD



SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır. SOD ile O_2^- 'nin dismutasyonu ile H_2O_2 çıkarılması hücre için biyolojik avantaj sağlar. SOD'ın fizyolojik fonksiyonu oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikalının lipid peroksidasyonu gibi zararlı etkilerine karşı korumaktır. SOD, fagosite edilmiş bakterilerin intrasellüler öldürülmesinde de rol oynar. Hücreden H_2O_2 çıkarılması için SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile birlikte çalışır (63).

2.3.5.1.2. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) sitozolde bulunur, 4 selenyum atomu içerir, tetramerik yapıdadır. Glutatyon peroksidaz (EC 1.11.1.9), hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Birbirine kenetli enzim sistemi GSH-Px ve GSH-Rd glutatyon harcayarak H₂O₂'nin redüksiyonunu katalizler (61, 64).

Glutatyon redüktaz, GSH-Px vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan okside glutatyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyona (GSH) dönüşümünü katalize eder.

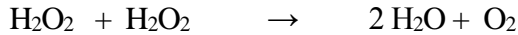
GSH-Px'in, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller (61).

2.3.5.1.3. Katalaz (CAT)

Katalaz (CAT, EC 1.11.1.6) yapısında dört tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Katalaz esas olarak peroksidazlarda daha az olarak sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda bulunur. Katalaz hidrojen peroksidi suya ve oksijene parçalar (61, 64).

Hücrede oluşan hidrojen peroksidi hidroksil serbest radikali oluşumunu önlemek için ortadan kaldırır. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktar da bulunmaktadır (61).

KATALAZ



2.3.5.1.4. Glutasyon-S-Transferazlar (GST)

Glutatyon S-transferazlar, EC 2.5.1.18 kodlu ve her biri iki alt birimden oluşmuş bir enzim ailesidir. Glutatyon S-transferazlar (GST), başta araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksidlerine karşı selenyum-bağımsız GSH-Px aktivitesi göstererek bir antioksidan savunma mekanizması oluştururlar (61).

Glutatyon S-transferazlar (GST) katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahiptirler. Bunlar hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı

rolleri vardır. GST'lar, karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından reaktif ara ürünlere dönüştürülen yabancı maddelerin daha az reaktif konjugatlara dönüşümünü katalizlerler. Hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır. Katalitik olarak; yabancı maddeleri bağlayarak onların elektrofilik bölgelerini nötralize ederler ve ürünün daha fazla suda çözünür hale gelmesini sağlarlar. Oluşan ürünleri böylece organizmadan atılabilir veya daha ileri metabolize olurlar. Kanserojen, mutajen ve diğer zararlı kimyasalların hücre içi yıkılmasında önemli role sahiptir (61, 65).

2.3.5.1.5. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Mitokondrial sitokrom oksidaz, solunum zincirinin son enzimidir ve süperoksidi detoksifiye eden enzimidir.



Bu reaksiyon reaksiyon sayesinde bol miktarda enerji üretimi sağlanır. Fakat, çoğu zaman enzim detoksifiye kapasitesi süperoksit miktarının altında kalır. Bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksitin zararlı etkilerine engel olurlar (61, 65).

2.3.5.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar

2.3.5.2.1. Vitamin C (Askorbik Asit)

Vitamin C (askorbik asit), güçlü indirgeyici aktivitesinin yanında güçlü bir antioksidandır. Süperoksit ve hidroksil radikali ile reaksiyona girerek onları ortamdan temizler.

Vitamin C (askorbik asit) organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici ajan olarak görev yapar. Kollajen sentezi için gereklidir. E vitaminin rejenerasyonunda görev alarak tokoferoksil radikalının α -tokoferole indirgenmesini sağlar. C vitamini, fagositoz için de gereklidir. Bunun yanında, tirozinden epinefrin sentezinde, safra asitlerinin sentezinde, Lizinden karnitin sentezinde görev alır, immünite ve yara iyileşmesinde etkili olduğu bilinmektedir (61, 65).

2.3.5.2.2. Beta Karoten (keratonoid, Vitamin A ön maddesi)

Yağda çözünen bir antioksidan olan β -karoten Vitamin A'nın ön maddesidir. β -karotenin süperoksit radikalini temizlediği ve peroksit radikalleriyle direkt olarak

etkileşerek antioksidan görev gördüğü saptanmıştır (64).

2.3.5.2.3. Vitamin E (α -Tokoferol)

Vitamin E (α -Tokoferol) yağda çözünen, çok güçlü bir antioksidandır ve zincir kırıcı antioksidan olarak bilinir. Hücre membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membran fosfolipitlerinin vitamin E'ye karşı çok yüksek affinitesi vardır (52).

Glutasyon peroksidaz ile vitamin E, serbest radikallere karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. Glutasyon peroksidaz oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırırken vitamin E peroksitlerin sentezini engeller. Vitamin E antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. Bundan dolayı en yüksek oksijen kısmi basınçlarına maruz kalan lipit yapılarında örneğin eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri belirgindir (65, 66).

2.3.5.2.4. Melatonin

Melatonin, en güçlü antioksidanlar içinde sayılmaktadır, en zararlı serbest radikal olan hidroksil serbest radikalini ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır. Lipofilik olması nedeniyle hücrenin hemen bütün organallerine ve çekirdeğine ulaşabilir ve böylece çok geniş bir alanda antioksidan aktivite gösterir (61).

Yaşlanma ile birlikte melatonin üretimi de azalır ki bunun da yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı hastalıkların patogeneğinde önemli rolü olabileceği kaydedilmiştir.

2.3.5.2.5. Glutasyon (GSH)

Glutasyon (GSH) karaciğerde sentezlenebilen bir tripeptittir. Glutasyon (GSH) çok önemli bir antioksidandır, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünün engellenmesinde rol alır. Glutasyon (GSH) yabancı bileşiklerin detoksifikasyonu ve aminoasitlerin membranlardan transportunu da sağlar. Glutasyon (GSH) eritrositleri, lökositleri ve göz lensini oksidatif strese karşı korumada hayati öneme sahiptir (61, 67).

2.3.5.2.6. Transferrin ve Laktoferrin

Transferrin ve laktoferrin dolaşımdaki serbest demiri bağlarlar. Bunun sonucu

olarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır (61).

2.3.5.2.7. Seruloplazmin

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmını akut faz proteini olan seruloplazminden kaynaklanır. Ferro demiri (Fe^{2+}) ferri demire (Fe^{3+}) yükseltgeyerek Fenton reaksiyonunu ve böylece serbest oksijen radikali oluşumunu önler (61).

2.3.5.2.8. Albümin

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Yüksek konsantrasyonlarda (40-60 mg/ml) bulunur. Albumine bağlı bakır, Fenton reaksiyonuna katılabilir fakat albumin yüzeyinde oluşacak olan OH radikali albumin tarafından temizlenir ve serbest radika oluşumunu engeller. Bir oksidan olan HOCl'i hızlı bir şekilde toplar (61).

2.3.5.2.9. Ürik Asit

Antioksidatif etkisi kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama kapasitesi yüksek olmasındandır. Lipit peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir. Normal plazma konsantrasyonunda urat, hidroksil, süperoksit, peroksit radikalleri ve singlet oksijeni temizler. Aynı zamanda vitamin C oksidasyonunu engelleyici etkisi vardır.

2.3.5.2.10. Bilirubin

Bilirubin antioksidan sıfatını süperoksit ve hidroksil radikali toplamasından dolayı alır. Hem katabolizması ile meydana gelen ve albumine bağlı olarak taşınan bir safra pigmentidir. Yağ asitlerini peroksidasyona karşı koruma görevine sahiptir (61).

2.3.5.2.11. N-Asetil Sistein (NAC)

N-Asetilsistein (NAC) doğal bir aminoasit olan bir tiol molekül L-Sistein'in N-asetillenmiş türevine verilen isimdir (67). Kimyasal formülü $C_5H_9NO_3S$, molekül ağırlığı 163,2 gr/mol'dür. L-sistein ve indirgenmiş glutatyonun (ReGSH) prekürsörüdür. N-asetil sistein, antioksidan özelliğini hidroksil gibi reaktif oksijen radikalleri ile etkileşerek detoksifiye etmesinden alır. N-asetil sisteinin kullanıldığı en sık ve en eski etki olan mukolitik olarak kullanılması yanında kanser,

kardiyovasküler hastalıklar, metal toksitesi, kontrast nefropatisi ve karaciğerin parasetamol toksisitesi sayılabilir (67, 68).

N-asetil sistein, çeşitli proteinlerin aktivitelerini düzenleyerek hücre canlılığını sürdürdüğünü ve bu sayede apoptozu önleyebildiğini gösteren çalışmalar vardır. N-asetil sistein, endotelial disfonksiyonu azaltmakta, inflamasyon, fibrozis, asetaminofen detoksifikasyonu ve transplantasyon ihtiyacının geciktirilmesini sağlamaktadır (69).

NAC moleküler yapısı ile kolayca intarsellüler alana girebilir ve deasetillenerek L-sisteine dönüşür. L-sistein hücre içinde glutatyon sentezini artırır. Glutatyon sitotoksik maddelerin ve oksijen radikallerinin hücreye zarar vermesini önleyerek bütünlüğünü ve fonksiyonlarının devam etmesini sağlayan önemli bir antioksidan ajandır (67, 69).

NAC'in antioksidan aktivitesi hücre içi glutatyon artışı ve serbest radikalleri temizlemesi olarak özetlenebilir(70). NAC asetaminofen toksisitesinde ve alkol toksisitesinde erken dönemde tedavi amaçlı kullanılması karaciğeri hasardan koruduğu ve mortaliteyi azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir(71). Karaciğer hasarını glutatyon artışı, akımını artırması, lipid peroksidasyonunda azalma ve serbest radikalleri temizlemesi sayesinde gerçekleştirmektedir(67). Yine kokain ile gelişen karaciğer hasarı da NAC ile azaltılabilmektedir (72). Kullanımda ilaç intoleransına bağlı deri döküntüleri, kasıntı, bulantı-kusma gibi semptomlar görülebilir. Çok nadir olmakla beraber flushing, anjiödem, geçici hipotansiyon ve tasikardi gibi semptomlar bildirilmiştir (67).

2.4. Total Antioksidan Kapasite (TAS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Fizyolojik ya da patolojik olarak oluşan, hücre fonksiyonlarını tehdit eden serbest radikalleri bunlara bağlı gelişen oksidatif stres zararlarından korunmak amaçlı antioksidan savunma sistemi mevcuttur. Antioksidan sistemin tüm vücutta etki sağlamasında kan büyük öneme sahiptir ve antioksidanların bütün vücuda dağıtılmasını sağlamaktadır (73).

Plazmada bulunan antioksidan moleküller total antioksidan kapasiteye en büyük etkiyi sağlamaktadır. Plazmada antioksidan etki gösteren transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler ve moleküler antioksidanlar bulunmaktadır. Plazma da antioksidanlar birbiri ile etkileşim içindedir. Bu nedenle yalnız başına yaptıkları etkinin toplamda daha fazla

etki gösterirler. Total antioksidan durumun ölçümü, sinerjizmden dolayı antioksidanların tek tek ölçümünden daha güvenilir bilgi vermektedir. Bu sebeple toplam aktioksidan düzeyini ayrı ayrı antioksidan ölçümüne nazaran toplam antioksidan kapasite ölçümü daha fazla ve güvenilir olarak kullanılmaktadır. (74, 75).

2.5 Oksaidatif Stres

Hücrede fizyolojik süreç içinde normal metabolik yollardaki enzimatik reaksiyonlarda ara ürünler olarak devamlı şekilde serbest radikalleri oluşmaktadır. Ayrıca patolojik durumlar sonucunda da serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır. Hücrede oluşan serbest oksijen radikalleri (SOR), "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" olarak bilinen mekanizmalarla ortadan kaldırılırlar. (61, 62)

Oksidatif stres; aktif oksijen ürünlerinin, tampon mekanizması olan antioksidanları ve antioksidan enzimlerin kapasitesini aşması ve fizyolojik düzeyden daha fazla oksijen radikali birikmesi sonucu patolojik mekanizmaların gelişmesi demektir. Aşırı reaktif oksijen ürünlerinin üretimi ve veya antioksidan mekanizmanın yetersizliği sonucu bu durum oluşabilir. Bu reaktif oksijen ürünleri toksiktir ve hücrenin protein, lipid yapıları ve DNA'sına zarar verir (76).

Oksidatif stresin, serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarıyla birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Aterogenez, serviks kanseri, gebelik preeklampsisi, amfizem/bronşit, Parkinson hastalığı, iskemi/reperfüzyon injürisi, Duchenne tipi musküler distrofi, alkolik karaciğer hastalığı, akut renal yetmezlik, hemodiyaliz hastaları, diabetes mellitus, Down Sendromu, yaşlanma, retrolental fibroplazi, serebrovasküler bozukluklar, gibi durumların patogenezinde oksidatif stresin rolün olduğu kabul edilmektedir (60, 61, 76, 77).

3. GEREÇ ve YÖNTEM:

3.1. Denekler

Bu deneysel çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurul Başkanlığı'nın 19.12.2012 tarih ve 246 sayılı onayı ve Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nin 02.04.2013 tarih ve 144 sayılı proje desteği ile gerçekleştirildi. Çalışmada, ağırlıkları 175-250 gr arasında değişen 12 haftalık Wistar-Albino cinsi 24 dişi sıçan kullanıldı, çalışma sırasında iki sıçan ölmesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Tüm hayvanlar çalışma öncesi sistemik enfeksiyon ve enfestasyon, anatomik malformasyon açısından değerlendirildi. Hayvanlar gürültüden uzak, ortam sıcaklığı 20-25°C olan ve her birinde en fazla 10 sıçan olacak şekilde kafeslere yerleştirilerek 12 saat aydınlık-karanlık ortamda dönüşümlü olarak tutuldu. Sıçanlar herhangi bir kısıtlama olmadan standart sıçan yemi ve su ile beslendiler.

3.2. Deney Grupları:

Çalışmada kontrol grubu (grup I), ESWL grubu (Grup II) ve ESWL+NAC grubu (Grup III) olarak toplam 26 adet adet rat kullanıldı. Tüm gruplar; erken dönem ve geç dönem olarak 2 alt gruba ayrıldı. Grup II ve III'deki ratlara genel anestezi altında ratların kuyruk venine yerleştirilen intravenöz kateterden kontrast madde verilerek floroskopi altında toplayıcı sistemin görüntülenmesi sağlandı. Sol böbreklerine 18 kV şiddetinde, 60 SW/dakika toplam 2000 şok dalgası uygulandı. Grup II ve III'den birer hayvan ESWL sonrası ölmesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Grup II'deki ratlara ESWL sonrası 1. günden başlanarak 1cc/kg/gün dozunda interaperitoneal salin verildi. Grup III'deki ratlara ESWL sonrası 1. günden başlanarak 300 mg/kg/gün dozunda interaperitoneal N-asetil sistein verildi. Erken dönem alt gruplara ESWL sonrası 14. günde, geç dönem alt gruplara ise 28. günde kan alma ve sol nefrektomi yapılarak biyokimyasal analiz ve spesmenler histopatolojik olarak incelendi.

Grup I (Kontrol Grubu, n:6): Bu gruptaki sıçanlara herhangi bir girişim uygulanmadı. 14. gün 3 tanesi, 28. günde kalan 3 tanesi ketamin ile sedatize edildi, batın eksplore edildi, enjektör yardımı ile kalpten kan aspirasyonu yapıldı ve sol nefrektomi yapıldı, sakrifiye edildi. Bu gruptaki hayvanların kanından bazal

oksidatif stres indexi (OSİ) hesaplandı ve nefrektomi materyaline patolojik inceleme yapıldı

Grup II (ESWL grubu, n:9): Bu gruptaki hayvanlara ESWL (18 kV şiddetinde, 60 SW/dk toplam 2000 şok dalgası) ardından her gün intraperitoneal 1 cc/kg salin enjeksiyonunu takiben 14. gün 5 tanesi 28. günde kalan 4 tanesi ketamin ile sedatize edildi, batin eksplore edildi, enjektör yardımı ile kalpten kan aspirasyonu yapıldı ve sol nefrektomi yapıldı, sakrifiye edildi. Bu gruptaki hayvanların kanından oksidatif stres indexi (OSİ) hesaplandı ve nefrektomi materyaline patolojik inceleme yapıldı

Grup III (ESWL + NAC grubu, n:9): Bu gruptaki hayvanlara ESWL (18 kV şiddetinde, 60 SW/dk toplam 2000 şok dalgası) ardından her gün intraperitoneal 300 mg 1cc/kg dozunda NAC (Asist®, Bilim İlaç San.) enjeksiyonunu takiben 14. gün 5 tanesi 28. günde kalan 4 tanesi ketamin ile sedatize edildi, batin eksplore edildi, enjektör yardımı ile kalpten kan aspirasyonu yapıldı ve sol nefrektomi yapıldı, sakrifiye edildi. Bu gruptaki hayvanların kanından oksidatif stres indexi (OSİ) hesaplandı ve nefrektomi materyaline patolojik inceleme yapıldı.

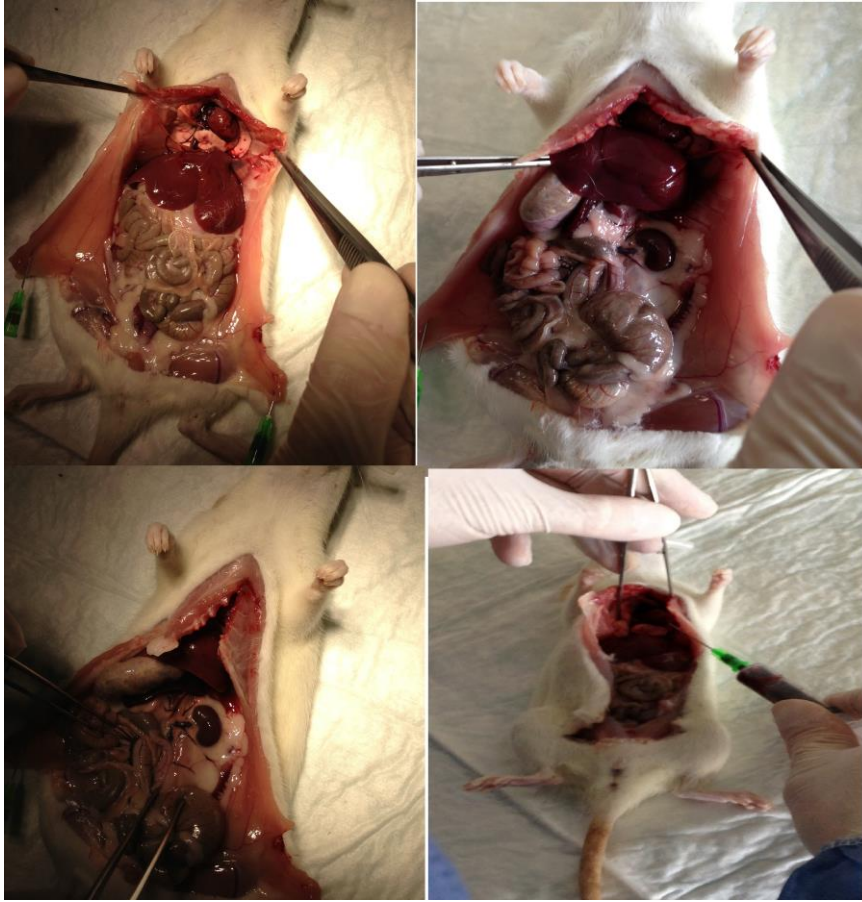
3.3. ESWL uygulaması:

Sıçanalar preanestezik olarak ksilazin hidroklorür (Rompun® enj. Bayer, Germany) 10 mg/kg intraperitoneal ve anestezik olarak 90 mg/kg intraperitoneal ketamin hidroklorür (Ketalar® flk, Eczacıbaşı, Türkiye) anestezisi ile uyutulduktan sonra, kuyruk venlerinden verilen kontrast madde sayesinde sol böbrek görüntülendi. Grup II ve III'de yer alan sıçanlara elektrohidrolik tipte 3. jenerasyon Stonelith V5 (PCK TM, Ankara, Türkiye; elips çapı: 220 mm, fokus uzaklığı: 130 mm, maksimum basınç: 120 Mpa,) ESWL cihazı ile bir seans ESWL (18 kV, 60 SW/dk toplam 2000 şok dalgası) uygulandı.

3.4. Sakrifikasyon

Çalışma sürelerinin bitiminde denekler preanestezik olarak ksilazin hidroklorür (Rompun® enj. Bayer, Germany) 10 mg/kg intraperitoneal ve anestezik olarak ketamin hidroklorür (Ketalar® flk, eczacıbaşı, Türkiye) 90 mg/kg intraperitoneal anestezisi ile uyutuldu. Anestezi uygulanmasını takiben supin pozisyonunda tespit edilerek orta hat abdominal bölgeleri tıraş edildi ve povidon iyot (Betadine® sol. Kansuk, Türkiye) ve alkol ile temizlik yapıp steril örtü ile örtüldü. Orta hattan

yaklaşık 10 cm vertikal insizyonla karın duvarı açılarak intraperitoneal bölgeye ulaşıldı. Barsaklar lateralize edildi ve posterior periton sıyrılarak sol böbrek açığa çıkarıldı. Renal pediküle klemp konularak, ESWL uygulanan sol böbreklere nefrektomi yapıldı. Ardından kalpten biyokimyasal inceleme için enjektör yardımı ile kan alındı, klemp açıldı ve sıçanlar kanatılarak sakrifiye edildi (Resim 1).



Resim 1. Ekspolore edilmiş sol böbrek ve kan alma işlemi

3.5. Deneyin Tamamlanması

Nefrektomi ve kan alınması işlemlerinden sonra elde edilen böbrek dokuları histopatolojik inceleme için 40cc formol içeren kaplarda +4°C'de bekletildi. Alınan kan numuneleri kuru biyokimya tüpünde 12000 devir/dakika hızında 10 dakika santrifüj edildi, elde edilen plazma örnekleri -80°C'de derin dondurucuda inceleme süresine kadar muhafaza edildi.

3.6. Biyokimyasal inceleme

Çalışma sonuna kadar -80°C’de saklanan ratlardan alınan plazma örneklerinden TAS ve TOS ölçümü yapılarak OSİ hesaplandı.

Total oksidan status (TOS) düzeyi ve total antioksidan status (TAS) düzeyi kanda, Erel tarafından geliştirilen otomatik kolorimetrik metod kullanılarak ölçüldü (75, 76). Bu ölçümler için kullanılan metot şu şekilde özetlenebilir: Sarı-kahverenkli çok güçlü biyolojik radikal olan hidroksil radikali, fenton reaksiyonu ile renksiz bir substat olan O-diznizidin ile reaksiyona girerek dianizil radikali üretir. Bir plazma örneğinde, hidroksil radikalleri başlangıçta oksidatif reaksiyona girer, tüm homojenatin antioksidan komponentleri renk değişimine göre TAS ölçülür. TOS ölçümü ise örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin, ferroz iyonu, ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesi temeline dayanır. Kalibratör olarak hidrojen peroksit kullanıldı (75, 76).

80°C’de saklanan serum örnekleri Beckman Coulter AU480 (Japonya) marka 2007 yapımı bir otoanalizör cihazda yetkili aplikatör tarafından applike edildikten sonra Rel Assay (Türkiye) marka TAS ve TOS kitleri kullanılarak çalışıldı. TAS sonuçları mmol Trolox Eqiv./L olarak ifade edildi. TOS sonuçları ise µmol H₂O₂ Eqiv./L olarak ifade edildi (75, 76).

Örneklerin oksidatif stres indeksi (OSİ); örneklerin TOS düzeylerinin, örneklerin TAS oranına yüzdesi olarak belirtilir (77). Hesaplamadan önce TAS testinin birimindeki mmol değeri, TOS testindeki gibi µmol birimine çevrildi. Sonuçlar Arbitrary Units olarak ifade edildi (77). Özetle aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapıldı:

$$\text{OSI (arbitrary unit)} = \text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqiv. /L}) / \text{TAS } (\mu\text{mol Trolox Eqiv./L})$$

3.7. Histolojik değerlendirme

Alınan böbrek dokusu %10’luk formolde tespit edilip, rutin işlemler sonrası parafin bloklara gömüldü. 5 mikrometre kalınlığında kesitler alındı, deparafinize ve hidrate edilip H&E (Hemotoksilen ve eozin) ile boyandı. Nikon Eclipse 80i model (Japonya) ışık mikroskop ile incelenen preparatlar, Nikon DS-Fi1 model fotoğraf makinesi (Japonya) ataşmanı ile digital ortama aktarıldı.

Çalışmada akut ve kronik hasar ayrı ayrı değerlendirildi. Akut hasar değerlendirilmesi için 4 parametre kullanıldı (Tablo 4). Bunlar; tübüler hasar,

interstisyel inflamasyon ve kanama, glomerüler ve vasküler yapılarda dilatasyon – konjesyon, inflamatuvar hücre artışı olarak belirlendi. Her parametre için “0 (yok)”, “1 (az)”, “2 (orta)” ve “3 (şiddetli)” şeklinde 0’den 3’e kadar skor verildi. Kronik hasar değerlendirilmesi için 2 parametre kullanıldı (Tablo 4). Bunlar, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis olarak belirlendi. Tübüler atrofi için “0 (yok)”, “1 (<%10)”, “2 (%10-25)”, “3 (%25-50)”, “4 (%50-75)”, “5 (>%75)” şeklinde 0’den 5’e kadar, interstisyel fibrozis için “0 (yok)”, “1 (az)”, “2 (orta)” ve “3 (şiddetli)” şeklinde 0’den 3’e kadar skor verildi (78).

Tablo 4. Histopatolojik puanlandırma tablosu

AKUT HASAR 4 parametre 0-12 puan	Tübüler hasar (tübüler dilatasyon, intratübüler kanama)	0 puan – normal, yok
		1 puan - hafif
		2 puan - orta
	İnterstisyel inflamasyon, interstisyel kanama	3 puan – şiddetli
		0 puan – normal, yok
		1 puan - hafif
	Glomerüler ve vasküler yapılarda dilatasyon – konjesyon	2 puan - orta
		3 puan – şiddetli
		0 puan – normal, yok
	İnflamatuvar hücre artışı	1 puan - hafif
		2 puan - orta
		3 puan – şiddetli
KRONİK HASAR 2 parametre 0- 8 puan	Tübüler atrofi	0 puan - tübüler atrofi yok
		1 puan - %10 dan az
		2 puan - % 10–25 arası
		3 puan - %25 - 50 arası
		4 puan - %50 – 75 arası
	İnterstisyel fibrozis	5 puan - % 75 den fazla
		0 puan – normal, yok
		1 puan - hafif interstisyel fibrozis
		2 puan - orta interstisyel fibrozis
		3 puan – şiddetli interstisyel fibrozis

3.8. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 15.0 (SPSS Inc.,Chicago, IL; USA) paket programına yüklendi. Çalışmada elde edilen verilere ait tanımlayıcı değerler ortalama, medyan, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. İlgili ölçümlerin ortanca değerleri bakımından grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucunda farklı çıkan grupların belirlenmesinde ise Dunn's testinden yararlanıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak 0.05 alınmış ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ve hesaplamalarda PASW (version 18) programı kullanıldı.

4- BULGULAR

4.1. Biyokimyasal inceleme sonuçları

Üç grup arasında TOS değerleri karşılaştırıldığında 14. gün NAC grubunun (Grup III) ortancası, 14 ve 28. günlerdeki ESWL (Grup II) ortancasından anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p = 0,027$). Nitekim NAC tedavisi alan sıçanlarda 14. gün TOS ortanca değeri $8,58 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqiv./L}$ iken, aynı değer tedavi almayan ESWL grubunda 14. günde yaklaşık 2 kat yüksek olarak ($15,38 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqiv./L}$) hesaplandı. Ancak diğer grupların TOS ortancalarının benzer olduğu görüldü.

Benzer şekilde 14. gün NAC grubu (Grup III) TAS ortancasının, 14. gündeki ESWL grubu (Grup II) TAS ortancasından anlamlı derecede daha yüksek olduğu izlendi ($p = 0,006$). NAC alandarda 14. günde TAS ortancası $1,19 \mu\text{mol Trolox Eqiv./L}$ iken; tedavi almayan ESWL grubunda bu değer $0,96 \mu\text{mol Trolox Eqiv./L}$ olarak ölçüldü. Ancak diğer gruplar arasında TAS ortancası bakımından anlamlı bir farklılığa rastlanmadı. Çalışma sonucu elde edilen verilerin değerlendirme sonuçları Tablo 5'te sunulmuştur.

Bu değerler kullanılarak elde edilen OSİ sonuçlarında da; 14. gün NAC grubu (Grup III) OSİ ortancası, 14. gün ESWL (Grup II) ve kontrol (Grup I) gruplarının ortancalarından anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p = 0,013$). Nitekim NAC alanlarda 14.gün OSİ değeri $7,21$ arbitrary unit iken, almayanlarda 2 katından fazla olmak üzere $16,72$ arbitrary unit olarak hesaplandı. Kontrol grubunun dahi OSİ sonucu $10,555$ arbitrary unit olarak, NAC alanlardan anlamlı şekilde yüksek bulundu. Buna karşın geç dönem olarak; 28. gün ESWL ve 28. gün NAC gruplarının ortancaları diğer grupların ortancaları ile karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Kontrol ve çalışma gruplarının biyokimyasal oksidatif stres parametreleri açısından karşılaştırılması

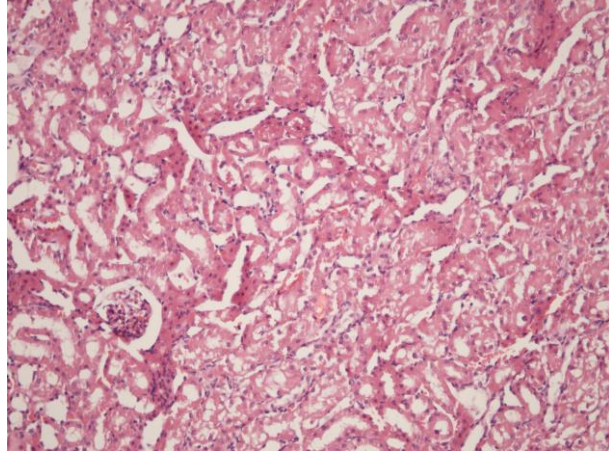
	Grup	N	Mean	Median	Std.Dev.	Min.	Max.	P
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqiv./L)	Kontrol	6	11,12666	11,12 ^{ab}	1,5804388	8,46	12,89	0,027
	14.ESWL	5	15,254	15,38 ^b	3,8641014	11,52	20,70	
	14.NAC	5	8,976	8,58 ^a	1,4356288	7,64	11,00	
	28.ESWL	4	21,595	16,27 ^b	15,885848	9,01	44,83	
	28.NAC	4	10,43 ^{ab}	10,92 ^{ab}	3,1326666	6,25	13,63	
TAS ($\mu\text{mol Trolox Eqiv./L}$)	Kontrol	6	1,086667	1,09 ^{ab}	0,0826236	1,00	1,23	0,006
	14.ESWL	5	0,976	0,96 ^b	0,0622896	0,92	1,06	
	14.NAC	5	1,204	1,19 ^a	0,0823408	1,09	1,31	
	28.ESWL	4	1,2675	1,165 ^{ab}	0,2518432	1,10	1,64	
	28.NAC	4	1,855	1,685 ^{ab}	0,8456359	1,09	2,96	
OSİ (Arbitrary unit)	Kontrol	6	10,25333	10,555 ^a	1,348535	7,69	11,50	0,013
	14.ESWL	5	15,634	16,72 ^a	3,7261213	11,42	19,53	
	14.NAC	5	7,508	7,21 ^b	1,5439301	6,11	10,09	
	28.ESWL	4	18,105	11,85 ^{ab}	15,3500434	7,97	40,75	
	28.NAC	4	7,1175	6,93 ^{ab}	4,5532726	2,11	12,5	

TOS: Total oksidan kapasite, TAS: Total antioksidan kapasite, OSİ: oksidatif stres indexi.

(Not: Her bir sütunda üst indis harfleri, birbirinden farklı ise gruplar arasında anlamlı fark var, ortak veya aynı ise anlamlı fark yoktur.)

4.2. Histopatolojik inceleme sonuçları

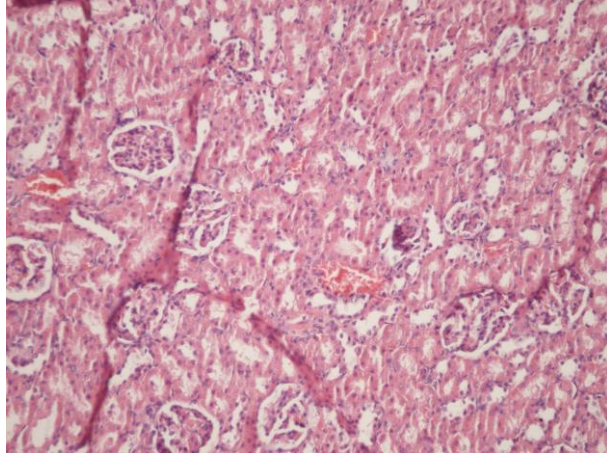
Tübüler hasar bakımından gruplar karşılaştırıldığında erken ve geç (14. ve 28.gün) ESWL gruplarının (Grup II) ortancalarının kontrol grubundan daha yüksek olduğu sonucuna varıldı (Resim 2; p=0,022). Buna göre ESWL uygulanan ratlarda ortanca tübüler hasar skoru 14. ve 18. günlerde 2 ilen; bu skor kontrol grubunda 0,5 olarak belirlendi. NAC verilen ratlarda da tübüler hasar skorunun 14. ve 28. günlerde sırasıyla 1 ve 1,5 düzeylerine gerilediği görüldü. Ancak diğer grupların tübüler hasar ortancaları arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü.



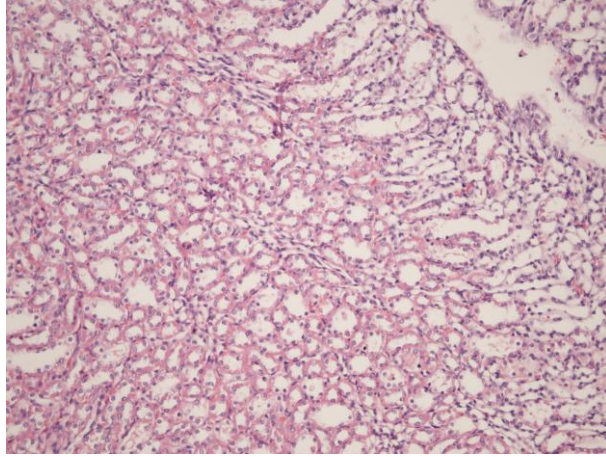
Resim 2. Ödem ve tubüler hasar (14.gün ESWL Grubu) (H&Ex200)

NAC grubunun intertisyel inflamasyon ortancası ESWL grubundan daha düşük olduğu saptandı. Kontrol grubunda hiç görülmeyen intertisyel inflamasyonun, ESWL sonrası 14. ve 28. günlerde ortalama skor olarak 2 düzeylerine çıktığı; NAC verilmesi ile bu inflamasyonun ortalama 1 düzeylerine gerilediği belirlendi. Ancak bu farklılığın istatistiksel anlamlılığının olmadığı hesaplandı. Buna karşın kontrol grubunun intertisyel inflamasyon ortancası ESWL gruplarının ve 28. gün NAC grubunun ortancasından anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı.

Gruplar arasında (kontrol, 14. gün ESWL, 14. gün NAC, 28. gün ESWL ve 28. gün NAC) konjesyon ortancası bakımından anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü (Resim 3 ve 4). Yani gruplara göre konjesyon ortancaları değişmemektedir ($p>0,05$). Bunun yanı sıra inflamatuvar hücre artışı, fibrozis ve atrofi değişkenleri ortancaları bakımından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Çalışma sonucu elde edilen verilerin histolojik değerlendirme sonuçları Tablo 6'da sunulmuştur.



Resim 3. Konjesyon ve tübüler hasar (28.gün ESWL Grubu) (H&Ex200)



Resim 4. Konjesyon (14. Gün ESWL Grubu) (H&EX200)

Tablo 6. Kontrol ve çalışma gruplarının histolojik değişiklikler açısından karşılaştırılması

	Grup	N	Mean	Median	Std.Dev.	Min.	Max.	P
TÜBÜLER HASAR	Kontrol	6	0,50	0,50 ^a	0,548	0	1	0,022
	14.ESWL	5	1,60	2,00 ^b	0,548	1	2	
	14.NAC	5	1,20	1,00 ^{ab}	0,837	0	2	
	28.ESWL	4	2,00	2,00 ^b	0,0	2	2	
	28.NAC	4	1,50	1,50 ^{ab}	0,577	1	2	
İNTERSTİSYEL İNFLAMASYON	Kontrol	6	0,00	0,00 ^a	0,0	0	0	0,002
	14.ESWL	5	2,00	2,00 ^b	0,707	1	3	
	14.NAC	5	1,00	1,00 ^{ab}	1,00	0	2	
	28.ESWL	4	2,00	2,00 ^b	0,0	2	2	
	28.NAC	4	1,00	1,00 ^b	0,0	1	1	
KONJESYON	Kontrol	6	0,50	0,50	0,548	0	1	0,291
	14.ESWL	5	1,20	1,00	0,447	1	2	
	14.NAC	5	0,60	1,00	0,548	0	1	
	28.ESWL	4	0,75	1,00	0,50	0	1	
	28.NAC	4	0,75	1,00	0,50	0	1	
İNFLAMATUAR HÜCRE ARTIŞI	Kontrol	6	0,00	0,0	0,0	0	0	0,287
	14.ESWL	5	1,20	1,50	0,20	0	2	
	14.NAC	5	1,00	1,50	0,50	0	2	
	28.ESWL	4	0,75	1,00	0,541	0	1	
	28.NAC	4	0,75	1,00	0,541	0	1	
FİBROZİS	Kontrol	6	0,00	0,0	0,0	0	0	0,299
	14.ESWL	5	2,00	2,00	0,50	1	3	
	14.NAC	5	1,00	1,50	0,50	1	2	
	28.ESWL	4	2,00	2,00	0,0	2	2	
	28.NAC	4	1,00	1,00	1,00	1	1	

(Not: Her bir sütunda üst indis harfleri, birbirinden farklı ise gruplar arasında anlamlı fark var, ortak veya aynı ise anlamlı fark yoktur.)

5- TARTIŞMA

Üriner sistem taş hastalığı oldukça yaygın ve önemli bir sağlık sorunudur. Neden olduğu morbidite yanında mortaliteye de sebep olabilmesi, sık tekrarlaması, iş gücü kabına neden olması gibi sebeplerle bu hastalığın tedavisi büyük önem taşımaktadır. Taş hastalığının tedavisi medikal tedaviden cerrahi tedaviye kadar varan geniş bir yelpazede klinik uygulama bulmuştur. Özellikle ESWL'nin kullanıma girmesi ile tedavide cerrahi seçeneğinin ciddi oranda düşmesi sonucunda adeta yeni bir çığır açılmıştır. ESWL; kolay uygulanabilirlik, noninvaziv olma, iş gücü kaybı olmaması ve hospitalizasyon gerektirmemesi gibi önemli avantajları sebebi ile birçok hastada ilk basamak olarak kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde de taş tedavi kılavuzlarında uygun böbrek taşlarının tedavisinde ilk seçeneğin ESWL olduğu görülmektedir (79). Bu da tüm taş hastalarının büyük çoğunluğu ESWL ile tedavi edilebilir sonucunu doğramaktadır.

Serbest radikallerin zararlı etkileri ile neden oldukları patolojiler günümüzde birçok hastalığın oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Nitekim serbest radikallerin; lipid, protein, karbonhidrat ve DNA gibi çeşitli moleküllere zarar verebilmektedir. Diğer bir ifadeyle çeşitli sebeplerle oluşan bu serbest radikaller, yüksek reaktiviteleri nedeniyle hücre içindeki makromoleküllere ciddi zarar verebilir. ESWL'nin böbrek dokusunda indüklediği hücre hasarın mekanizması net değildir. ESWL'nin bu zararlı etkilerinin oluşumunda serbest radikallerin de söz konusu olabileceği düşünülmektedir. Sarıca ve arkadaşları ESWL'den sonra oluşan renal hasarın antioksidan enzim düşüşüne bağlı olabileceği savıyla yaptıkları çalışmada, tavşanlara yüksek enerji ile ESWL sonrası 24 saatte antioksidan enzim düzeylerinin düştüğünü tespit etmişlerdir (14). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ESWL'ye bağlı plazma oksidan seviyesinin arttığı ve antioksidan seviyenin azaldığı saptanmıştır. Benzer nitelikte bir çalışmada da 69 adet tavşanın böbreklerine ESWL uygulanması sonrası malondialdehid seviyesi ve süperoksid dismutaz aktivitesi araştırılmış; sonuçta oksidatif stres göstergesi olan malondialdehid seviyesinin yükseldiği, antioksidan olan süperoksid dismutaz aktivitesinin azaldığı belirtilmiştir (80). Yine aynı araştırmacıların yaptığı başka bir çalışmada ESWL etkilerinden koruyucu amaçlı bir antioksidan ajan kullanıldığında süperoksid dismutaz aktivitesinde artış saptanırken; antioksidan kapasitede artışa bağlı olarak malondialdehid seviyelerinde azalma olduğunu tespit edilmiştir (81). Al-Awadi

ve arkadaşları eksojen antioksidan verilmesi ile ESWL'nin böbrekte oluşturduğu hasarının önlenebileceği hipotezi ile yaptıkları çalışmada şok dalgalarının neden olduğu serbest radikallerin renal hasara neden olduğunu ve kullanılan antioksidan ajanların böbrek dokusunu bu hasardan koruduğunu belirtmişlerdir (82). Özgüner ve arkadaşları antioksidan ajan olan kafeik asit feniletal esterinin etkisini araştırmak için 30 adet tavşana 18 kilovoltluk 3000 şok dalgası kullanarak ESWL uygulandı; oksidatif stres göstergesi olarak da malondialdehid, idrarda N-asetilbeta-D-glukozaminidaz (NAG) aktivitesi, ürik asit ve lökosit sayımını araştırmışlardır. ESWL yapılan grupta oksidatif stres göstergelerinin arttığı, tedavi verilen grupta ise azaldığını sonucuna varmışlardır (15). Geçit ve arkadaşlarının 12 rat kullanarak yaptıkları bir başka çalışmada 18 kilovoltluk 2000 şok dalgası ile ESWL uygulaması sonrası antioksidan enzim ve elementlerin azaldığını göstermiştir (83). Li X ve arkadaşlarını yaptıkları başka bir çalışmada Nuclear factor κ B'nin (NF κ B) ESWL'nin oluşturduğu renal hasarda etkili olduğunu düşünmüşler ve 120 rat ile yaptıkları çalışmada 18 kilovoltluk 500 şok dalgası kullanmışlar. ESWL sonrası 3. günde ratların böbrek dokularının histolojik inceleme sonucunda tubüler dilatasyon, tubüler hücrelerde dökülme ve nekroz sonucunda intersisyal fibrozis şeklinde renal hasarın oluştuğunu saptamışlar. Sonuç olarak NF κ B inhibitörü olan pyrrolidone dithiocarbamate (PDTC)'nin serbest radikal inhibitörü ve antioksidan etkinliği ile böbrek üzerine koruyucu olduğunu ve PDTC'nin tubüler hasarı ve intersisyal fibrozisi azalttığı sonucuna varmışlardır (78). Aksoy ve arkadaşları böbrek taşı nedeniyle ESWL yapılan hastaların plazma ve idrar örneklerinde nitrit, nitrik oksid, malondialdehid seviyelerini ve başka bir çalışmada eritrosit hücrelerinde antioksidan enzim olan SOD, katalaz ve malondialdehid seviyelerini incelemişlerdir. Çalışmalarında ortalama üriner nitrik oksit ve plazma malondialdehid seviyelerinin ESWL'den sonraki 24. saatte istatistiksel olarak önemli derecede yükseldiğini; ESWL'den 1 saat sonra eritrosit SOD, katalaz düzeylerinin ESWL öncesine göre önemli ölçüde düşme gösterdiğini, 5. günde ise ESWL öncesi düzeylere ulaştığını fakat plazma malondialdehid düzeyinde ESWL öncesine göre artış izlendiğini ve bu durumun 5. günde de devam ettiğini saptamışlardır (11, 13). Serel ve arkadaşları ESWL'nin böbrekte neden olduğu oksidatif stresi önlemek için endojen serbest radikal olan melatoninin deneysel olarak etkisini araştırmış, melatoninin oksidatif renal hasarın etkisini önlemede etkin olduğunu bildirmişlerdir (84). Park JK ve

arkadaşları, böbrek taşı ve üreter taşı nedenli ESWL yapılan hastaların plazma nitrit, NO ve renin düzeylerine ESWL'den önce ve sonra baktıkları bir çalışmada; üreter taşı nedeniyle ESWL yapılan grupta plazma nitrit, NO ve idrar nitrit düzeyinde değişiklik saptanmazken, böbrek taşı nedeniyle ESWL yapılan grupta plazma nitrit düzeyinin arttığını bildirmişlerdir (12). Diğer bir çalışmada Biri ve arkadaşları, ESWL tedavisinden sonra oksidatif strese maruz kalan böbrek dokusunda antioksidan kapasitenin azaldığını, ESWL'den önce vitamin E ve vitamin C verilmesinin böbrek dokularında izlenen endotelial hasar, visseral epitelyum ayaksı uzantılarının kaybı ve glomerüler bazal membran hasarı gibi bazı değişikliklerin önlenebileceğini göstermişlerdir (85). Sonuçta, tüm bu bahsedilen çalışmalar bizim verilerimizde de görüldüğü üzere ESWL'nin oksidatif stres üzerine olumsuz etkileri olabileceğini ortaya koymaktadır.

ESWL'nin renal histolojiye olumsuz etkileri açısından da önemli veriler bulunmaktadır. Recker ve arkadaşlarının 54 rat kullanarak farklı frekanslarda 15 kV dozunda ESWL yaptıkları iki ayrı çalışmada ESWL sonrası böbrek dokularının histoloji incelemesi sonucunda arkuat venlerdeki oluşan rüpur nedeniyle kortikomedüller bileşkede hematoma oluştuğunu elektron mikroskopu ve manyetik rezonans ile görüntülemişler, akut dönemde histolojik inceleme sonucunda glomerüler ayrılma, tübüler dilatasyon, atrofi ve parsiyel nekroz oluştuğu ve uzun dönemde intersisyal fibrozise neden olduğu ve bu etkinin frekansın artırılması ile artış gösterdiğini bildirmişlerdir (86, 87). Weber ve arkadaşlarının 18 kv dozunda 1000 sok dalgası uyguladıkları 20 rat kullanarak yaptıkları bir çalışmada böbrek dokularının ışık ve elektron mikroskopisi ile inceleme sonrasında renal hasarın interlober ve arkuat venlerin yaralanması sonucu oluştuğu ve sonucunda intersisyal kanama ağırlıklı olmak saptandığını bildirmişlerdir (88). Farklı çalışmalarda iskemi reperfüzyon sonrası böbrekte oluşabilecek oksidatif stres hasarına karşı NAC'nin antioksidan özelliği ile böbrek dokusunu koruyucu etkisi gösterilmiştir (89, 90). Bizim çalışmamızda da ESWL sonucunda özellikle akut hasar parametrelerinden tübüler hasar ve interstisyal inflamasyonun ESWL grubunda daha yüksek oranda görüldüğü, NAC verilenlerde bu değişikliklerin kaydedeğer oranda gerilediği gösterilmiştir. Kronik histolojik değişikliklere ise rastlanılmadığı izlenmiştir. Bu açıdan kronik histolojik değişikliklerin oluşması için uzun dönem izlem gerekli

olabilir.

Bu deneysel rat modelinde, bahsedilen tüm çalışmalara paralel olacak şekilde, ESWL sonrası sistemik olarak oksidatif stresin yükseldiği ortaya konmuştur. Önemli bir bulgu olarak da antioksidan olarak verilen NAC'ın koruyucu etki gösterebildiği bulunmuştur. Nitekim ESWL sonrası NAC verilen grupta, TOS düzeyi anlamlı derecede daha düşük bulunurken, TAS seviyesinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Özellikle NAC grubunda erken dönemde OSİ anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca ESWL sonrası böbrekte oluşan olası hasar açısından histopatolojik karşılaştırma da yapılmıştır. Bu açıdan akut ve kronik hasar ayrı ayrı parametreler incelenmiştir. Tüm bu değerlendirmelerde akut hasar göstergesi olarak tübüler hasarın hem erken hem de geç dönemde ESWL uygulanan grupta daha yüksek olduğu izlendi. Dolayısıyla bu sonuca göre ESWL'nin renal tübüler hasar oluşturabileceği düşünüldü. NAC verilen grupta tübüler hasarı değerlerinin daha düşük olması, antioksidan verilmesinin histolojik değişiklikleri azaltmada etkin olabileceği olasılığını düşündürülebilir. Öte yandan intertisyel inflamasyon yine ESWL gruplarında daha yüksek bulundu. Benzer şekilde istatistiksel anlamlı olmasa da NAC verilmesinin intertisyel inflamasyon azaltabileceği görüldü. Bu veriler birleştirildiğinde ESWL'nin hücresel düzeyde oksidatif stresi arttırdığı ve bu durumun birtakım olası diğer faktörlerle birlikte böbrekte akut histolojik hasara yola açtığı sonucuna varılabilir. Nitekim antioksidan olarak verilen NAC'ın gerek oksidatif stresi gerekse de bazı histolojik değişiklikleri önlemede etkili olabileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla bu çalışmada ESWL sonrası moleküler hasar olarak oluşan oksidatif stresin akut histolojik değişikliklerle yol açabileceği ve bunun NAC ile önlenebileceği çıkarımına varılabilir. Bu sonuç daha önce bahsedildiği üzere serbest radikal inhibitörü olan pyrrolidine dithiocarbamate verilmesinin böbrekte tübüler hasarı ve intersisyel fibrozisi azalttığı sonucuyla çok benzer bir veri ortaya koymaktadır (78).

Bu çalışmanın verilerini incelerken dikkat edilmesi gereken hususlardan birisi ESWL enerji kaynağı olarak elektrohidrolik jeneratör kullanılmış olmasıdır. Farklı tipte enerji kaynağı kullanılarak uygulanan ESWL'nin böbrek hasar mekanizması farklı olabilir. Bu nedenle diğer enerji kaynakları kullanılarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç

vardır. Yine önemli bir nokta olarak bu çalışmada bir seans ESWL uygulaması yapılmasıdır. Seans sayısı arttıkça bulunabilecek sonuçlar farklı olabilir bu nedenle birkaç seans uygulaması sonrası yapılan çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak; çalışmamızda böbrek dokusuna ESWL uygulanan ratlarda, ESWL'nin plazma oksidan-antioksidan ve oksidatif stres indeksine olası olumsuz etkileri ve bunun yanı sıra renal parankimde histopatolojik değişiklikler olabileceği araştırıldı. ESWL'nin plazma total oksidan düzeyini artırdığı, total antioksidan düzeyi düşürdüğü ve oksidatif stres indeksini artırdığı sonucuna varıldı. Bunun yanında bu moleküler etkilerin histopatolojik olarak tübüler hasar ve interstisyel inflamasyon ile kendini gösterdiği saptandı. Hasarı önlemek amaçlı kullanılan NAC; antioksidan seviyeyi arttırıp, oksidan düzeyini azaltarak böbreği koruyucu fayda sağlamaktadır. Özellikle bu etki ilk iki haftada belirgin olarak bulunmuştur. NAC kullanımının histolojik değişiklikleri de bir miktar da olsa azaltabileceğini düşündüren veriler elde edilmiştir. Bu sonuçlar ışığında böbreğe ESWL uygulamasının serbest oksijen radikal oluşumunu arttırıp, oksidatif strese yol açabileceği, bunun histolojik değişikliklerle ilişkili olabileceği ve ESWL'ye bağlı bu oksidatif stresin azaltılmasında ve buna paralel olarak histolojik hasarın önlenmesinde NAC kullanılmasının fayda sağlayabileceği bulunmuştur.

Böbrek hasarının hangi mekanizmalarla meydana geldiğini, bu açıdan oksidatif stresin olası zararlarını ve özellikle antioksidan kullanımıyla renal hasarın nasıl önlenebileceğini ortaya koymak için daha kapsamlı ileri, uzun dönem klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Menon M, Resnick M. Urinary Lithiasis: Etiology, diagnosis and medikal management. In:Walsh PC, Retik TA, Vaughen ED, eds. Campbells Urology. Company, eighth edit., 2005; Vol 4:3229-3293.
2. Akinci M, Esen T, Tellaloglu S. Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. European urology. 1991;20(3):200-3.
3. Matlaga BR, Assimos DG. Changing indications of open stone surgery. Urology. 2002;59(4):490-3.
4. Kim H, Jo MK, Kwak C, Park SK, Yoo KY, Kang D, et al. Prevalence and epidemiologic characteristics of urolithiasis in Seoul, Korea. Urology. 2002;59(4):517-21.
5. Van Aswegen C, Du Plessis D. Pathogenesis of kidney stones. Medical hypotheses. 1991;36(4):368-70.
6. Atahan Ö, Alkibay T, Bozkırlı İ. Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi. Üroloji Bülteni. 1993;4:67-72.
7. Bedir S, Kilciler M, Özgök Y, Dayanç M. Vücut Dışından Şok Dalgaları ile Taş Kırma (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy)(ESWL) Turkish urology Seminars 2011; 2: 55-60.
8. Bedir S, Kilciler M, Ozgok Y, Cincik M, Erbil M, Tuncel M. Ultrastructural changes on sperm after extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with distal ureteral stone. Arch Androl. 2006;52(2):139-43.
9. Bedir S, Kilciler M, Cincik M, Ozgok Y. Relationship between extracorporeal shock wave lithotripsy and semen parameters in patients with lower ureteral stones. Fertil Steril. 2004;82(6):1687-8.
10. Weizer AZ ZP, Glenn M. Preminger. Shock Wave Lithotripsy: Current Technology and Evolving Concepts. AUA Update Series. 2005;Lesson 36, Volume 24.
11. Aksoy H, Aksoy Y, Turhan H, Keleş S, Ziypak T, Özbey I. The effect of shock wave lithotripsy on nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and urine samples. Cell biochemistry and function. 2007;25(5):533-6.

12. Park JK, Cui Y, Kim MK, Kim YG, Kim SH, Kim SZ, et al. Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on plasma levels of nitric oxide and cyclic nucleotides in human subjects. *J Urol.* 2002;168(1):38-42.
13. Aksoy Y, Malkoc I, Atmaca AF, Aksoy H, Altinkaynak K, Akcay F. The effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on antioxidant enzymes in erythrocytes. *Cell biochemistry and function.* 2006;24(5):467-9.
14. Sarica K, Koşar A, Yaman Ö, Bedük Y, Durak I, Kavukçu M. Evaluation of ischemia after ESWL: detection of free oxygen radical scavenger enzymes in renal parenchyma subjected to high-energy shock waves. *Urologia internationalis.* 1996;57(4):221-3.
15. Ozguner F, Armagan A, Koyu A, Caliskan S, Koylu H. A novel antioxidant agent caffeic acid phenethyl ester prevents shock wave-induced renal tubular oxidative stress. *Urological research.* 2005;33(3):239-43.
16. Finlayson B. Renal lithiasis in review. *Urol Clin North Am.* 1974;1:181-212.
17. Parry E, Lister I. Sunlight and hypercalciuria. *The Lancet.* 1975;305(7915):1063-5.
18. Suvachittanont O, Meksongsee L, Dhanamitta S, Vallyasevi A. The oxalic acid content of some vegetables in Thailand, its possible relationships with the bladder stone disease. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmai het thangphaet.* 1973;56(11):645.
19. Sutor D, Wooley SE, Illingworth J. Some aspects of the adult urinary stone problem in Great Britain and Northern Ireland. *British Journal of Urology.* 1974;46(3):275-88.
20. Ansari MS, Gupta NP, Hemal AK, Dogra PN, Seth A, Aron M, et al. Spectrum of stone composition: structural analysis of 1050 upper urinary tract calculi from northern India. *International journal of urology.* 2005;12(1):12-6.
21. Yoshida O, Okada Y. Epidemiology of urolithiasis in Japan: a chronological and geographical study. *Urologia internationalis.* 1990;45(2):104-11.
22. Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann K-U, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *European urology.* 2003;44(6):709-13.

- 23.Sarıca K. Müslümanoğlu AY ET, Tefekli A. Üriner sistem taş hastalığında epidemiyoloji. Üriner Sistem Taş Hastalığı Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul: 2007, s. 9-18.).
- 24.Welshman S, McGeown M. The relationship of the urinary cations, calcium, magnesium, sodium and potassium, in patients with renal calculi. British journal of urology. 1975;47(3):237-42.
- 25.Khan S, Shevock P, Hackett R. In vitro precipitation of calcium oxalate in the presence of whole matrix or lipid components of the urinary stones. The Journal of urology. 1988;139(2):418-22.
- 26.Grover PK, Marshall VR, Ryall RL. Tamm-Horsfall mucoprotein reduces promotion of calcium oxalate crystal aggregation induced by urate in human urine in vitro. Clinical Science. 1994;87(Pt 2):137-42.
- 27.Boyce W, King Jr J. Crystal-matrix interrelations in calculi. The Journal of urology. 1959;81(3):351.
- 28.Stoller ML BD. Urinary Stone Disease. Smith's General Urology, (eds) Tanagho EA, Mc Aninch JW, Fourteenth Edition, Connecticut, Appleton and Lange Company, 1995; 276-304.).
- 29.Emeil A TJW, McAnninch, . Urinary stone disease. Smith's General Urology, Seventeenth Edition, 2009. 246-277.
- 30.Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Temel Üroloji, Üçüncü Baskı, Güneş Kitabevi, 2007; 1040-1046.).
- 31.Smith RC, Rosenfield AT, Choe KA, Essenmacher KR, Verga M, Glickman MG, et al. Acute flank pain: comparison of non-contrast-enhanced CT and intravenous urography. Radiology. 1995;194(3):789-94.
- 32.Remzi D, Cakmak F, Erkan I. A study on the urolithiasis incidence in Turkish school-age children. The Journal of urology. 1980;123(4):608.
- 33.James E LM, David A,. Üriner Taş Hastalığının Cerrahi Tedavisi. In:Walsh PC, Retik TA, Vaughen ED, eds. Campbells Urology. Company, eighth edit., 2005; Vol 4:3361-3416. .
- 34.Sağlam R, Adsan Ö. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL), In: Temel Üroloji, Eds: Anafarta K, Gögüs O, Bedük Y, Arıkan N. Ankara: Güneş Kitapevi, 1998;259-68.

35. Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet*. 1980;2(8207):1265-8.
36. Eisenger F, Chaussy C, Wanner K. Extrakorporale anwendung von hochenergetischen stosswellen. Ein neuerer aspekt in der harnsteinleidens. *Akt Urol*. 1977;8:3-15.
37. Wang R, Faerber GJ, Roberts WW, Morris DS, Wolf JS. Single-center North American experience with wolf Piezolith 3000 in management of urinary calculi. *Urology*. 2009;73(5):958-63.
38. Baltaci S, Kohle R, Kunit G, Joos H, Frick J. Long-term follow-up after extracorporeal shock wave lithotripsy of large kidney stones. *European urology*. 1992;22(2):106-11.
39. Michaels EK, Fowler JE, Jr. ESWL monotherapy for large-volume renal calculi: efficacy and morbidity. *Urology*. 1989;34(2):96-9.
40. Ignatoff J, Nelson J. Use of extracorporeal shock wave lithotripsy in a solitary kidney with renal artery aneurysm. *The Journal of urology*. 1993;149(2):359.
41. Loughlin KR. Management of urologic problems during pregnancy. *Urology*. 1994;44(2):159-69.
42. Katz G, Shapiro A, Lencovsky Z, Caine M, Pore D. Place of extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL) in management of cystine calculi. *Urology*. 1990;36(2):124-8.
43. Southorn PA, Powis G, editors. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clinic Proceedings*; 1988: Elsevier.
44. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Annals of internal medicine*. 1987;107(4):526-45.
45. Barber DA, Harris SR. Oxygen free radicals and antioxidants: a review. *American pharmacy*. 1994(9):26.
46. Meister A. Glutathione, ascorbate, and cellular protection. *Cancer research*. 1994;54:1969s-s.
47. Brent JA, Rumack BH. Role of free radicals in toxic hepatic injury II. Are free radicals the cause of toxin-Induced liver injury? *Clinical Toxicology*. 1993;31(1):173-96.

48. Slater TF. Free radical mechanisms in tissue injury. *Cell Function and Disease*: Springer; 1989. p. 209-18.
49. Dizdaroglu M. Chemical determination of free radical-induced damage to DNA. *Free Radical Biology and Medicine*. 1991;10(3):225-42.
50. Moncada S, Palmer R, Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological reviews*. 1991;43(2):109-42.
51. Sies H, De Groot H. Role of reactive oxygen species in cell toxicity. *Toxicology letters*. 1992;64:547-51.
52. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *The American journal of medicine*. 1991;91(3):S14-S22.
53. Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. Raven Press, New York; 1984. p. 53-66.
54. Mccord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clinical biochemistry*. 1993;26(5):351-7.
55. Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation. *Chemistry and Physics of Lipids*. 1987;44(2):227-53.
56. Halliwell B, Aruoma OI. DNA and free radicals: Ellis Horwood New York, London; 1993.
57. Sies H. Strategies of antioxidant defense. *EJB Reviews* 1993: Springer; 1994. p. 101-7.
58. Slater AF, Stefan C, Nobel I, Orrenius S. The role of intracellular oxidants in apoptosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 1995;1271(1):59-62.
59. Reznick AZ, Cross CE, Hu M-L, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A, et al. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *Biochem J*. 1992;286:607-11.
60. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimosza Yayınları, Konya. 1995;1.
61. Dawn BM AD, Colleen MS. . *Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach*. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland.(1996).

62. İnci E, Seven A, İnci F, Civelek S, Korkut N, Burçak G. Larenks kanserli olgularda lipid peroksidasyon ve antioksidan statü göstergelerinin dokuda incelenmesi. *Türk Otolarengoloji Arşivi*. 1998;36:33-6.
63. Ceballos-Picot I, Trivier J, Nicole A, Sinet P, Thevenin M. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clinical Chemistry*. 1992;38(1):66-70.
64. Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V. *The text book of Harper's biochemistry*. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut/Los Altos, California. 1991.
65. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz textbook of clinical chemistry*. 1999.
66. Burton GW. Antioxidant action of carotenoids. *The Journal of nutrition*. 1989;119(1):109-11.
67. Zafarullah M, Li W, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. 2003;60(1):6-20.
68. Vendemiale G, Grattagliano I, Caruso ML, Serviddio G, Valentini AM, Pirrelli M, et al. Increased Oxidative Stress in Dimethylnitrosamine-Induced Liver Fibrosis in the Rat: Effect of N-Acetylcysteine and Interferon- α . *Toxicology and applied pharmacology*. 2001;175(2):130-9.
69. Grinberg L, Fibach E, Amer J, Atlas D. N-acetylcysteine amide, a novel cell-permeating thiol, restores cellular glutathione and protects human red blood cells from oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2005;38(1):136-45.
70. Shaikh ZA, Vu TT, Zaman K. Oxidative stress as a mechanism of chronic cadmium-induced hepatotoxicity and renal toxicity and protection by antioxidants. *Toxicology and applied pharmacology*. 1999;154(3):256-63.
71. Sener G, Tosun O, Kaçmaz A, Arbak S, Ersoy Y, Ayanoğlu-Dülger G. Melatonin and N-acetylcysteine have beneficial effects during hepatic ischemia and reperfusion. *Life sciences*. 2003;72(24):2707-18.
72. Zaragoza A, Díez-Fernández C, Alvarez AM, Andrés D, Cascales M. Mitochondrial involvement in cocaine-treated rat hepatocytes: effect of N-acetylcysteine and deferoxamine. *British journal of pharmacology*. 2001;132(5):1063-70.

73. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1998;32(1):1-8.
74. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radical Biology and Medicine*. 2000;29(11):1106-14.
75. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*. 2004;37(2):112-9.
76. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.
77. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *International journal of cardiology*. 2005;100(1):61-4.
78. Li X, Xue Y, He D, Chen X, Zhang L. Shock wave induces chronic renal lesion through activation of the nuclear factor kappa B signaling pathway. *World journal of urology*. 2010;28(5):657-62.
79. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. Guidelines on Urolithiasis 2014. *European urology*. 2014.
80. Li X, He D, Cheng X, Zhang L, Yu L, Li J. Effects of components isolated from *Astragalus mongholicus* on expression of p-selectin in shock wave induced kidney injury in rabbit model. *China journal of Chinese materia medica*. 2005;30(20):1606-9.
81. Li X, He D, Zhang L, Cheng X, Sheng B, Luo Y. A novel antioxidant agent, astragalosides, prevents shock wave-induced renal oxidative injury in rabbits. *Urological research*. 2006;34(4):277-82.
82. Al-Awadi KA, Kehinde EO, Loutfi I, Mojiminiyi OA, Al-Hunayan A, Abdul-Halim H, et al. Treatment of renal calculi by lithotripsy: minimizing short-term shock wave induced renal damage by using antioxidants. *Urological research*. 2008;36(1):51-60.
83. Gecit İ, Kavak S, Meral I, Pirinçi N, Güneş M, Demir H, et al. Effects of shock waves on oxidative stress, antioxidant enzyme and element levels in kidney of rats. *Biological trace element research*. 2011;144(1-3):1069-76.
84. Serel TA, Ozguner F, Soyupek S. Prevention of shock wave-induced renal oxidative stress by melatonin: an experimental study. *Urological research*. 2004;32(1):69-71.

85. Biri H, Ozturk HS, Buyukkocak S, Kacmaz M, Cimen MY, Unal D, et al. Antioxidant defense potential of rabbit renal tissues after ESWL: protective effects of antioxidant vitamins. *Nephron*. 1998;79(2):181-5.
86. Recker F, Bex A, Hofmann W, Uhlschmid G, Tscholl R. Pathogenesis and shock wave rate dependence of intrarenal injury from extracorporeal lithotripsy. *Journal of Endourology*. 1992;6(3):199-204.
87. Recker F, Rubben H, Bex A, Constantinides C. Morphological changes following ESWL in the rat kidney. *Urological research*. 1989;17(4):229-33.
88. Weber C, Moran M, Braun E, Drach G. Injury of rat renal vessels following extracorporeal shock wave treatment. *The Journal of urology*. 1992;147(2):476-81.
89. Seguro AC, de Figueiredo LFP, Shimizu MHM. N-acetylcysteine (NAC) protects against acute kidney injury (AKI) following prolonged pneumoperitoneum in the rat. *Journal of Surgical Research*. 2012;175(2):312-5.
90. Aydođdu N, Kaynak K, Yalçın Ö. Sıçanlarda böbrek iskemi/reperfüzyon hasarında nasetilsisteinin etkileri. *Fırat Tıp Dergisi*. 2005;10(4):151-5.

8. EKLER

EK: Hayvan Araştırmaları Etik Kurul Belgesi



T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu

Sayı :B.30.2.ABÜ.0.05.05-050.01.04- 246

19/12/2012

Konu: Kararlar.

Sayın; Prof. Dr. H. Kamil ÇAM

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu tarafından 2012/56 no.“ Ratlarda eswl sonrası böbrekte oluşan oksidatif stres hasarında n- asetil sisteinin koruyucu etkisinin araştırılması” isimli çalışmanız etik olarak uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Aysel KÜKNER
(Bařkan)

Prof. Dr. Erol AYAZ
(Üye)

Prof. Dr. Mehmet YAZICI
(Üye)

Prof. Dr. Nazıman ŞENGÜL
(Üye)

Doç. Dr. Fatih DEMİRCİOĞLU
(Üye)

Doç. Dr. Alper KARAKAŞ
(Üye)

Doç. Dr. Serkan ÇAKIR
(Üye)

Yrd. Doç. Dr. Eray KEMAHLI
(Üye)

Yrd. Doç. Dr. Orçun TOPTAŞ
(Üye)

Av. Erol ALTINTAŞ
(Üye)

Orhan BULUT
(Veteriner/Hekim)

Adres : Abant İzzet Baysal Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu 14280 Gököy / BOLU
Telefon : 0374 253 45 68 Fax : 0374 253 45 59

