



**T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ESWL UYGULANAN TAVŞAN MODELİNDE
RENAL PARANKİMDE HIF-1 α EKSPRESYONU VE
PENTOKSİFİLİN'İN HIF-1 α EKSPRESYONU DÜZEYİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Mehmet ÇELİK

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yard.Doç.Dr.M.Sakıp ERTURHAN

Ocak – 2009

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ESWL UYGULANAN TAVŞAN MODELİNDE RENAL
PARANKİMDE HIF-1 α EKSPRESYONU VE
PENTOKSİFİLİN'İN HIF-1 α EKSPRESYONU DÜZEYİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Mehmet ÇELİK

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yard.Doç.Dr.M.Sakıp ERTURHAN

ÖNSÖZ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında göreve başladığım ilk günümünden itibaren benden destek, birikim ve hoşgörülerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanım sayın Prof. Dr. Faruk Yağcı'ya, tez danışmanım sayın Yard. Doç. Dr. Sakıp Erturhan'a Doç. Dr. Ahmet Erbağcı'ya ve sayın Doç. Dr. İlker Seçkiner'e sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım .

Birlikte çalıştığım ve pek çok anıları paylaştığım araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr.Mehmet Solakhan'a , Dr. M.Hanifi Özgül'e, Dr.Ömer Bayrak'a, Dr.Sedat Mızrak'a, Dr. Ersan Bulut'a ayrıca teknisyen arkadaşımız Ahmet Temir'e teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımnda benden yardımlarını esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Metin Karakök'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım .

Dr. Mehmet ÇELİK

GAZİANTEP 2009

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
KISALTMALAR	V
TABLO LİSTESİ	VI
RESİM LİSTESİ	VII

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4-35
2.1. BÖBREK ANATOMİSİ	4
2.1.1. Arter sistemi	5
2.1.2. Ven sistemi	6
2.1.3. Lenfatik sistem	6
2.1.4. Glomerüllerin ve toplayıcı kanalların mikroskopik anatomisi	7
2.2. BÖBREK FİZYOLOJİSİ	8
2.2.1. Böbreğin idrar oluşturma mekanizması	8
2.2.2. Renal tubüler hücre fonksiyonları	9
2.2.3. Tubuli segmentlerinin absorpsiyon yetenekleri	9
2.2.3.1. Proksimal tubül	9
2.2.3.2. Henle kulpu	9
2.2.3.3. Distal tubülüs	10
2.2.3.4. Toplayıcı kanallar	10
2.3. ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI	10
2.3.1. Taş oluşum teorileri	11
2.3.1.1. Supersaturasyon kristalizasyon teorisi	12
2.3.1.2. Kristalizasyon inhibitörlerinin eksikliği teorisi	12
2.3.1.3. Organik matriks teorisi	13
2.3.1.4. Nukleasyon teorisi	13
2.3.1.5. Kombine teoriler	13

2.3.2. Kimyasal yapısına göre taşlar	14
2.3.2.1. İnorganik taşlar	14
2.3.2.2. Organik taşlar	14
2.3.2.3. Diğer taşlar	14
2.3.3. Radyoopasitesine göre taşlar	15
2.3.4. Etyoloji	15
2.4. ESWL (Extracorporeal Shock Wave Litotripsy)	17
2.4.1. Tarihçe ve genel bilgiler	17
2.4.2. Şok dalgalarının özellikleri	18
2.4.3. Taşın parçalanmasında etkin şok dalgası parametreleri	18
2.4.4. Bütün ESWL cihazlarında bulunan ana sistemler	19
2.4.5. Spark gap (elektrohidrolik) sistem	19
2.4.6. Elektromanyetik sistem	20
2.4.7. Piezoelektrik sistem	20
2.4.8. Enerji iletim sistemi	20
2.4.9. Görüntüleme sistemleri	21
2.4.10. Floroskopik odaklama sistemi	21
2.4.11. Ultrasonik odaklama sistemi	22
2.4.12. Taş parçalanma mekanizmaları	22
2.4.13. Şok dalgalarının biyolojik etkileri	23
2.4.14. ESWL sonrasında oluşabilecek böbrek ve çevre doku değişiklikleri	24
2.4.15. ESWL'nin kontrendikasyonları	25
2.4.16. Mutlak kontrendikasyonlar	25
2.4.17. Teknik olarak kontrendikasyonlar (kesin)	25
2.4.18. Relatif kontrendikasyonlar	26
2.4.19. ESWL endikasyonları	26
2.4.20. ESWL'de analjezi-anestezi	26
2.4.21. Komplikasyonlar	26
2.4.21.1 Kardiyak aritmi	27
2.4.21.2 Taş yolu (stein strasse)	27
2.4.21.3 Hematüri	27
2.4.21.4 Sepsis	27
2.4.21.5 Diğer komplikasyonlar	28

2.5 PENTOKSİFİLİN	28
2.5.1 İlacın klinik kullanımı	29
2.6 HIF-1α GENİ	30
2.6.1 HIF 1 α protein sentezi	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35-38
3.1. Denekler ve çalışma düzeni	35
3.2. Denek grupları	35
3.2.1. Grup I	36
3.2.2. Grup IIa	36
3.2.3. Grup IIb	36
3.2.4. Grup IIIa	36
3.2.5. Grup IIIb	37
3.2.6. Grup IVa	37
3.2.7. Grup IVb	37
3.2.8. Histopatolojik değerlendirme	37
3.2.8.1. Kristalizasyonun değerlendirilmesi	37
3.2.8.2. HIF-1 α ekspresyonun takibi	38
3.2.9. İstatiksel analiz	38
4. BULGULAR	39-49
4.1 Erken ve geç dönem kristalizasyon bulguları	39
4.2. Erken dönemde HIF-1 α ekspresyonu	40
4.3. Geç dönemde HIF-1 α ekspresyonu	40
5. TARTIŞMA	50-56
6. SONUÇLAR	57
7. KAYNAKLAR	58-67

ÖZET

ESWL UYGULANAN TAVŞAN MODELİNDE RENAL PARANKİMDE HIF-1 α EKSPRESYONU VE PENTOKSİFİLİN'İN HIF-1 α EKSPRESYONU DÜZEYİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehmet ÇELİK

Uzmanlık Tezi, Üroloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Yard.Doç. Dr. M.Sakıp ERTURHAN

Ocak 2009. 67 sayfa

Araştırmamızda ESWL'ye bağlı oluşan vasküler hasar ve tromboz zemininde oluşan hipoksi ve iskemi varlığını ortaya koymak için HIF-1 α ekspresyonu değerlendirildi. Ayrıca dolaşım düzenleyici bir ajan olan pentoksifillinin HIF-1 α ekspresyonunu üzerine etkinliğinin gösterilmesi amaçlandı.

Araştırmamızda 70 adet erişkin Yeni Zellanda Albino tipi tavşan kullanıldı ve 6 çalışma grubu ve sadece normal içme suyu verilen bir kontrol grubu (Grup 1) oluşturuldu. Her bir grupta 10 tavşan vardı. Gruplar takip sürelerine göre erken dönem (7 gün) ve geç dönem (14 gün) olarak iki alt gruba ayrıldı. Renal doku örneklerinde HIF-1 α ekspresyonunu değerlendirmek için immünohistokimyasal metodla nükleer boyanma oranları değerlendirildi.

ESWL uygulanan grup 3'deki tavşanlarda Hif-1 α ekspresyonunun ESWL uygulanmayanlara göre daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Erken ve geç dönemde; hiperokzalürik gruplarda ve ESWL uygulamadan önce pentoksifilin verilen gruplarda diğer gruplarla karşılaştırıldığında sınırlı HIF-1 α ekspresyonu sağlanmıştır (p<0.05).

Sonuç olarak; ESWL'nin hipoksik renal hücre hasarına neden olabileceği HIF-1 α ekspresyonu ile gösterilmiştir. Verilerimiz, doku perfüzyon düzenleyicisi olan pentoksifillinin ESWL'ye bağlı oluşan bu renal hücre hasarını engelleyebileceğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: ESWL, Pentoksifilin, HIF-1 α

ABSTRACT**EVALUATION OF HIF- 1 α EXPRESSION IN RENAL PARENCHYMA
SUBJECTED TO SHOCKWAVE LITHOTRIPSY AND PROTECTIVE EFFECT
OF PENTOXIFYLLINE ON SHOCKWAVE-INDUCED HIF- 1 α EXPRESSION
APPLICATION IN RABBIT MODEL**

Dr. Mehmet ÇELİK
Recidency Thesis, Urology Department
Supervisor: Ass. Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN
January 2009. 67 page

In this study we evaluated hypoxia-inducible factor 1 subunit α (HIF-1 α) expression to show the effects of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) on hypoxia and ischemia in the setting vascular injury and thrombosis. We also aimed to investigate the effects of pentoxifilin as a circulatory regulator agent on HIF-1 α expression.

Seventy New Zealand Albino rabbit were used in this study and they divided 6 study group and one control group (Group 1) and in group 1 only drinking water was given to rabbits. There were 10 rabbits in each group. The groups were divided in to two parts early period (7 days) and late period (14 days) according to follow up duration. Immunohistochemical analyses were performed using nuclear staining to show HIF-1 α expression in rabbit renal tissue sample.

HIF-1 α expression was higher in rabbits that was performed ESWL in group 3 than rabbits that were not performed. In hiperokzalürik group and groups that took pentoxifilin before ESWL were had lower HIF-1 α expression than other groups at early and late period ($p < 0.05$).

In conclusions, in this study we evaluated HIF-1 α expression and showed that ESWL may cause renal cell injury. Our results suggest that pentoxifilin as a circulatory regulator agent may prevent renal cell injury induced by ESWL.

Key words: ESWL, Pentoksifilin, HIF-1 α

KISALTMALAR

ESWL	Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy
HM-1	Human Model 1
HM-2	Human Model 2
HM-3	Human Model 3
ATP	Adenozin Tri Fosfat
DNA	Deoksiribonükleikasit
RNA	Ribonükleikasit
TNF	Tümör Nekroz Faktör
HE	Hemotoksilen Eozin
VEGF	Vascular endothelial growth factor
HIF1	Hipoksi indükleyici faktör 1
PDE	Fosfodiesteraz enzim
ADH	Antidiüretik hormon
İVP	İntravenöz piyelografi
PNL	Pekütan nefrolitotomi
MPL	Multipurpose Lithotriptör
ARNT	Aril Hidrokarbon Nüklear Translokator
PBS	Phosphate buffer solution

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: HIF- 1 α ' nın hedef genleri ve metabolizmadaki görevleri	32
Tablo 2. Çalışma grupları	36
Tablo 3. Kristal depozisyonunun derecelendirilmesi	37
Tablo 4. HIF-1 α ekspresyonu gradleme	38
Tablo 5. Erken dönem kristal depozisyonu	39
Tablo 6. Geç dönem kristal depozisyonu	39
Tablo 7. Erken dönemde Hif-1 α ekspresyonu	40
Tablo 8. Geç dönemde Hif-1 α ekspresyonu	41
Tablo 9. HIF-1 alfa ekspresyonu	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. HIF-1 geninin metabolizmadaki etkileri	30
Şekil 2. HIF-1 α proteinin sentez yolu	31
Şekil 3. HIF-1 α 'nın yapısı	33
Şekil 4. HIF-1 α gen ailesi ve yapıları	34

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Renal anjiyografiyle gösterilmiş sağ renal arter ve dalları	6
Resim 2. Grup I de kristalizasyon	42
Resim 3. Hafif derecede kristalizasyon	43
Resim 4. Şiddetli kristalizasyon	44
Resim 5. Grup I de nükleer boyanma	45
Resim 6. Grup IIb de hafif nükleer boyanma	46
Resim 7. Orta derecede nükleer boyanma	47
Resim 8. Grup IVb de şiddetli nükleer boyanma	48

GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem taş hastalığı, insanlık tarihinin bilinen en eski ve yaygın hastalıklarından biridir. Milattan önce 4000'lü yıllardan günümüze ulaşan Mısır'daki mumyalarda mesane ve böbrek taşlarının saptanması ve Hipokrat'a ait yazılarda mesane taşı ile ilgili bilgilerin verilmesi bu tezi desteklemektedir (1). Üriner sistem taş hastalığı, üriner enfeksiyonlar ve prostat patolojilerinden sonra üriner sistemi en sık etkileyen üçüncü patolojidir (1).

Üriner sistem taş hastalığının insidansı %2 ile %3 arasında değişmekte olup sık nüks etmektedir. Cerrahi ve diğer tedavi yöntemlerle taştan arındırılan bir hastada yeniden taş oluşumunu engellemek için uygun profilaksi yapılmadığı takdirde kalsiyum oksalat taşlarının rekkürens oranı 1 yıl için %10.5 yıl için %35 ve 10 yıl için %50 dir (2).

Üriner sistem taş hastalığının yüksek oranlarda nüks etmesi, iş gücü ve maddi kayba yol açması, açık cerrahi tedavi yöntemlerinin invaziv ve göreceli olarak uzun süre hastanede kalmayı gerektirmesi, tedavide minimal invaziv yöntemlere gereksinim oluşturmaktadır (3). İlk kez 1980 yılında Caussy tarafından üriner sistem taş hastalığı tedavisine sunulan ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (ESWL) yöntemi, seçilmiş olgularda tatminkar başarı oranları ile çoğu üst üriner sistem taşlarının tedavisinde tercih edilen ilk yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır(4).

ESWL ile üriner sistem taşlarının tedavisi tıp tarihinde gerçekleşen en önemli gelişmelerden biridir. Bu yöntem; vücut dışındaki bir kaynaktan elde edilen ses dalgalarının şok dalgaları haline getirilip, taşa yönlendirilmesiyle taşın parçalanması esasına dayanır (5).

Halen birçok ülkede değişik model ve etkinlikteki litotriptörler ile vücut dışından uygulanan şok dalgaları ile özellikle böbrek ve üreter taşlarının tedavisi yaygın bir şekilde yapılmaktadır. Buna karşın ESWL'nin uzun dönemdeki etkileri tam olarak

bilinmemektedir (6,7). Organizmada sebep olduğu histopatolojik, ultrastrüktürel ve biyokimyasal değişiklikler ve bunların yol açabileceği lokal ve sistemik bozukluklar üzerine çalışmalar sürmektedir (8-11). Yöntemin kullanıma girdiği ilk yıllarda 500-1000 atış ile o günün şartlarındaki cihazlarla uygulanan tedaviler sonucunda varılan “ESWL'nin böbrek ve komşu dokularda hasar meydana getirmediği” kanısı, klinik ve deneysel çalışmalarla bugün değişmiştir. Şimdiye kadar ileri sürülmüş mekanizmalardan biri ESWL'nin vasküler hasar ve tromboz zemininde oluşan hipoksi ve iskemi yoluyla hasar oluşturduğu görüşüdür (12).

Histopatolojik çalışmalar yüksek enerjili şok dalgalarının böbreklerde meydana getirdiği hasarın en önemli nedeninin bozulmuş intrarenal perfuzyona bağlı olduğunu ortaya koymuştur ki buradaki hedef hücrenin renal tubüler hücreler olduğu önceki çalışmalarla ortaya konmuştur. ESWL sonrasında uygulama yapılan böbrekte ve kontrateral böbrekte renal kan akımında azalma ve etkilenen böbrekte radyonüklid üriner klirensinde gecikme olduğu bildirilmiştir. Kontrateral böbrekte renal kan akımında azalma, ESWL'ye bağlı renal parankimal hasar sonucu renorenal refleksin geliştiğine işaret etmektedir. Ayrıca iskemiye maruz kalmış vücut dokularının yeniden oksijenize kanla buluşmasına bağlı olarak oluşan serbest oksijen radikallerinin dokuda paradoksik olarak oluşturduğu reperfüzyon hasarı pek çok organda deneysel ve klinik olarak gösterilmiştir (13,14).

Dokularda, lokal hasarlanma, iritanlar ve enfeksiyonun varlığı, yeni damar oluşumunu indüklemektedir. Bu oluşum, çevre dokular tarafından salgılanan faktörlerce kontrol edilir. Burada en önemli parametre dokulara gelen oksijenin azalmasıdır. Hücrelerin hipoksik ortama adaptasyonu çeşitli faktörlerce sağlanır. Bunlardan en önemlisi gen regülasyon proteini olan “hypoxi-inducible factor 1 (HIF1)’dir. Bu protein, özellikle VEGF (vascular endothelial growth factor) gen ekspresyonunu artırmak suretiyle endotel hücrelerini aktive ederek damarlanmayı artırır. Diğer yandan eritropoetin gen ekspresyonunu da artırmak suretiyle hücrelerin hipoksik ortama adaptasyonunu sağlamaktadır. Yeni damar oluşumu gerçekleşip oksijen konsantrasyonu arttığında HIF1 aktivitesi azalır. Bir başka deyişle HIF ekspresyonunun artması dokuda hipoksinin varlığına işaret etmektedir (15).

Pentoksifilin, fosfodiesteraz enzim (PDE) inhibitörü metilksantin türevi bir ilaç olarak kan akımını düzenleyici etkisiyle periferik ve serebral vasküler hastalıkların

tedavisinde kullanılmaktadır (16,17). Primer etki mekanizması; eritrositlerin esnekliğini artırmak, kan viskozitesini düşürmek, fibrinojen konsantrasyonunu ve trombosit agregasyonunu azaltmak ve mikrovasküler dolaşımı artırmak suretiyle kan dolaşımını ve dokuların oksijenizasyonunu düzenlemektir (17).

Gerek primer taş hastalığının, gerekse nükslerin engellenmesi konusunda medikal tedavide kullanılan ideal bir ajan henüz tanımlanmamıştır. Çalışmamızda hiperokzalürinin ve ESWL'nin indüklediği renal tubuler hücre hasarı sonucunda erken ve geç dönemde oluşan ve iskemik ortamın indirek göstergesi olan HIF-1 α ekspresyonu ve doku perfüzyon düzenleyici ajan olan pentoksifillin tedavisi ile HIF-1 α düzeyinin ne oranda değiştiğinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREK ANATOMİSİ

Böbrekler vücut sıvılarının içeriğinin kontrolünde esas role sahip, vücudun metabolik son ürünlerinin atılımını sağlayan önemli bir organdır. Böbrekler retroperitoneal yerleşimli, kolumna vertebralisin iki tarafında, genellikle 11. torakal vertebra ile 3. lumbal vertebra arasında bulunurlar. Karaciğer nedeniyle genellikle sağ böbrek, sol böbreğe göre biraz daha aşağı lokalizasyonda bulunur. Ağırlıkları yaklaşık olarak erkekte 125 ile 170 gram, kadınlarda 115 ile 155 gramdır. Her böbrek yaklaşık 11.25 cm uzunluğunda 5 ile 7.5 cm eninde ve 2.5 cm'den daha kalın olup sol böbrek biraz daha ince ve uzundur. İki böbreğin toplam ağırlıkları tüm vücut ağırlığının yaklaşık 1/240'ı kadardır (18).

Sağ böbrek; altta kolon, üstte surrenal bezi, önde karaciğer ve hilum yakınlarında duodenum ve vena kava inferiorla komşuluk gösterir. Sol böbrek; üstte surrenal bezi, ön-üstte mide, üst-dışta dalak, hilum bölgesinde pankreas kuyruğu, altta jejunum ve kolonla komşudur (18).

Renal pelvis 5-7 ml. kapasiteli konik bir yapıdır. Pelvis, 2-3 ana majör kalise, bunlar da papillalarda sonlanan 7-13 kalise ayrılır. Kalis boyunları infundibulum olarak adlandırılır. Böbreğe giren ana vasküler yapılarla birlikte renal pelvisin bulunduğu bölüm renal sinüs olarak adlandırılır ve burada arkadan öne doğru renal pelvis, renal arter ve renal ven bulunur. Renal sinüste bu yapıları değişik oranda yağ dokusu çevreler (18).

Böbreğin dışını örten fibröz kapsül sinüs içine dönerek papillaya kadar uzanır ve apse, hematoma gibi olayların perirenal alana ya da böbrek dışındaki olayların iç tarafa yayılmasını önlemek amacıyla bariyer oluşturur. Bu fibröz kapsülün dışında ise böbrek renal fasya (Gerota fasyası) ile sarılmıştır. Renal fasyanın ön ve arka iki yaprağı

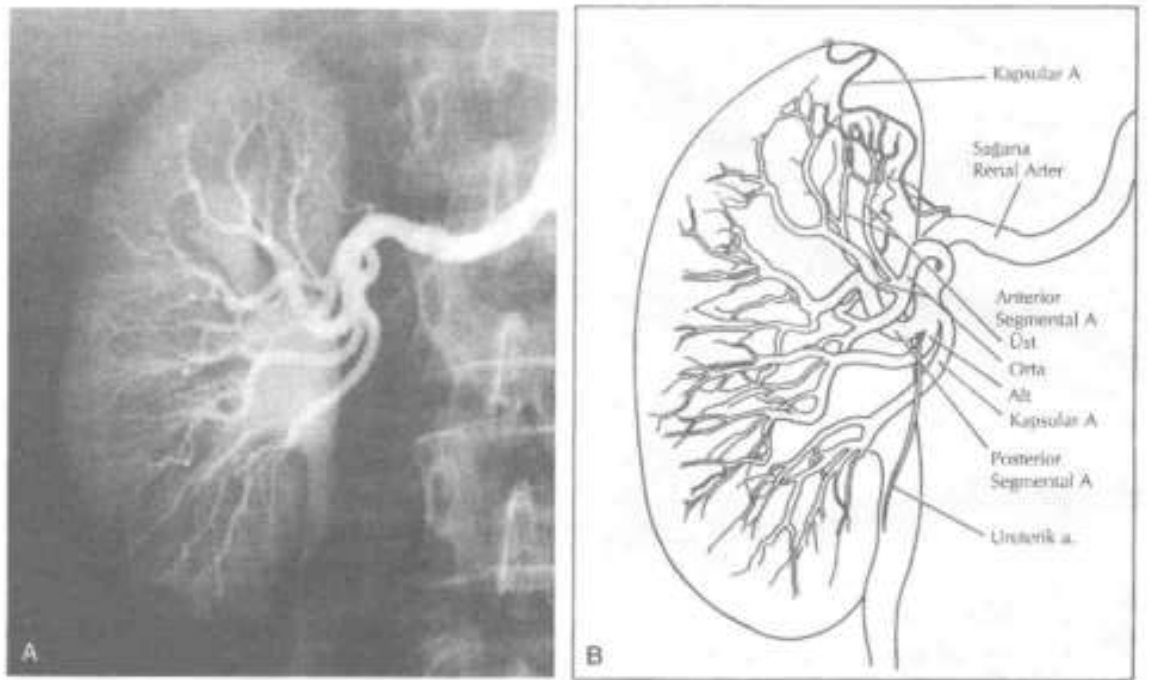
mevcut olup iki yaprak yan kenarda birleşir. Ön yaprak medialde, böbrek damarlarının ön yüzünden orta hatta yaklaşır ve aorta ile vena kava inferior'u saran dokuya karışır. Arka yaprak quadratus lumborum ve psoas majör fasyasının önünde içe doğru uzanır. Psoas fasyasının dış ve iç kenarları ile fascia prevertebralis ve discus intervertebralis'lere tutunur. Renal parankim, korteks ve medulla olmak üzere ikiye ayrılır. Açık renkli korteks, daha koyu renkli olan medulla, sagittal kesit yapılmış böbrekte çıplak gözle fark edilir. Medulla, renal piramid adı verilen multipl konik yapıda segmentler içerir. Her bir piramidin yuvarlak tepesi papilla adını alır ve minör kalislere açılır. Her bir piramidin tabanı, böbreğin dış kenarına paraleldir. Renal korteks, piramidlerin hem aralarını hem de periferik olarak renal sinüse kadar sarar. Korteksin piramidler arasındaki bölümü renal kolonu (Bertini) oluşturur. Damarlar parankime buradan girer ve çıkarlar (18,19).

2.1.1. Arter Sistemi: Varyasyonları nedeniyle renal vasküler yapıda kesin bir standart saptamak zordur. Ana arter ve venin varyasyonları oldukça sık olup % 25-40 arasındadır. En çok görülen varyasyon, çok sayıda renal arter olmasıdır. %70 oranında aortadan tek sağ ve sol renal arter olarak çıkar ve sağın çıkışı biraz daha yukardadır. Böbreğe ulaşmadan sağ renal arter inferior surrenal, küçük perinefritik, kapsüller ve proksimal üreteral dallar verir. Aksesuar sağ renal arter olasılığı %30'dur. Bunlar ana arterin alt ya da üstünde ve ona paralel uzanarak hiluma girerler. Ancak bazı aksesuar arterler alt ya da daha sık olarak üst kutba girebilir (18,19).

Ana renal arter, tipik olarak 4 ya da daha fazla segmental (sıklıkla 5 dal) damarlara ayrılır (Resim 1). Bunlar; apikal, ön-üst, ön-arka, alt ve arka segmentlerdir. İlk ve en sabit segmental bölünme posterior daldır. Genellikle ana renal arterden renal hilusa girmeden çıkar ve pelvis renalisin arkasından geçerek böbreğin büyük posterior segmentini besler. Diğer ön bölünmeler ana renal arterin hilusa giren tipik dallarıdır. Segmenter arterler arasında anastomoz yoktur. Segmenter arterler her piramid için lobar arter olarak devam eder ve 2-3 interlober artere ayrılıp piramidlerin arasında kortekse kadar uzanırlar. Kortikomedüller bölgede interlober arterler piramid tabanına paralel seyretmek üzere dönerek arkuat arter adını alırlar (18,19).

Arkuat arterlerden birçok interlobüler arterler çıkar. İnterlobuler arterlerin de birbiriyle anastomozu yoktur ve kortekse dik olarak uzanırlar ve birkısmı fibröz kapsülü delerek adrenal, gonodal ve frenik damarların yaptığı kapsüler pleksusa katılırlar.

İnterlobuler arterlerin ana dalları afferent glomerüler arteriolü oluşturur. Glomerüler yumaktan çıkan efferent arteriol, peritubuler kapiller ağ yaparak proximal ve distal tubulikontraksiyonu sağlar. Bu kapiller plexus venöz kapillerlerle birleşerek interlobüler venlere dökülür (18,19).



Resim 1. Renal anjiyografiyle gösterilmiş sağ renal arter ve dalları (19).

2.1.2. Ven Sistemi: Postglomerular kapillerler sonunda interlobuler venlere drene olurlar ve sırasıyla arkuat venler, interlobuler venler ve segmental venleri oluşturduktan sonra segmenter venler birleşerek renal veni oluşturur. Arter sisteminin aksine renal parankimal venler arasında anastomoz sıklığı azdır. Sağ renal ven kısa olup doğrudan vena cava inferiora açılır. Dal sayısı azdır ve varsa yalnız aberan gonodal veni alır. Uzun olan sol renal vene; inferior frenik, adrenal ve gonodal venler açılır. Sol renal

ven; lomber venler, hemiazigoz sistemi ve küçük paravertebral venlerle birleşerek sirkumaortik pleksusu oluşturur (18,19).

2.1.3. Lenfatik Sistemi: Böbreğin zengin lenfatik drenajı sinüsten çıkan kan damarlarını izler. Böbrek ve çevresinde üç lenfatik sistem yer alır. Böbrek dokusundan kaynaklanan ana lenfatik pleksus renal tubuliler arasında seyreder ve 4-5 adet geniş kanalla hiluma gelir, renal veni izleyerek lenfatik turunkusu oluşturur ve o da sol tarafta lateral aortik nodüllere açılır. Subkapsüler pleksus kapsül altı dokuları drene ederek hilumda diğer pleksusla birleşir. Perinefritik pleksus ise subkapsüler pleksusla birleşerek ya da bağımsız olarak lateral aortik nodüllere açılır (18,19).

Lateral aortik nodüller sol tarafta; aortanın anterior ve posteriorunda , inferior mezenterik arter seviyesinin altında yer alır. Bazı lenfatik kanallar sol böbrekten direk supradiyafragmatik ve retrokrural nodlara drene olabilir. Ancak sol tarafta interaortokaval nodüllere açılım oldukça nadirdir. Sağ böbrekteki lenfatik turunkus ise, interaortokaval ve sağ parakaval lenf nodlarına dökülür. Bu nodlar inferior vena kava'nın anterior ve posteriorundadır (18,19).

2.1.4. Glomerüllerin ve toplayıcı kanalların mikroskopik anatomisi: Böbreklerin fonksiyon yapan en küçük ünitesi olan nefronlar bir böbrekte ortalama 1.5 milyon ve toplam 3 milyon kadardır. Nefron, 0.2 mm çaplı renal korpüskül (Malpighi cismi) ile başlar. Bu cisim, tek tabaka epitelden yapılmış Bowman kapsülüne invajine olmuş glomerül yumağından oluşur. Korpüsküle afferent arteriolün girip efferent arteriolün çıktığı kutba vasküler kutup, Bowman kapsülünün proksimal tubülüsle birleştiği boyna da üriner kutup denir (18,19).

Glomerüler kapiller podosit adı verilen, damarlar içinde uzantılar veren (foot proses) özel epitel hücreleriyle örtülüdür. Kapiller endotelinde podosit, foot proses, pedisel adını alır ve kandan ilk filtratın oluşmasında selektif filtrasyona yardım eder. Proksimal tubülü, yoğun mikrovillus şeklinde (Brush border) karakteristik kalın, kübik epitelle örtülüdür. Bu brush border, geniş bir yüzey oluşturarak, glomerülden filtre edilen sıvının çoğunun yeniden emilmesini sağlar. Proksimal konkorti tubülü, önce kalın düz ve sonrada incelen Henle loop'unun tubülisi olarak medullaya devam eder. Henle Loop'u, jukstameduller glomerülden başlayarak renal medullanın derinliklerine kadar değişen boylarda, kıvrılmadan, keskin dönüşler yapmadan uzanır. Henle kulpunun çıkan

kolu, önce kalınlaşır ve sonra distal kontorti tubuli olur, tekrar kaynaklandığı glomerulus ve proksimal tubüliye yapışır. Üriner filtrat en son kolektör tubüliye gelir, kolektör tubüli tekrar renal medullaya içine yönelerek, medullar piramidin apeksine, renal papillaya açılır (19).

2.2. BÖBREK FİZYOLOJİSİ

2.2.1. Böbreğin idrar oluşturma mekanizması: Böbreğin iki büyük görevi vardır: Vücutta metabolizma artıklarının temizlenmesi ve vücut sıvılarındaki maddelerin konsantrasyonunu kontrol edilmesidir (20).

İki böbrekte yaklaşık 2.400.000 nefron vardır ve her nefron kendi başına idrar yapma yeteneğine sahiptir. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarını açıklamak için bütün böbreği açıklamak yerine tek bir nefronun fonksiyonunu incelemek yeterli olacaktır. Bir nefron temel olarak, sıvının filtre edildiği glomerulus ile filtre edilen sıvının böbrek pelvisine akarken idrar niteliğini kazandığı uzun bir tubulustan oluşmuştur (20).

Kan afferent arteriyolle glomerüle girer ve efferent arteriyolle ondan ayrılır. Glomerül 50 kadar paralel dala ayrılıp anastomozlar yapan kapillerden oluşmuştur. Epitel hücreleri ile örtülü kapiller yumak Bowman kapsülü içinde yer alır. Glomerüldeki kan basıncı ve onkotik basınçların kümülatif etkisi sonucu, Bowman kapsülü içine sıvının süzülmesi sağlanır. Sıvı buradan da kortekste glomerulusların yanında yer alan proksimal tubuluslara akar. Proksimal tubuluslardan sıvı, böbrek kitlesi içine bazen böbrek medullası dibine kadar uzanan Henle kıvrımına geçer. Her bir kıvrım inen kol ve çıkan kol olmak üzere iki kısımdan oluşur. İnen ve çıkan kolun alt uçunda çeper çok ince olduğundan Henle kıvrımının ince segmenti adını almaktadır. Kıvrımın çıkan kolu korteks doğrultusunda yükselirken tekrar tubuler sistemin öteki bölümleri gibi kalınlaşır. Henle kıvrımının bu bölümüne çıkan kolun kalın segmenti denmektedir (20).

Sıvı Henle kıvrımından geçtikten sonra, proksimal tubül gibi böbrek korteksinde yer alan distal tubüle girer. Korteks düzeyinde sekiz kadar distal tubül birleşerek toplayıcı tubülü oluştururlar. Bu tubülün ucu dönerek, tekrar korteksten medullaya doğru aşağıya inip orada toplayıcı kanala dönüşür. Toplayıcı kanallar medullanın derinliklerine doğru, Henle kıvrımına paralel uzanırken birbirleriyle birleşerek genişlerler. En alt kısımda geniş toplayıcı kanal böbrek papillasının ucundan böbrek

pelvisine açılır. Bu papillalar, medullanın böbrek kaliksleri içine doğru yaptıkları çıkıntılardan ibarettir. Böbrek pelvisinin girintileri bu kaliksleri oluşturur. Her bir böbrekte bulunan 250 kadar çok geniş toplayıcı kanalın her biri yaklaşık 4000 kadar nefrondan gelen idrarı iletir. Glomerüler filtrat tubüllerden akarken suyun %99'u ve içindeki maddelerin değişen miktarları damar sistemine reabsorbe olur bazı maddelerin konsantrasyonu medulla osmotik basınçla değişir ve bazı maddeler de tubuluslara sekresyona uğrar. Tubuluslardan gelen su ve içindeki erimiş olan maddeler de idrarı oluşturur (20).

2.2.2. Renal tubuler hücre fonksiyonları: Tubuler absorpsiyon ve reabsorpsiyon temelde iki mekanizma ile yürütülür: Aktif transport ve pasif transport. Tubulleri örten epitel tabakasının lümene bakan yüzeyi içerdiği binlerce villus sayesinde reabsorpsiyonu kolaylaştıran adeta fırçamsı bir yüzey oluşturur. Tubullerden ATP kullanarak reabsorbe olan başlıca maddeler; Na, K, Cl, Ca, Fe, H, HCO₃, ürat ve fosfat iyonları ile glukoz ve aminoasitlerdir. Tubülüslerden aktif transport ile sekrete edilen maddeler ise; hidrojen potasyum iyonları ve ürattır (1,20).

Pasif transportta ise herhangi bir enerji kullanılmaksızın tamamen konsantrasyon farkı ile iyonlar yer değiştirir. Su osmos ile reabsorbe edilirken lümen içerisinde üre konsantrasyonu artar ve tubülüslerden interstisyuma üre diffüzyonu oluşur (1,20).

2.2.3 Tubüli segmentlerinin absorpsiyon yetenekleri:

2.2.3.1 Proksimal Tubul: Proksimal tubul hücreleri içerdikleri çok sayıda mitokondrilerle çok hızlı aktif transport sağlayacak şekilde donanmışlardır. Tüm tubul sistemi içindeki reabsorpsiyon ve sekresyonun %65'i proksimal tubullerde gerçekleşir. Ayrıca zengin bir interselüler labirent sistemi ve bazal kanallar yardımıyla interstisyel sıvı tarafı da geniş bir membran yüzeyi kazanmıştır. Proksimal tubul epitelinin bir diğer özelliği de hücreler arası bağlantının çok sıkı olmayışdır ki bu özellik su ve birçok küçük molekülün kolayca reabsorpsiyonunu sağlar (20).

2.2.3.2 Henle Kulpu: Bu kısımda epitel çok ince olup hücreler çok az mitokondri içerdiklerinden metabolik aktivite minimaldir. Bu ince segmentin inen kolu suya çok geçirgen olup Na ve diğer iyonlara orta derecede geçirgenlik gösterir. İnce

segmentin çıkan kolu ise suya daha az geçirgen olup üreye çok geçirgindir. Çıkan kolun kalın kısmında ise epitel oldukça kalınlaşır ve afferent ve efferent arterioller arasından yukarı doğru yükselerek jukstoglomerüler kompleks adı verilen oluşumu yapar. Bu yapı nefron fonksiyonunun regülasyonunda çok önemli roller oynar. Henle kulpunun bu kısmında epitel proksimal tubülüs epiteline benzemekle birlikte bazal kanalların sayısı daha az, fırça kenarı rudimenter olup hücreler arası bağlantılar daha sıklıdır.

Bu kısımda esasen Na, K ve Cl iyonlarının aktif transportu gerçekleşirken su ve üreye geçirgenlik hemen hemen hiç yoktur. Sonuçta bu bölümde tubülüs sıvısı çok seyrelmiş olmakla birlikte üre konsantrasyonu yüksektir (20).

2.2.3.3 Distal Tubülüs: Distal tubülün iki önemli fonksiyonel bölümü vardır: sulandırıcı segment ve kortikal toplayıcı tubül. Sulandırıcı segmentin Henle kulpunun çıkan kalın koluyla aynı morfoljik ve karakteristik özellikleri taşır. Kortikal toplayıcı tubüllerde ise sulandırıcı segment gibi üre hemen hiç geçmez ve böylelikle idrarla atılacak ürenin hepsi kollektör kanallara geçer. Bu kısmın en büyük özelliği aldesteronu bağımlı Na reabsorbsiyonu ve K sekresyonunun gerçekleştirmesidir. Ayrıca bir diğer önemli özelliği de ADH varlığında suya geçirgen olmalarıdır. Bir başka deyişle idrarın ne kadar sulandırılacağını bu bölüm belirler (20).

2.2.3.4 Toplayıcı Kanallar: Buradaki epitel hücreleri kübik şekilde, yüzeyleri düzgün ve az sayıda mitokondri içerirler. Bu bölgede yine ADH bağımlı su reabsorbsiyonu ile birlikte az miktarda üre reabsorbsiyonu da gerçekleşir. Bu bölgenin ikinci büyük özelliği de çok yüksek bir hidrojen iyon gradyanına rağmen lümene aktif olarak hidrojen iyonu sekresyonunun yapılabilmesidir. Bu da vücut asit-baz dengesinin kontrolünde çok önemli rol oynar (20).

2.3 ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI

Taş insidansı yaş, cinsiyet, anatomik yerleşim ve coğrafik dağılım ile değişiklikler göstermektedir. Üriner sistem taş hastalığının insidansı %2 ile %3 arasında değişmektedir (2).

Taş oluşumuna ilişkin iki esas epidemiyolojik faktör bulunmaktadır. Birisi; iklim, yaşama ve çalışma ortamı, içme suyu ve diyet özelliklerini içeren ekstrensek faktörler,

diğeri ise kişinin kalıtsal geçen fizyolojik, anatomik ve ırksal özellikleri içeren intrensek faktörlerdir.

Böbrek taşı hastalarının yaklaşık %25'i aile anemnezi vermektedir (21). Taş oluşumundan sorumlu olan renal tubuler asidoz ve sistinüri gibi kalıtsal hastalıklar aile bireyleri arasında sık gözlenen olguları açıklayabilir. Üriner taş hastalığı 20-40 yaşlan arasında pik yapmakta ve erkeklerde kadınlara oranla daha sık rastlanılmaktadır (22).

Üriner sistem taş hastalığı, özellikle dağlık ve tropikal bölgelerde daha sık görülmektedir. İskandinavya, Kuzey Amerika, İngiltere, Akdeniz ülkeleri, Kuzey Hindistan, Pakistan, Kuzey Avustralya, Orta Avrupa ve Çin'in bazı bölgeleri üriner taş hastalığının insidansının yüksek olduğu bölgelerdir (23).

Coğrafik nedenler sıcaklığın etkisiyle böbrek taşının prevalansını indirekt etkiler. Yaz ayları boyunca üriner taş insidansı yüksektir. Terleme ile fazla sıvı kaybı, idrar konsantrasyonunu ve buna bağlı olarak kristaloidlerin yoğunluğunu artırmaktadır. Sıcak ve fazla güneş alan bölgelerde ultraviyole ışınlarının etkisi ile barsaktan kalsiyum emilimi ve idrarla atılımı artmaktadır.

Suyun az içilmesi ile idrar miktarının azalması, konsantrasyon artışı yoluyla taş oluşumuna etki etmektedir. İçilen suyun sertlik derecesi ve mineral içeriğinin taş oluşumuna etki ettiği sanılmaktadır. Çinko gibi kristalizasyon inhibitörlerinin suda az oluşu, kalsiyum sülfat ve sodyum karbonatın fazla oluşu taş oluşumunu artırdığı ileri sürülmektedir (1,24).

Fazla miktarda purin, oksalat, kalsiyum ve fosfatlı gıdaların alınması daha sonraki bölümlerde açıklanacağı gibi taş oluşumunu kolaylaştırmakta ya da taşın büyümesini sağlamaktadır. Et ve balık gibi hayvansal gıdaların fazla alınışı ve süt ürünlerinin aşırı tüketilmesi yine taş oluşumunu artırmaktadır (24).

2.3.1.Taş oluşum teorileri

Taş oluşumu ile ilgili şu teoriler öne sürülmüştür:

- 1-Süpersatürasyon - kristalizasyon teorisi
- 2-Kristalizasyon inhibitörlerinin eksikliği teorisi
- 3-Organik matriks teorisi

4-Nükleasyon (çekirdek oluşumu) teorisi

5-Kombine teoriler.

2.3.1.1.Süpersatürasyon - kristalizasyon teorisi

İdrar gibi biyolojik vücut sıvılarının fizikokimyasal özellikleri, basit çözeltilere göre farklıdır. Taş oluşumunun merkezindeki olay süpersatürasyondur. Belirli bir pH ve sıcaklıktaki suya kristalize olabilen bir element konulduğunda, solüsyon halinde kalır. Ancak bu elementin miktarı arttıkça belirli bir seviyeden sonra artık eriyik halinde kalamaz ve doymuş haldeki madde kristalize olmaya başlar. pH ve sıcaklık, elementlerin solüsyonda erime ve kristalizasyonunda çok önemlidir. Vücut sıcaklığının 37 °C olup değişmemesine karşın idrar pH değişiklikleri sık görülür. Mesela kalsiyum, oksalat gibi satürasyon düzeyini o maddelerin konsantrasyonları çarpımı kontrol eder. Bu iki maddenin satürasyonu artırıldığında belirli bir noktadan sonra kristalize olmaya başlar. İşte bu satürasyon noktasına "termodinamik solubility product" (Ksp) adı verilir. Örneğin; kalsiyum oksalat monohidrat için Ksp saf suda ve 37 °C sıcaklıkta 2.34×10^{-2} dir. Bir elementin sudaki saturasyonunu ve Ksp'sini tesbit etmek kolaydır. Fakat idrar, karışık ve kompleks bir solüsyon olduğundan sadece elementin idrardaki miktarı ile satüre hale gelemmez. İdrar, suya nazaran daha fazla maddeyi solüsyon halinde (süpersatüre solüsyon) tutabilme özelliğine sahiptir.

Ayrıca idrar içerisindeki sitrat gibi bazı organik maddeler kalsiyum ile birleşerek kalsiyum sitrat oluşmasına ve kalsiyumun oksalat ile birleşmesini engeller. Sitrat eksikliği ise kalsiyumun oksalat ile birleşmesine, yani taş oluşumuna zemin hazırlar. Asidik idrarda sistin veya ürik asidin doymuşluk sınırını aşması kolaylaşır ve ürik asit ve sistin taşları oluşur. Yine alkali idrar magnezyum, amonyum ve fosfat iyonlarının doymuşluk sınırının aşmasına ve sitrüt taşlarının oluşmasına neden olur (1,25).

2.3.1.2.Kristalizasyon inhibitörlerinin eksikliği teorisi

Farklı insan idrarlarında aynı miktarda sistin, ürik asit ve kalsiyum oksalat bulunmasına rağmen bazı insanlarda taş oluşurken bazı insanlarda oluşmamaktadır. Bu durum, idrarda kristalizasyonu önleyen bazı inhibitör maddelerin varlığını akla getirmektedir. Bu inhibitörler organik ve inorganik maddeler olabilir. Fosfatlar,

pirofosfatlar, ortofosfatlar, magnezyum ve çinko, inorganik inhibitör maddelerdir. Düşük moleküllü peptidler, yüksek moleküllü polipeptidler, matriks substans-A maddesi, sülfidril bağı içeren üromukoidler, alanin, sitrat, nefrokalsin, Tamm-Horsfall glikoprotein, glukozaminoglikanlar, RNA parçaları ve ürik asidin ermesini sağlayan üre ise organik inhibitör maddelerdir.

2.3.1.3.Organik matriks teorisi

Matriks; idrardaki proteinlerin bir ürünü olup, protein heksan ve heksaminleri içerir. Bu proteinler flokülasyona eğilimlidir. Bu floküllerin içerisine girip çöken idrar kristalloidleri birikerek taş oluşturabilirler. Ayrıca matriks yapısına üromukoid, albumin ve globulin de girer. Böbrek taşlarındaki matriks benzeri protein ilk defa 1684 yılında Von Heyde tarafından tanımlanmıştır. Bunu takiben Boyce, matriksin taş oluşumundaki etkisini tanımlamıştır. Üriner sistem taşlarının tümünün yapısında matriks bulunmaktadır. Boyce'a göre matriks taş ağırlığının %2.5'ini, sistin ve ürik asit taşlarının ise %10'unu oluşturur. Doymuşluk sınırı aşılnca böbrek dokusu içinde veya serbest olarak idrar içinde taş oluşumu gerçekleşir. Tek bir kristal yapısında olabileceği gibi, yabancı cisim veya farklı yapıda bir kristal üzerine presipite olarak heterojen çekirdek oluşumu görülebilir (1,24-26).

2.3.1.4.Nukleasyon teorisi

Nukleasyon doymuşluğu takip eden evredir. Doymuşluk sınırı aşılnca böbrek dokusu içinde veya serbest olarak idrar içinde taş oluşumu gerçekleşir. Nüve tek bir kristal yapısından olabileceği gibi, farklı kristallerin nüve üzerine presipite olmasıyla taş oluşumu görülebilir. Doymuş idrar çözeltisinde spontan görülen çekirdek oluşumu üzerinde kristal agregasyonu ile partikül büyümeye başlar (1,27).

2.3.1.5.Kombine teoriler

Süpersaturasyon, kristalizasyon, inhibitör madde yokluğu ve matriksin etkisi hep beraber değerlendirilmekle beraber, taş oluşması için böbrek, kristalize olabilecek maddeleri yeterli miktarda ekskrete edebilmeli ve bu maddelerle olabilecek taşa uygun pH'yı düzenleyebilecek yetenekte olmalıdır. Taş oluşumu için

yukarıda anlatılan süpersaturasyon, kristalizasyon, agregasyon, inhibitör madde varlığı ve matriks oluşumu gibi faktörlerin etkilerini oluşturması ve etkilerini artıran nedenler her olguda belirlenemez. Bu durumda 'idiopatik taş hastalığı'ndan bahsedilir. Bu grupta en çok kalsiyum içeren taşlar bulunur (26).

2.3.2.Kimyasal yapısına göre taşlar

2.3.2.1. İnorganik taşlar:

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

2.3.2.2. Organik taşlar:

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

2.3.2.3.Diğer Taşlar:

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

2.3.3.Radyoopasitesine göre taşlar:

A-Nonopak taşlar

1. Ürik asit taşları
2. Ksantin taşları
3. Triamteren taşları
4. Indanavir taşları

B-Semiopak taşlar

- 1-Sistin taşları
- 2-Struvit taşları

C-Opak taşlar:

1. Kalsiyum oksalat taşları
2. Kalsiyum fosfat taşları (1,25,28).

2.3.4.Etiyoloji

Üriner taş hastalığı, etyolojik faktör zenginliği yönünden dikkate değerdir. Çok sayıda faktörün bir araya gelmesiyle taş oluşmaktadır. Çoğu zaman taş oluşumu için özellikle bazı etyolojik faktörlerin birarada bulunması gerekmektedir. Doymuş bir idrar çözeltisinde kristalizasyon, agregasyon, nükleasyon oluşsa bile, idrar akımı sürekli ve düzenli, anatomik bozukluk yoksa taş oluşma riski oldukça düşüktür. Ancak idrar stazına yol açan bir patoloji varlığında, idrarda partikül atılım zamanını artırarak ve diğer etyolojik faktörlerle birlikte taş oluşumunu hızlandırmaktadır. Yapısal anomaliler, böbrek fonksiyonların da etkileyerek normal kristalizasyonu inhibe eden maddelerin atılımını azaltıp, taş oluşumunu hızlandırabilir.

Dışarıdan alınan bazı maddeler direkt taş bileşimine girerek taş oluşumunda rol alabileceği gibi bazı maddelerin böbreğe toksik etkisi taş oluşumuna zemin hazırlayabilir. Yine triamteren, efedrin, guaifenesin, indinavir gibi bazı ilaçlar da ya nidus oluşturarak veya tam bilinmeyen mekanizmalarla (indinavir gibi) taş oluşumuna yol açarlar

Taşların etiyolojik sınıflanması aşağıda özetlenmiştir:

I-Enzim bozuklukları

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

II-Renal tubüler sendromlar

1. Renal tubüler asidoz:
2. Sistinüri

III-Ürik asit taşları

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

IV-Hiperkalsemi yapan hastalıklar

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

V-İdiopatik kalsiyum taşları

1. Hiperkalsiüri
 - a-Absorptif hiperkalsiüri
 - b-Rezorbtif hiperkalsiüri
 - c-Renal hiperkalsiüri
2. Hiperoksalüri
3. Hiperürikozüri

VI-Sekonder taş oluşumu:

1. Enfeksiyon taşları
2. Obstrüktif ürolitiazis
3. Üriner diversiyonlar
4. Medüller sünger böbrek
5. Yabancı cisimler
6. İlaçlar (25,29)

2.4. ESWL (EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE LİTOTRİPSY)

2.4.1.Tarihçe ve genel bilgiler

Beden dışı şok dalgalarıyla taş kırma, üriner sistem taşlarının tedavisinde çığır açmıştır. Rusya’da,1950’lerde taşları parçalamak için şok dalgalarından yararlanma fikri oluştu. Bu sırada bir Alman uçak şirketi olan Dornier, süpersonik uçakların üstündeki pürüzleri incelerken; atmosferde uçağın kanatlarına çarpan yağmur damlalarının oluşturduğu şok dalgalarının sert bir cismi aşındırabileceğini gösterdi. Bu incelemeler doğrultusunda yapılan çalışmalar sonucu beden dışı şok dalgalarıyla taş kırma (ESWL) yöntemi geliştirildi (3,5,30).

Almanya’da ilk çalışmalar 1974 yılında başlayıp 1980 yılına kadar sürmüş,1980 yılında Dornier firması tarafından Human-I (HM-I) cihazı üretilmiş ve 20 şubat 1980 yılında dünyada ilk defa bir hastanın taşı kırılarak tedavi edilmiştir. HM-I cihazı 1982 yılında HM-2’ye ve 1983 yılında geniş ölçüde uygulama alanı bulan HM-3’e modifiye edilmiştir. Aralık 1984’de FDA onayı ile Avrupa, Japonya ve ABD’de HM-3’ün kabul görmesi, Dünya çapında daha etkin bir şekilde kullanılmasını sağlamıştır. Daha sonra Almanya’da Wolf ve Siemens, Fransa’da Techonomed ve Edap, Türkiye’de Elmed, İsrail’de Direx firmaları tarafından ESWL cihazları geliştirilmiştir. Bugün Dünya çapında binlerce ESWL cihazı ile milyonlarca taş hastası tedavi edilmektedir (3,5,31).

Ülkemizde taş insidansının yüksek olması nedeniyle çok gecikmeden ESWL uygulanmaya başlanılmıştır. İlk kullanılan cihaz Wolf firmasının Piezolith 2200 tipi cihazı geliştirilerek 2300 modeli uygulanmaya sokulmuştur (30).

ESWL, tıptaki en büyük yeniliklerden biridir. Daha az invaziv olması nedeniyle üriner sistem taşlarının tedavisinde ilk tercih edilen tedavi yöntemi olmasını sağlamıştır. ESWL vücut dışındaki bir kaynaktan elde edilen ses dalgalarının şok dalgaları haline getirilip taşla göndermek suretiyle taşın parçalanmasıdır. Üriner taş hastalığının yüksek oranlarda nüksetmesi, iş gücü ve maddi kayba yol açması, açık cerrahinin travmatik olması, postoperatif komplikasyonlara yol açması gibi sebeplerden ötürü daha az invaziv ve daha az iş gücü kaybına yol açan ve hastanede yatış süresini kısaltan yöntemler düşünülmüştür. Perkütan nefrolitotomi (PNL) ve üreterorenoskopik litotripsi gibi yöntemlerinde kullanıma girmesi ile taş cerrahisinde önemli değişiklikler olmuştur.

Bu iki tedavi yöntemin de ESWL'ye göre daha invaziv olması nedeniyle ESWL'nin popülerliğini azaltmamıştır (30).

2.4.2.Şok dalgalarının özellikleri

Şok dalga jeneratörleri tarafından üretilen ses dalgaları vücut dokuları gibi ortamlarda yayılma özelliği gösteren mekanik dalgalar. Bilinen sinüzoidal konfigürasyonda ve mekanik özellikli ultrasonik dalganın aksine akustik şok dalgaları harmonik değildir ve doğrusal olmayan basınç karakteristikleri gösterirler. Basınç amplitüdünde kompressif güçler oluşturan hızlı bir yükselme söz konusudur. Süpersonik ve sınırlı amplitüdlü olmak üzere iki temel şok dalgası meydana getirir.

Süpersonik dalga yayanlar sınırlı bir mekanda enerji yayarlar. Böylece genişleyen bir plazma ve akustik şok dalgası oluştururlar. Kontrol altındaki koşullarda akustik şok dalgası, taşları kolaylıkla parçalayabilir. Sınırlı amplitüdde dalga yayanlar, nokta kaynaklı enerji sistemlerinin aksine elektriksel deşarj ile aktive olmuş bir yüzeyin konumunu değiştirerek ritmik akustik şok dalgaları oluşturur (5).

Üriner sistem taşlarını vücut dışından kırmak için oluşan şok dalgaları, fiziksel olarak süratle yükselen, kısa süreli yüksek basınçlı bir puls olarak ortaya çıkarlar. Şok dalgasının süratle yükselen dik kenarına " şok cephesi" denir. Şok dalgası pozitif tepe basınçları (P+) litotriptörler arasında farklılık gösterir. Genelde 20 ile 130 Mpa arasında değişir. P (max) 1300 bardır. Basınç yükseliş zamanı ise, 30 nanosaniyeden az ve 600 nanosaniyeden çok olmamak üzere geniş bir sınır içindedir. Teorik olarak hızlı basınç artış zamanı (t) ve kısa atım genişliğinin (tw) küçük taş parçalarını etkin parçalama için gerektiği söylenmektedir. Hızlı basınç zamanı (t) uzun olduğu zaman taşı parçalamak için daha yüksek bir tepe basıncına (P+) ihtiyaç olmaktadır (30).

2.4.3.Taşın parçalanmasında etkin şok dalgası parametreleri:

1. Fokustaki akustik basınç miktarı (enerjisi) milijoule
2. Akustik enerjinin akış yoğunluğu mj/mm^2

Hasta için etkisi olan parametre negatif basınç eğrisi (P-) dir. Büyük negatif basınçların çoğu sıvıların direnmesi sonucunda ortaya çıkan ve oluştuğunda radyasyona uğrayan ortamın çok küçük volümlerinde akustik enerji konsantrasyonu içinde gelişir. Kavitasyon denilen ultrasonik huzmenin bir sıvının içinde geçerken kabarcıkların oluşması ultrasonun biyofiziksel etkisidir (30).

2.4.4.Bütün ESWL cihazlarında bulunan ana sistemler

1. Enerji kaynağı
 2. Odaklama sistemi
 3. Enerji iletim sistemi (komplet su yatağı,parsiyel su yatağı ve su yastığı)
 4. Taşı görüntüleme ve lokalizasyon sistemi (ultrasonografi ve/veya floroskopi)
- (30)

Litotriptörleri birbirinden ayıran gerçek fiziksel karakteristik şok dalgası üretim yöntemidir. Şok dalgası üretiminde kullanılan başlıca sistemler:

1. Spark gap sistemi (elektrohidrolik)
2. Elektromanyetik sistem
3. Piezoelektrik sistem (3,5,32)

2.4.5.Spark gap (elektrohidrolik) sistem

Elektrohidrolik (kıvılcım aralığı) denilen bu sistemde prensip sualtı iki elektrot aracılığı ile yüksek voltaj deşarjı sonucu suyun plazmaya dönüştürülmesi ve oluşan patlayıcı etkiyle şok dalgası oluşturulmasıdır. Bu elektrot metal bir elipsoidin f-1 odağına yerleştirildiğinde patlama sırasında oluşan şok dalgaları elipsoidin yüzeyinden yansıyarak f-2 odağına yani taşa ulaşır. Dornier, Technomed, Direx ve Elmed gibi firmalar bu sistemi kullanmaktadırlar. Bu jenetörlerin en belirgin üstünlüğü böbrek taşlarını kırmadaki etkinliğidir (3,30,33). Bu sistemin dezavantajı ise şok dalga enerjisinin yüksek değişkenlik (+/- % 45) göstermesi ve gittikçe azalmasıdır (32).

Dünya’da ideal standart litotriptör olarak kabul gören ilk HM-3 (Humon Model 3) litotriptörü 65’den 110 Mpa tepe basıncı ile güçlü jeneratöre sahip fokus volüm 10.5 cm³ ile etkin bir cihazdır. Bu, daha etkin olan 3.8 cm³ ‘lük bir volüme indirgenmiştir.Jeneratör voltajı ise 14-30 kw arası ayarlanmıştır. HM4 tipinde ise su yastığı kullanılmış ve basınçta % 5’ lik düşme olmuştur. Daha sonra imal edilen MPL (Multipurpose Lithotriptör)5000 tipinde ise elektrodlar lateral değil aksiyel olarak elips çanakta yer almaktadır. Fokus genişliği ise 5.4x38 mm ve 20 kw güçtedir. Daha çok ürolojide kullanılan bir taş kırma cihazıdır. MPL (Multipurpose Lithotriptör) 9000 çok amaçlı imal edilmiş kısaca safra kesesi taşlarının kırılmasında da kullanılabilmektedir. Bu cihazın 20 kw’de fokusu 3.3x34 mm ve 26 kw’de ise 4.6x36 mm olarak tesbit

edilmektedir. Burada 40 cm³ 'lik çanak ağzı açıklığı sayesinde ortaya bir ultrasonik trandüser monte edilmiştir. Ülkemizde de bu teknolojiye yararlanılarak yine elips çanak içinde elektrot uygulamalı olarak litotriptörler geliştirilmiştir (30).

2.4.6.Elektromanyetik sistem

Elektromanyetik sistem, Siemens ve Storz firmaları tarafından üretilen cihazlarda kullanılan bir sistemdir. Bir elektromıknatısın bir membranı çekip bırakması sırasında oluşan enerjinin akustik merceklerle odaklanması esasına dayanır. Bu sistemde şok sırasında oluşan ses ve enerji spark gap sistemine göre daha düşüktür. Bu sistemde şok dalgası üretim cihazının çapı 10 cm'dir. Şok dalgası enerjisi %3'den daha az değişkenlikle oldukça yüksek oranda ve enerjisi azalmayacak şekilde tekrar üretilmektedir (30,33). Enerjisi fazla değişkenlik göstermediği için en uygun sistemdir (32).

2.4.7.Piezoelektrik sistem

Wolf ve Edap firmaları tarafından üretilen cihazlarda kullanılan sistemdir. Bir küre parçaları üzerine çok sayıda piezoelektrik elemanlar yerleştirilmiştir. Bunların aynı anda titreşimiyle ortaya çıkan enerji kürenin merkezinde odaklanmaktadır. Ağrı ve ses diğer cihazlara göre daha düşük olmakla beraber taşın kırılması için daha çok seans gerekmektedir. Bu sistemin dezavantajı şok dalgası üretim cihazı çapının fazla geniş olmasıdır (3,30,33,34).

Noktasal şok dalgası üreten sistemlerde (spark gap gibi) odaklama amacıyla elipsoid bir yansıtıcı kullanılmaktadır. Düzeyel şok dalgası üreten sistemler (piezoelektrik gibi) şok dalgası üretim cihazının özel küresel bir geometri ile düzenlenmesiyle odaklama yapabilmektedir. Elektromanyetik sistemlerde ise şok dalgalarının odaklanma için akustik bir lens kullanılmaktadır (30).

2.4.8.Enerji iletim sistemi

Enerji kaynağında meydana gelen şok dalgalarının iletimi için en uygun ortam olarak hava kabarcığı olmayan serum fizyolojik kullanılmaktadır. İlk ESWL cihazı olan HM-3'de hasta vücudu su banyosuna sokulurken Technomed ve Wolf firmaları yalnız bel kısmının suya temas ettiği cihazları imal etmişler, daha sonra içinde su bulunan bir

membranın vücuda temas ettiği cihazlar imal edilmeye başlanmıştır (kuru sistem). Bu sistemlerde enerji, membran içinde bulunan su yoluyla iletilir, membranın vücuda temas ettiği kısma hava kabarcığı kalmaması ve iletimin sağlanması için özel bir jel sürülür. Artık bütün cihazlar membran temaslı olarak üretilmektedir. Bu sistemde, hasta ıslanmadığı için daha temiz ve seri tedaviler yapılabilir. Bu sistemde, hasta ıslanmadığı için daha temiz ve seri tedaviler yapılabilir.

2.4.9.Görüntüleme sistemleri

Litotriptörlerde taşın görüntülenmesi için üç çeşit odaklama sistemi kullanılmaktadır. Bunlar:

1. Ultrasonik odaklama
2. Floroskopik odaklama
3. Ultrasonik-floroskopik odaklama (3,5,31).

İlk ESWL cihazı yalnızca floroskopik olarak görüntüleme yapmakta ve nonopak taşların tedavisi yapılamamaktaydı. Daha sonra imal edilen ve yalnızca ultrason ile çalışan cihazlarda ise üreteropelvik ve üreterovesikal bölge haricinde üreter taşları görüntülenememekteydi. Daha sonra Dornier, Siemens ve Türk Litotriptörü Multimed gibi bazı cihazlarda hem ultrasonik hemde floroskopik odaklama sistemleri birlikte kullanılmaya başlanılmıştır.

2.4.10.Floroskopik odaklama sistemi

Radyolojik yani floroskopik odaklama sistemlerinde nonopak taşlar dışında üriner sistemin bütün lokalizasyonundaki taşların görüntülenmesi ve kırılması önemli bir avantajdır. Üreterlerde obstrüksiyon yapan taşlar ultrason ile görüntülenmediğinden, ancak radyopak madde verilip floroskopi ile görüntülenip, obstrüksiyonun olduğu veya taşın şüphelenildiği noktaya ESWL uygulanması mümkündür.

Uygulama sırasında alınan radyasyon miktarı hasta için klasik filmler sırasında alınanlara göre oldukça düşüktür. Alınan radyasyon miktarı, ESWL'yi uygulayan ve devamlı odada bulunan doktorlar için bile röntgen tüpünden bir metre mesafede durulduğu takdirde kabul edilebilir düzeydedir. Bazı litotriptörler radyasyon yayılımını en aza indiren komputeze otopozisyon sistemlerine sahiptirler. Odaklama; taş görüldükten sonra 90 derecelik görüş açısıyla önce bir düzlem üzerinde odak noktasına

getirilir ve oblik görüş açısıyla yükseklik ayarlanır. 200 şoktan sonra floroskopi ile odaklama kontrol edilmelidir (3).

2.4.11.Ultrasonik odaklama sistemi

Ultrasonik odaklama sisteminde radyasyon riskinin olmaması, nonopak taşların rahatlıkla lokalize edilip kırılması, 3mm'ye kadar küçük fragmanların kırılabilmesi, aletlerin daha ucuz olması gibi avantajları vardır. Ultrasonik monitorizasyonda hava baloncukları taş fragmantasyonlarının değerlendirilmesinde yanılmalara yol açabileceğinden her 200-300 şok galgasından sonra kısa bir süre ara verilmelidir. Hem floroskopik hemde ultrasonik görüntüleme sistemini içeren jeneratörler ise yukarıdaki sistemlerin dezavantajlarını ortadan kaldırıp daha verimli bir şekilde kullanılmasını sağlamaktadır (30).

2.4.12. Taş parçalanma mekanizmaları

ESWL ile taş kırılmasında 4 potansiyel mekanizma vardır.

1. Kompresyon fragmantasyon
2. Ufalanma
3. Akustik kavitasyon
4. Dinamik yük (3,34)

Şok dalgaları iki ayrı ortam yüzeyinin akustik empedansları arasındaki farklılıklara bağlı olarak kırılma ve yansıma göstermektedir. Bu farklı akustik empedans, taş ve onu çevreleyen idrar (su) arasında olduğundan şok dalgası daha çok kırılma ve yansımaya uğramaktadır. Bunun da taşın parçalanmasına sebep olduğu düşünülmektedir. Vücudun %75'i sudan ibaret olduğu için şok dalgaları çok az bir kayba uğrayarak dokulardan geçip, dakikada kan hacminin beşte birini alan içi kanla dolu (su ortamı) böbrekte, idrarla (su ortamı) çevrili taşa ulaşmaktadır. Parçalanma mekanizması taşa odaklanan şok dalgasının pozitif basınç komponenti ile başlamaktadır. Şok dalgası taşa ulaştığında kısmen yansıtılır. Yine de büyük kısmı geçer ve taş içine emilir. Şok dalgalarının taşa geçen bölümü kısmen taşın arka yüzüne de yansır.

Yansıyan basınç bir gerilim dalgasına dönüşür. Bu işlem tekrarlandığında neticede taşın kompresif gücü aşılar, taş parçalanmaya başlar ve yüzey genişler. Bunun sonucu olarak taş giderek daha küçük parçalara ayrılır (30).

Odaklanmış olan şok dalgasının pozitif basınç komponentine ek olarak negatif basınç komponenti (gerilme kuvveti) de taş parçalanma işlemine yardımcı olmaktadır. Eğer gerilme kuvveti yeterince güçlü ise ortamın kuvvetini aşabilmekte ve sıvılarda ortaya çıkan akustik kavitasyon adı verilen fenomeni meydana getirmektedir. Bu akustik kavitasyon taş yüzeyinde olduğu zaman, yüzeyde mikroerezyonlara yol açtığı saptanmıştır. Diğer taraftan aynı fenomen doku hasarına da neden olmaktadır. Sistin taşları için daha çok daha yüksek enerjili şok dalgası ve süresi gerekir. Kalsiyum oksalat monohidrat ve sistin taşları ESWL ile zor kırılan taşlardır (30).

2.4.13 Şok dalgalarının biyolojik etkileri

Geniş serili çalışmalar, her ne kadar ESWL'nin güvenilir, etkili bir yöntem olduğunu gösterse de ciddi yan etki potansiyeline sahip olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur. ESWL'nin yaptığı bu olumsuz yan etkiler yaygın olarak böbrek, karaciğer, pankreas, iskelet kası ve gastrointestinal trakt gibi böbreğe komşu organlarda da meydana gelmektedir. Yan etkiler yalnızca akut olarak gelişmemekte, bazen geç yan etkiler de gözlenmektedir. Şok dalgalarının oluşturduğu akustik kavitasyonun, tepkisel kimyasal ara ürünlerin (serbest radikaller), mikrojetlerin ve/veya diğer enerjistik olayların doku hasarına yol açtığı öne sürülmektedir (30). Yüksek enerjili şok dalgalarının biyolojik etkilerinden söz ederken uygulama ile ilgili temel özelliklerin ve biyolojik sistemin çok iyi tanımlanmış olması gerekir. Uygulamada belirtilmesi gerekli temel parametreler; toplam şok dalga sayısı, puls frekansı ve spark gap litotriptörler için kullanılan elektrodun niteliğidir. Biyolojik sistem dikkate alındığında ise hücre türü, hücrenin içinde bulunduğu büyüme fazı ve ortam özellikleri (pH, sıcaklık, oksijen saturasyonu, nem, ozmolalite, vb.) gibi konular sonuç açısından önemlidir. Yüksek enerjili şok dalgalarının biyolojik etkilerini belirlemeye yönelik invitro çalışmalar iki temel soru üzerinde yoğunlaşmaktadır:

Birincisi; bu dalgalar hücreler üzerinde istenmeyen etkiye sahip midir? Bu sorunun yanıtının evet olması halinde, zarar oluşum mekanizmaları, hücrede hangi organellerin zarar görebileceği ve şok dalgasının zarardan sorumlu fiziksel karakteristikleri neler olduğu gibi soruların yanıtlanması gerekmektedir.

İkincisi; bu etkiler kötü huylu tümör hücrelerinin öldürülmesi ve kemoterapinin etkinliğinin artırılması gibi durumlarda kullanılabilir mi?

Şok dalgalarının hücresel zararları çok spesifik gözükmemektedir. Hücre organellerinden en fazla zarar gören mitokondrilerdir. Bunun dışında endoplazmik retikulumda genişleme, ikincil lizozomlarda artma, periferik hücresel süreçlerde kayıp, hücre zarı morfolojisindeki diğer etkiler olarak sıralanabilir. Şok dalgalarının diğer klinikopatolojik olgulara uygulanması henüz inceleme aşamasındadır. Bunlarda en ilginç olanı belli tümör hücreleri üzerinde kullanılan kemoterapötik ajanların etkinliğinin şok dalgaları ile artırılmasıdır. Bu iki yöntemin kombinasyonu invitro deneylerde olumlu sonuçlar vermekle birlikte aynı düzeyde olumlu sonuç invivo deneylerden elde edilememiştir (3).

Şok dalgalarının hücresel zararlarından sorumlu fiziksel karakteristikleri çok iyi tanımlanmamıştır. Bununla birlikte en küçük pozitif ve negatif basınç genliğine sahip elektromanyetik litotriptörler, spark gap ve piezoelektrik litotriptörlerden daha az hücresel zarara neden olmaktadır. Uygulanan seans başına toplam şok sayısı önemli parametrelerden biridir ve klinik uygulamada bu sayı 2000-2500 dolayındadır. Uygulamanın bir defada ve yüksek dozda yapılmasının periglomerüler ve intratübüler fibröz alamm artırması yüzünden renal zararı azaltmak için çok sayıda küçük dozlarda yapılması önerilmektedir.

Sonuç olarak; çevre dokulara en az zarar vererek taşların parçalanması konusunda maksimum etkinliğe sahip uygulamanın planlanması bir çok araştırmayı gerektirmektedir. Bu konuya yönelik in vitro çalışmalar mekanik olarak etkin fakat biyolojik açıdan daha az zararlı litotripsinin gelişmesine büyük katkıda bulunacaktır (3,30).

2.4.14 ESWL sonrasında oluşabilecek böbrek ve çevre doku değişiklikleri

1. Obstrüktif üropati
2. Üriner sistem enfeksiyonu/sepsis
3. Böbrek kontüzyonu
4. Perirenal ve subkapsüler hematoma
5. Ciltte peteşi ve ekimoz
6. İntrarenal hematoma/hemoraji
7. Böbrek boyutlarında artma
8. Subkapsüler ve perirenal sıvı kolleksiyonu

9. Böbrek kisti içine kanama
10. Kortikomedüller farklılaşmanın kaybı
11. Kapiller damarların konjesyonu ve rüptürü
12. Perinefrik yumuşak dokuda kabalaşma ve fasyal kalınlaşma
13. Şok dalgalarının vücuda giriş yerinde ciltte yanıklar
14. Kardiyak aritmi
15. Hipertansiyon
16. Gastrik, duodenal ve kolonik erizyonlar
17. Perinefrik yağ, kas tabakalarında ve submukozada yama şeklinde fibrozis
18. Kronik interstisyel ve tubüler skarlaşma
19. Efektif böbrek akımında azalma
20. Glomerüler filtrasyon hızında geçici değişiklikler. Böbrek fonksiyon kaybı (3,30,35).

2.4.15 ESWL'nin Kontrendikasyonları

Böbrek taşlarının ESWL ile tedavisinde hasta seçimi, tedavinin başarısı açısından en önemli etkidir. Hastaya bağlı faktörlerin yanısıra taşın boyutu, sayısı, kimyasal yapısı, lokalizasyonu ve üriner sistemin anatomisi de önem taşımaktadır. Elde edilen ilk klinik deneyimlere göre hastaya bağlı bir dizi kesin kontrendikasyonlar bildirilmiştir (36).

2.4.16 Mutlak Kontrendikasyonlar

1. Tedavi edilmemiş kanama bozuklukları
2. Gebelik
3. Anestezi verilmesi gerekli durumlarda anestezinin kesinlikle kontrendike olduğu durumlar (32)

2.4.17 Teknik Olarak Kontrendikasyonlar (Kesin)

1. Aşırı şişmanlık (vücut ağırlığının 130 kg üstünde olması)
2. Bazı iskelet anomalileri (32).

2.4.18 Relatif Kontrendikasyonlar

1. Üriner sistem obstrüksiyonları:
 - a-İfundibulum (Kaliks boynu) darlığı
 - b-Üreteral darlık
 - c-İnfravesikal obstrüksiyonlar
2. Tedavi edilmemiş üriner sistem enfeksiyonları
3. Aktif tüberküloz (32).

2.4.19. ESWL Endikasyonları

İlk yıllarda endikasyon alanı çok geniş tutulmakta iken şimdilerde taş çapı 1.5 cm den büyük taşlar için PNL ön plana çıkarılmaktadır.

2.4.20. ESWL'de Analjezi-Anestezi

- Anestezisiz
- İV Analjezi
- İV Analjezi-Sedasyon
- Genel Anestezi
- Epidural anestezi

2.4.21 Komplikasyonlar

Tedavi esnasında komplikasyonlar çok nadirdir (<%1). Kardiyak aritmi, işitmede azalma, hipotonik senkoplar ve epidural anestezi durumunda bulantı gibi yan etkilerdir. En ciddi yan etki olarak, dünya genelinde tedavi edilen 80.000 hastadan üçü ölüm ile sonuçlanmıştır (pulmoner emboli,myokard enfarktüsü). İzlem sırasında ciddi komplikasyonlar çok nadirdir. İntra veya perirenal hematoma insidans oranı %0.6'nın altındadır (37) ve bu oran düşük basınçlı litotripsi ile daha düşük seviyelerde seyretmektedir. ESWL'den sonra renal kolik olması zaten beklenen bir durumdur. Ateş görülme oranı ise taşın yapısına ve birlikte gözden kaçan bir enfeksiyonun varlığına bağlıdır.

2.4.21.1 Kardiyak Aritmi

Ekstrasistol veya taşikardi 1. jenerasyon litotriptörlerde %80 oranında idi, yeni jenerasyon litotriptörlerde bu oran %1'e düşmüştür (30).

2.4.21.2 Taş Yolu (Stein Strasse)

ESWL sonrası taşların kırılmasını izleyerek oluşan taş parçacıklarından bir kısmı üreterlerde birikerek taş yolu oluşturmaktadır. Burada en distalde daha büyük olmak üzere birden fazla taş birikmektedir. Taş yolunu önlemek için büyük hacimli taşlarda işlem öncesinde double-j stent uygulanır. Taş boyutu 2.5 cm'den küçük ise stent koymamanın üstünlüğü yoktur. Taş boyutu 2.5 cm'den büyük ise stent konması obstrüksiyon oranını % 26'dan % 7'ye ve yardımcı girişim oranını ise % 15'den % 6'ya düşürmektedir (3,30,35).

2.4.21.3 Hematüri

Hastaların hemen hemen hepsinde gözlenen ve genellikle 24 saatte sonlanan hematüri görülmektedir. Hematüri genellikle iki sebebe bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Birincisi; taş fragmanlarının ürotelyum üzerinde yapmış olduğu travma etkisidir. İkincisi ve daha önemlisi şok dalgalarının parankim üzerinde yaptığı künt travmadır. Riehle ve ark. 518 olguluk serilerinde sadece 1 olguda kan transfüzyonu gerektiren düzeyde kanamaya rastlamışlardır. Lingeman ve ark. ise ESWL sonrası ortalama Hct düşüşünü %2 olarak bildirmişlerdir (31,33,38).

2.4.21.4 Sepsis

ESWL sonrası üriner enfeksiyon ve sepsis, görülebilecek diğer bir komplikasyondur. Literatüre göre bu oran %0.1 ile %5 arasında değişmektedir (39). Özellikle struvit taşı olanlarda bu risk oldukça yüksektir. Çünkü taş parçacıklarından açığa çıkan bakteriler sepsis riski oluşturmaktadır (40,41). Beraberinde üriner enfeksiyonu olan olgularda ise enfeksiyon tedavi edildikten sonra ESWL uygulamak daha doğrudur (3). ESWL tedavisi öncesi, böbrek tüberkülozu olasılığını göz önünde bulundurmak gerekir. Literatür taramasında bugüne kadar böbrek tüberkülozu ile birlikte taşı olan iki olguda ESWL sonrası milier tüberküloz geliştiği bildirilmiştir (41).

Bu durum ESWL'nin böbrek parankimi üzerinde oluşturduğu travma sonucu hematojen yayılımına bağlanmıştır.

2.4.21.5 Diğer Komplikasyonlar

1. Pankreatit
2. Dalak rüptürü
3. Akciğer harabiyetine bağlı hemoptizi (30,35,42,43).

Pankreatit sol böbrek üst pol taşlarına uygulanan ESWL sonrası gözlenmiştir. Ender de olsa ESWL uygulamaları sonrası akciğer harabiyetine bağlı olarak hemoptizi gelişmektedir. Bu durum yüksek yerleşimli böbreklerde, akciğerin anatomik olarak aşağıya doğru yer değiştirdiği durumlarda gelişmektedir. Geç dönem komplikasyonu olarak gelişen hipertansiyon ESWL'nin yapmış olduğu travma sonucu intraparakimal kan ve idrar ekstrevasyona bağlı gelişen kronik fibrozise bağlanmaktadır (44).

2.5 PENTOKSİFİLİN

Pentoksifilin, 20 yıldan daha uzun süreden beri kullanılan, hücre membran akışkanlığının sağlanması, immün modülasyon, fibrinolizisin uyarılması, antikoagülan etkiler ve fibroblast fizyolojisi üzerinde değişik etkiler gibi çeşitli farmakolojik özellikleri bulunan, metil ksantin türevi ve fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır. (45).

Pentoksifilinin kimyasal ismi 1-(5'-oxohexyl)-3,7-dimetilksantindir. Terapötik kullanımda olan 6 adet ksantin türevi vardır. “Kafein” santral stimülan, “teofilin” bronkodilatör, “theobromine” zayıf vazodilatör “protheobromine” kardiyotoni ve bronkodilatör, “pentifyllin” vazodilatör ve “pentoksifilin” hemoreolojik olarak etki eder.

Pentoksifilin, oral veya parenteral yolla kullanılabilir ve her iki şekilde de tamamına yakını absorbe edilir. İlacın alımından bir saat sonra aktif metabolitleri plazmada en üst düzeye ulaşır. Yedi tane metaboliti vardır (metabolit 1-7). İki ana metabolit olan metabolit 1 ve metabolit 5, ilacın asıl aktif bölümleridir. İlacın tamamına yakını böbreklerle atılır (46).

Pentoksifilin, hücre içi fosfodiesteraz enzimini inhibe eder. Bu enzim normalde c-AMP'nin parçalanmasına neden olmaktadır. Enzim inhibisyonu ile hücre içi c-AMP

düzeyi artmakta ve artan c-AMP ATP kullanarak hücre içi protein kinaz sistemini aktive edip membran proteinlerinin fosforilasyonuna neden olmaktadır. Bu fosforilasyon ile hücre membran stabilizasyonu sağlanır. Diğer yandan Na-K ATPaz'ın aktivitesinin de artışı hücre membran stabilizasyonuna katkıda bulunmaktadır (47,48).

Klinikte özellikle periferik damar hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklarda yaygın olarak kullanılan pentoksifilin eritrosit deformabilitesini arttırarak mikrovasküler alandaki sirkülasyonu ve böylece doku kanlanmasını artırdığı bilinmektedir. Sepsis ve endotoksemi hallerinde ortaya çıkabilen eritrosit deformabilitesinde azalmanın, pentoksifilin tarafından önlendiği gösterilmiştir. (49)

Pentoksifilin'in diğer bir etkisi; endotel yüzeyindeki negatif elektrik yükünü artırarak trombosit adezyon ve agregasyonunu önlemesidir. Tromboksan A₂ yapımının inhibe edilmesi ve prostoglandin I₂ yapımının artırılması da trombosit adezyon ve agregasyonunun önlenmesine katkıda bulunur. Ayrıca fosfodiesteraz enzim inhibisyonu yoluyla artan hücre içi c-AMP, düz kas hücrelerinde böylelikle mikrovasküler alanda vazodilatasyon yapar. Bu vazodilatasyon pulmoner yatakta ve splanik alanda daha belirgindir. Pentoksifilin, fibrinolitik sistemi aktive ederek plazma fibrinojen konsantrasyonunu da azaltır.

Pentoksifilin, endotoksemi ve iskemi sonrası ortaya çıkan enflamatuar reaksiyonda da etkilidir. Pentoksifilin antienflamatuar etkilerinden en önemlisi nötrofil degranülasyonunu engellemesidir. Degranülasyonun engellenmesi ile lizozomal proteolitik enzimlerin ve serbest oksijen radikallerinin oluşmasına katalizörlük eden enzimlerin salınması engellenmiş olur (49,50). Bundan başka inflammatuar olaylarda önemli mediyatörler olan TNF-alfa ve interlökin-1 yapımını da azalttığı gösterilmiştir (50).

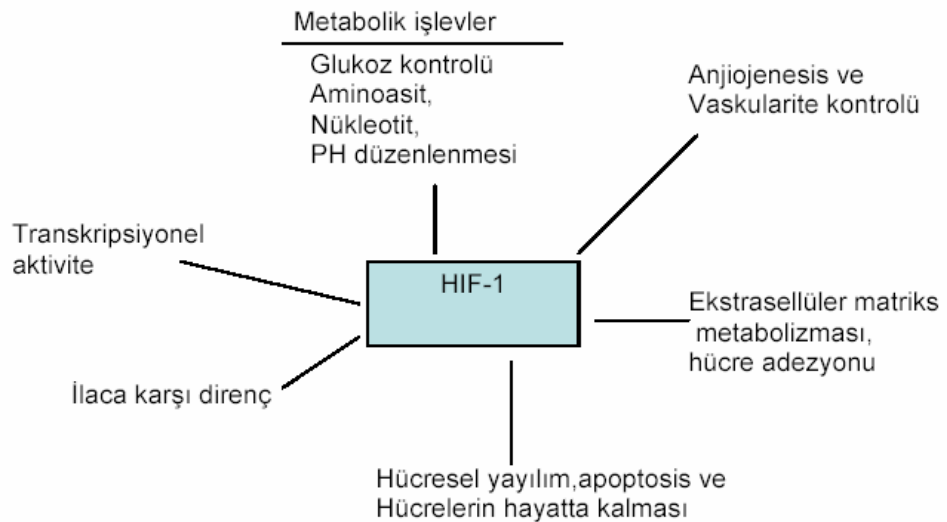
2.5.1 İlacın Klinik Kullanımı

Hemoreolojik ajan olan pentoksifilin, intermittan kladikasyo tedavisi için geliştirilmiş olup günümüzde Pentoksifilin'in çok geniş kullanım alanı vardır. Tıkalı vasküler hastalıklarda; Periferik vasküler hastalıklar, serebral vasküler hastalıklar, diyabetik vasküler hastalıklar, orak hücreli anemi, polisitemia vera, iskemik kalp hastalığı, duyma bozuklukları, gözde dolaşım bozukluğu, kronik renal yetmezlik. Enfeksiyöz hastalıklarda; Endotoksemi, septik dolaşım şoku, ARDS, HIV,

bakteriyel menenjit, serebral malarya, kandidiyazis, kronikfrunkolozis. İmmün yetersizlik durumlarında, hperkoagulabilite durumlarında, onkolojide, Raynoud hastalığında, sistemik sklerozda, astenospermi ve birçok hastalıkta kullanılmaktadır (47,51-55).

2.6 HIF-1 α GENİ

Pek çok ökaryotik organizmanın aerobik metabolizmaları için oksijen, büyük ölçüde gereklidir. Oksijen mitokondrial oksidatif fosforilasyondan sonra kalan ve atık yan ürünler olan zararlı elektron ve hidrojen iyonlarını yok etme işlevini görür (şekil 1). Bununla birlikte oksijen dağılımı; kalp-damar, akciğer ve kan hastalıklarında bozulursa bu enerji metabolizması da ciddi bir şekilde zarar görür. Bu nedenle organizmalar hücrelerin oksijeninin tükendiği koşullarda işlevlerini sürdürmeleri için çeşitli otheregölasyon mekanizmaları geliştirmiştir. Bunlar; atmosferden dokulara oksijen geçişini artıran yeni damar oluşumu ve alyuvarların üretiminde artış anlamına gelen refleks hiperventilasyonunu içerir. Hücre düzeyinde uyum ise glukoz alımı ve hücrenin varlığını sürdürmesi veya ölümü ile ilgili stres proteinlerin ifadenmesini artıran oksidatif fosforilasyondan anaerobik glikolizise kadar enerji metabolizma değışikliklerini kapsar. Hipoksik uyum için gerekli olan pek çok proteinin düzenlenmesi, transkripsiyon faktörü HIF-1 α 'nın düzenlediği genlerle düzenlenmelerdir (56,57).



Şekil 1. HIF-1 geninin metabolizmadaki etkileri (58)

2.6.1 HIF 1 α Protein Sentezi

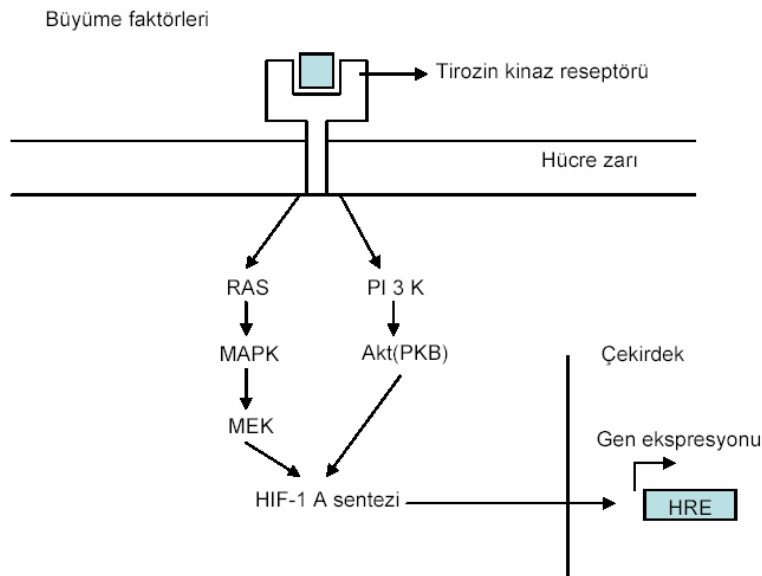
Hipokside büyüme faktörleri HIF-1 α 'nın ifadenmesini tetikler. HIF-1 α üç sinyal yolundan biriyle protein sentezler (şekil 2)

1-Büyüme faktörü, PI3-K, MAPK ve fosforilasyon

2-PI 3-K / Akt yolu

3-MAP Kinaz yolu

Bazı kanser hücre soylarında tümörün gelişmesine neden olan faktörlerin içinde HIF-1 α ifadenmesi yer alır. Bu faktörlerin reseptörleri ile birleşmeleri sırayla PI 3 K / Akt /m TOR yollarını işlevselliğe geçirecek olan reseptör tirozin kinazları etkiler. Sonuç olarak, mTOR normal koşullar altında bile HIF-1 α 'nın ifadenmesini sağlar. Ayrıca bilinen tümör geliştiricilerinden reaktif oksijen türevleri (ROS) , HIF-1 α 'yı stabilize edebilir ve HIF-1 α 'nın transkripsiyonel işlevini artırır (56,59).



Şekil 2. Hif-1 α proteinin sentez yolu (58)

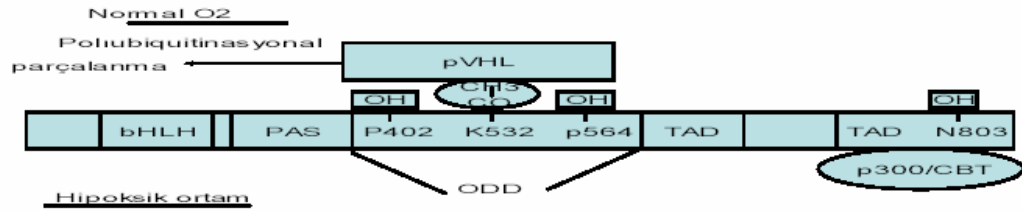
Şimdiye kadar belirlenmiş olan 60'dan fazla hipoksiyle indüklenen genin doğrudan HIF-1 α tarafından düzenlendiği belirtilmektedir (50-62). Bu genlerden bazıları ve metabolizmadaki görevleri tablo 1'te verilmiştir.

Tablo 1: Hif 1 α 'nın hedef genleri ve metabolizmadaki görevleri (58)

Kan Temini	Enerji üretimi	Büyüme/Devamlılık	İnvazyon ve metastaz	Dayanıklılık
α 1B-AR	AK-3	Adrenomedullin	AMF	P-gp
Adrenomedullin	Aldolase-A & C	CA-9	Kathepsin D	
ANP	Enolaz-1	Seruloplazmin	Kollajen V	
Endotelin 1	GAPDH	Cyclin G2	Fibronektin 1	
ENG	GLUT-1 & 3	DEC 1 & 2	Keratin 14,18,19	
ETS-1	HK-1 & 2	EPO	MMP-2	
HO-1	LDH-A	HO-1	PAI-1	
Leptin	PGK-1	IGF-2	uPAR	
LRP-1	PK-M	IGFBP-1,2,3	Vimentin	
NOS-2	TPI	NOS-2		
PAI-1		TGF- α		
TGF- β 3		TGF- β 3		
VEGF		Transferin		
VEGF-R		Transferin-R		
		VEGF		
		VEGF-R		

HIF-1, 14q21-q24 kromozom bölgesinde yerleşmiş olup 53 kbç' lik bölgede 15 ekzon içerir. HIF-1, PAS (Per-Arnt-Sim) ailesinden HIF-1 α ve ARNT (Aril Hidrokarbon Nükleer Translokator-HIF-1 β) gibi iki bHLH proteinlerinden oluşmuş bir

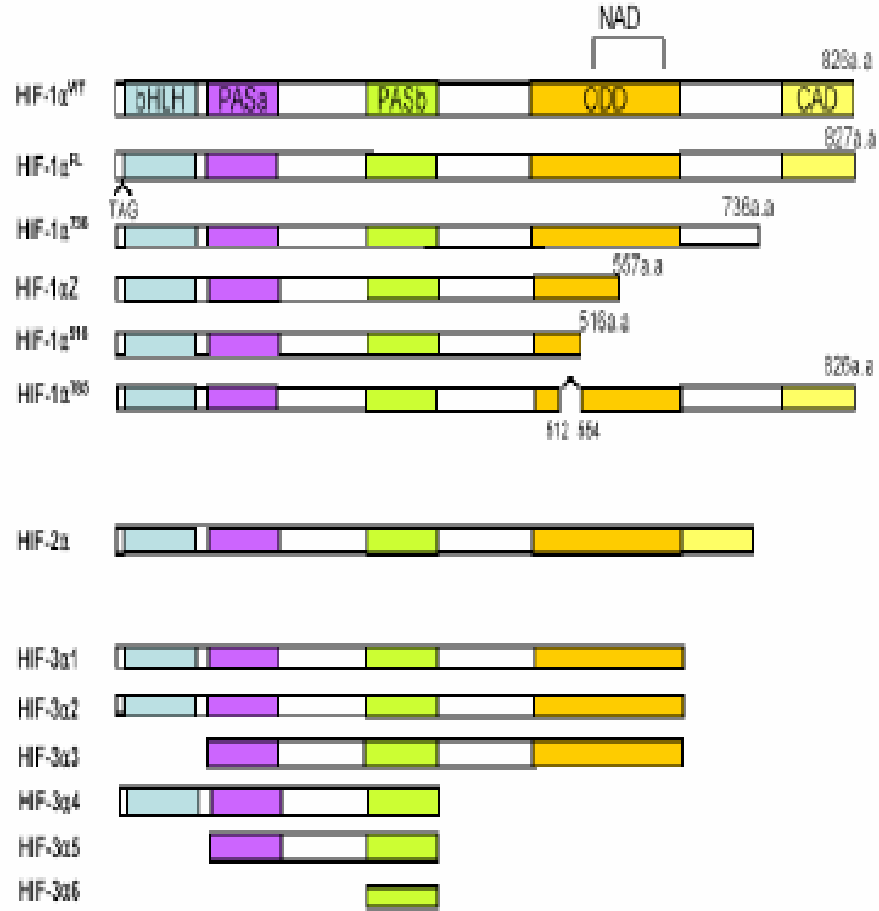
heterodimerdir(şekil 3). Bunlardan HIF-1 α , HIF-1 'in varlığını saptadığı ve hipoksi ile indüklenen genleri aktive ettiği için ana proteindir (63).



Şekil 3. Hif-1 α 'nın yapısı (58)

HIF-1 α , 826 aminoasitten oluşmuştur. N-ucu dimerizasyon ve DNA'ya bağlanmada rol oynayan bHLH ve PAS bölgelerini içerir. C ucu iki aktivasyon alanı ve bir nükleer lokalizasyon sinyali bulunur. HIF-1 α (aa 401-603)'ın merkez bölümü HIF-1 α protein stabilitesini belirleyen Oksijen Bağımlı Degradasyon (OBD) içerir. Aerobik koşullarda HIF-1 prolil hidroksilaz OBD 'nin sonunda yer alan aminoasit motifi LXXLAP daki 2 prolin birimini değiştirir. Daha sonra E3 ubiquitin ligaz protein kompleksin bir parçası olan pVHL, HIF-1 α 'nın ubiquitasyonu ve proteazomal yıkımı ile sonuçlanan değişime uğramış HIF-1 α ile birleştirilir (57). Prolil hidroksilasyonun enzimatik reaksiyonu bir substrat olarak oksijene ihtiyaç duyduğu için hipoksi bu hidroksilasyonu kısıtlar. Böylece pVHL 'nin bağlayıcılığını engeller ve HIF1 α 'nın dengelenmesine öncülük eder. Prolil hidroksilasyonuna ek olarak OBD içinde bir lizin amino asitinin asetilasyonu da HIF-1 α stabilitesini düzenler. Lizin asetilasyonu ayrıca HIF-1 α ve pVHL arasındaki etkileşimi artırır (şekil 4).

Bir HIF-1 α asetiltransferaz olan ARD1 'in ifadenmesi hipoksik koşullarda azaldığından ve bu HIF-1 α asetilasyonunu engellemesine neden olarak protein stabil hale gelir. HIF-1 α 'nın aktivasyonu daha çok Asparajin 803, Asparajin hidroksilaz ve Faktör engelleyici (FIH) tarafından ayarlanır (56,59).



Şekil 4. Hif-1α gen ailesi ve yapıları (58)

Günümüzde gen bankasında, homoloji araştırmaları ve klonlama deneylerinde HIF-2 α (ayrıca endotelial PAS protein olarak da bilinir) ve HIF-3 gibi bu ailenin diğer üyeleri de bulunmuştur. HIF-2 protein yapısı açısından büyük ölçüde HIF-1 α'ya benzerlik gösterir. Ancak dokuya özgü ifadelenmektedir. Bununla birlikte HIF-3 α ise, HIF-1 α ile homolog olmasına rağmen, fizyolojideki rolü belli değildir (64).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Denekler ve Çalışma Düzeni

Bu deneysel çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi tıbbi etik kurulunca 05.02.2007 tarihli 2007-20 karar numarası ile onaylanmış olup, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarında yapılmıştır. Toplam 70 adet erişkin Yeni Zellanda Albino tipi tavşan kullanıldı. Tavşanların yarısı erkek, yarısı dişi ve ortalama ağırlıkları 1500 ± 3500 gr. idi. Çalışmaya alınan tavşanlar ortalama 10-12 aylıktı, tüm hayvanlar çalışma öncesi sistemik enfeksiyon ve enfestasyon açısından mikrobiyolojik ve biyokimyasal olarak ayrıntılı değerlendirildi. Tavşanlar, ortam sıcaklığı $20-25^{\circ}\text{C}$ olan hayvan laboratuvarındaki her birinde 10 tavşan olan kafeslere yerleştirildi. Hayvanlar standart diyet ile beslendiler, gruplarına göre etilen glikol, normal şehir suyu ve dolaşım düzenleyici ajan pentoksifilin (Trental® ampul 100 mg, Aventis)30 mg/kg verildi.

Hayvanlar çalışma sürelerinin bitiminde preanestezik olarak Xylazin (Rompun® flakon 23.32 mg/ml, Bayer Türk) 1 mg/kg ve anestezik olarak ketamin hidroklorür (Ketalar® flakon 50 mg, Eczacıbaşı) 10mg/kg ile uyutuldu ve supin pozisyonunda orta hat abdominal bölgeleri traş edildikten sonra povidon iyot ve alkol ile temizlik yapıp steril örtü ile örtüldü. Orta hattın yaklaşık 10 cm vertikal insizyonla karın duvarı geçilip barsak yapıları lateralize edilip posterior periton sıyrılmak suretiyle böbrekler açığa çıkarıldı ve küçük bir Kelly klempri renal pediküle koymak suretiyle nefrektomileri tamamlandı.

3.2 Denek grupları

Çalışmamızda 6 çalışma grupları ve bir kontrol grubu olmak üzere toplam 7 grup mevcuttu. Her bir grupta 10 tavşan vardı. Kontrol grubu hariç diğer gruplar, takip sürelerine göre erken dönem (7 gün) ve geç dönem (14 gün) olarak 2 alt gruba ayrıldı. . Kontrol grubuna herhangi bir koruyucu ajan ya da hiperokzalürik diyet verilmeksizin sadece içme suyu alan grup olarak oluşturuldu. Diğer tüm gruplara %1'lik etilen glikol

içeren su verildi. Üçüncü ve 4.gruba sağ böbreğe 1 seans ESWL (Piezoelektrik, Stonelith litotriptor PCK,Turkey) ile 1500 şok dalgası uygulandı. Dördüncü gruba ek olarak ESWL'den 30 dakika önce intravenöz 30 mg/kg dozda pentoksifilin verildi. ESWL alan gruplar toplam deneklerin kulak veninden radyoopak verilip, böbreklerin lokalizasyonu belirlenerek anestezi altında uygulanmıştır. Çalışma gruplarının oluşturulması tablo2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışma grupları

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

3.2.1 Grup I (n=10): Herhangi bir tubuler hasar yapıcı veya koruyucu ajan verilmeksizin sadece içme suyu ve normal diyet verilip 7 gün sonra nefrektomi uygulanarak sakrifiye edildi.

3.2.2 Grup IIa (n=10): İçme sularına 7 gün boyunca %1'lik etilen glikol verilerek hiperoksalüri oluşturulan denekler 7. günün sonunda nefrektomi uygulanarak sakrifiye edildi.

3.2.3 Grup IIb (n=10): İçme sularına 14 gün boyunca %1'lik etilen glikol verilerek hiperoksalüri oluşturulan denekler 14. günün sonunda nefrektomi uygulanarak sakrifiye edildi.

3.2.4 Grup IIIa (n=10): İçme sularına 7 gün boyunca %1'lik etilen glikol verilerek hiperoksalüri oluşturulup 1 seans ESWL uygulanan denekler 24 saat sonra nefrektomi uygulanarak sakrifiye edildi.

3.2.5 Grup IIIb (n=10): İçme sularına 14 gün boyunca %1'lik etilen glikol verilerek hiperoksalüri oluşturulup, 1 seans ESWL uygulanan denekler 7 gün sonra nefrektomi uygulanarak sakrifiye edildi.

3.2.6 Grup IVa (n=10): İçme sularına 7 gün boyunca %1'lik etilen glikol verilerek hiperoksalüri oluşturulup intravenöz 30 mg/kg dozda pentoksifilin uygulamasını takiben 1 seans ESWL uygulanan denekler, 24 saat sonra nefrektomi uygulanarak sakrifiye edildi.

3.2.7 Grup IVb (n=10): İçme sularına 14 gün boyunca %1'lik etilen glikol verilerek hiperoksalüri oluşturulup intravenöz 30 mg/kg dozda pentoksifilin uygulamasını takiben 1 seans ESWL uygulanan denekler 7 gün sonra nefrektomi uygulanarak sakrifiye edildi.

3.2.8 Histopatolojik Değerlendirme

3.2.8.1 Kristalizasyonun Değerlendirilmesi

Doku histolojisi ışık mikroskobu ile incelendi. Slayt görüntülemeleri için Olympus BX50 ışık mikroskobu ve Olympus PM10SP fotoğraf makinesi kullanıldı. Doku örnekleri %10'luk formalin solüsyonlarında fikse edildikten sonra parafin bloklara gömüldü ve mikrotomda 3-5 µm'lik kesitler alındıktan sonra Hematoksilen-Eozin boyaması uygulandı. Alınan bu doku örnekleri ışık mikroskopisinde incelendi ve 1 cm² 'lik alanda görülen renal tubüllerdeki kristal depozisyonuna göre dereceleme sistemi oluşturuldu (Tablo 3).

Tablo 3. Kristal depozisyonunun derecelendirilmesi

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

3.2.8.2 HIF-1 α Ekspresyonunun Tespiti

Doku örnekleri %10'luk formalin solüsyonlarında fikse edildikten sonra parafin bloklara gömüldü ve mikrotomda 3-5 μ m'lik kesitler alındıktan sonra etüvde 30 dk deparafinizasyon işlemine tabi tutuldu. Mikrodalgada citrate buffer içerisinde 20 dakika kaynatıldıktan sonra PBS (phosphate buffer solution) içerisinde 5 dakika bekletildi. Takiben %3 H₂O₂ (hidrojen peroksit) ile 15 dakika muamele edildikten sonra PBS ile yıkandı ve HIF-1 α antikorundan (Rabbit anti hif-1 alpha pyclonal antibody) dokuların üzerine damlatılarak 30 dakika bekletildi. Takiben PBS ile yıkandıktan sonra Biotinylated Goat antipolyvolent ile 15 dk muamele edildi ve PBS ile yıkandı. Sonrasında streptavidin peroksidase ile 15 dakika muamele edildikten sonra PBS ile yıkandı ve Diaminobenzidine (DAB) kromojen ile 5 dakika boyama yapıldıktan sonra mikroskopta incelemeye hazır hale getirildi. Işık mikroskobunda on onluk büyütme alanında nükleer boyanma değerlendirildi. Nükleer boyanma oranlarına göre HIF-1 α ekspresyonu dereceleme sistemi tablo 4'deki gibi oluşturuldu.

Tablo 4. HIF-1 α ekspresyonu derecelemesi

Nükleer boyanma Şiddeti	Nükleer boyanma
Minimal (+)	< %10
Orta derece (++)	%10-50
İleri derece (+++)	%50-100

3.2.9 İstatistiksel Analiz

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

4. BULGULAR

4.1 Erken ve Geç Dönem Kristalizasyon Bulguları

Hiperokzalürik diyet verilen Grup II'de erken ve geç dönemde kontrol grubuna göre anlamlı kristal birikimi izlenmiş olup ESWL uygulanan Grup III'de, Grup II ile karşılaştırıldığında sözkonusu bu kristalizasyonun daha da şiddetlendiği gözlenmiştir ($p<0.05$). Buna karşılık ESWL uygulanan ve pentoksifilin alan grup IV'de erken ve geç dönemde Grup III ile karşılaştırıldığında sınırlı oranda kristal depozisyonu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Grublara ait erken ve geç dönem Kristalizasyon oranları tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5. Erken dönem kristal depozisyonu

Gruplar	-	+	++	+++
Grup I	10/10	-	-	-
Grup IIa	-	8/10	2/10	-
Grup IIIa	-	4/10	6/10	-
Grup IVa	-	8/10	2/10	-

Tablo 6. Geç dönem kristal depozisyonu

Gruplar	-	+	++	+++
Grup Ib	-	-	-	-
Grup IIb	-	2/10	3/10	5/10
Grup IIIb	-	1/10	2/10	7/10
Grup IVb	-	4/10	2/10	4/10

4.2 Erken dönemde Hif-1 α ekspresyonu

Tüm grupların erken dönemdeki sonuçlarına bakıldığında; sadece içme suyu verilen; Grup I'de nükleer boyanma saptanmamış olup HIF-1 α ekspresyonu gözlenmemiştir. Etilen glikol alan Grup IIa'da sadece bir tavşanda minimal nükleer boyanma saptanmış olup, kontrol grubuna göre anlamlı olarak değerlendirilmemiştir ($p>0.05$). Pentoksifilin verilmeksizin etilen glikol ve ESWL uygulanan erken dönem Grup IIIa'da Grup I ve IIa'ya göre şiddetli nükleer boyanma gözlenmiştir. ($p<0.05$). Grup IVa'da ise erken dönemde Grup IIIa'ya göre sınırda nükleer tutulum tespit edilmiştir ($p<0.05$). Grup IIa ve Grup IVa arasındaki farklılık ise anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Erken dönemde grublarda oluşan HIF-1 α ekspresyonu tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Erken dönemde Hif-1 α ekspresyonu

Gruplar	-	+	++	+++
Grup I	-	-	-	-
Grup IIa	9/10	1/10	-	-
Grup IIIa	-	-	4/10	6/10
Grup IVa	6/10	4/10	-	-

4.3 Geç Dönemde HIF-1 α Ekspresyonu

Tüm grupların geç dönemdeki sonuçlarına bakıldığında; sadece içme suyu verilen Grup I'de nükleer boyanma saptanmamış olup, HIF-1 α ekspresyonu gözlenmemiştir. Grup IIb'da sadece iki denekte minimal nükleer boyanma saptanmış olup kontrol grubuna göre anlamlı olarak değerlendirilmemiştir ($p>0.05$). Pentoksifilin verilmeksizin etilen glikol ve ESWL uygulanan geç dönem Grup IIIb'de orta şiddetli nükleer boyanma gözlenmiş olup Grup I ve Grup IIb'ye göre anlamlı idi ($p<0.05$). Pentoksifilin verilen Grup IVb'de ise geç dönemde Grup IIIb ile karşılaştırıldığında

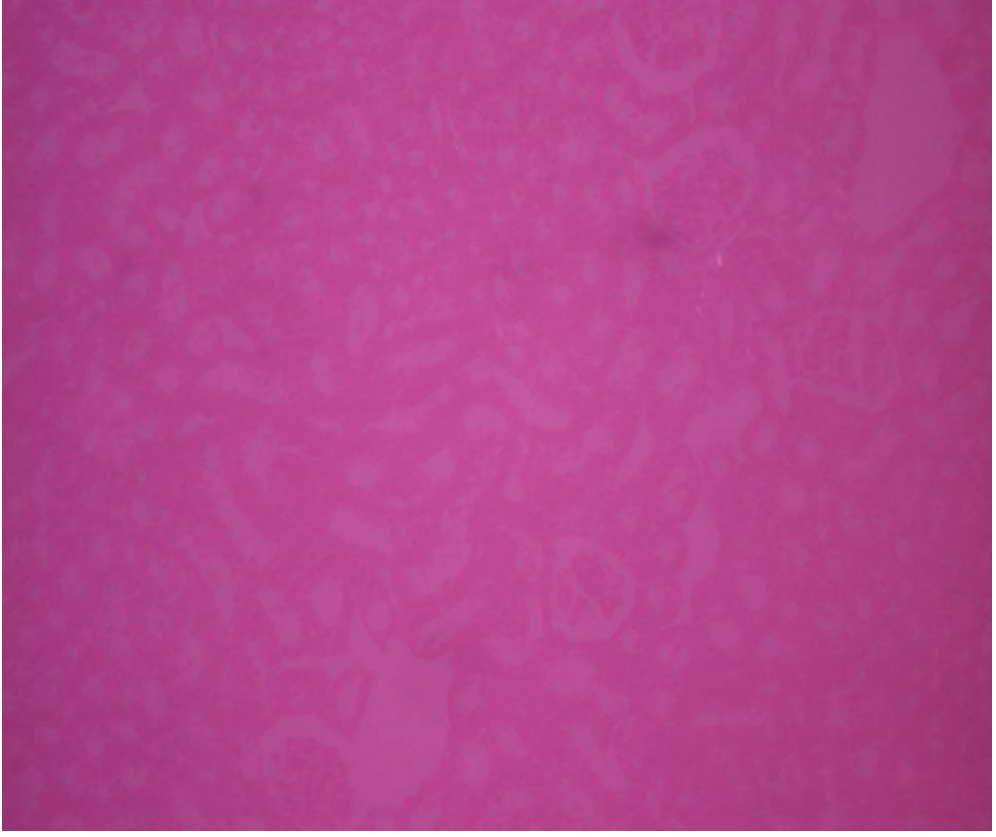
daha az oranda HIF-1 α ekspresyonu gözlenmiştir ($p<0.05$). Geç dönemde grublarda oluşan HIF-1 α ekspresyonu tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Geç dönemde HIF-1 α ekspresyonu

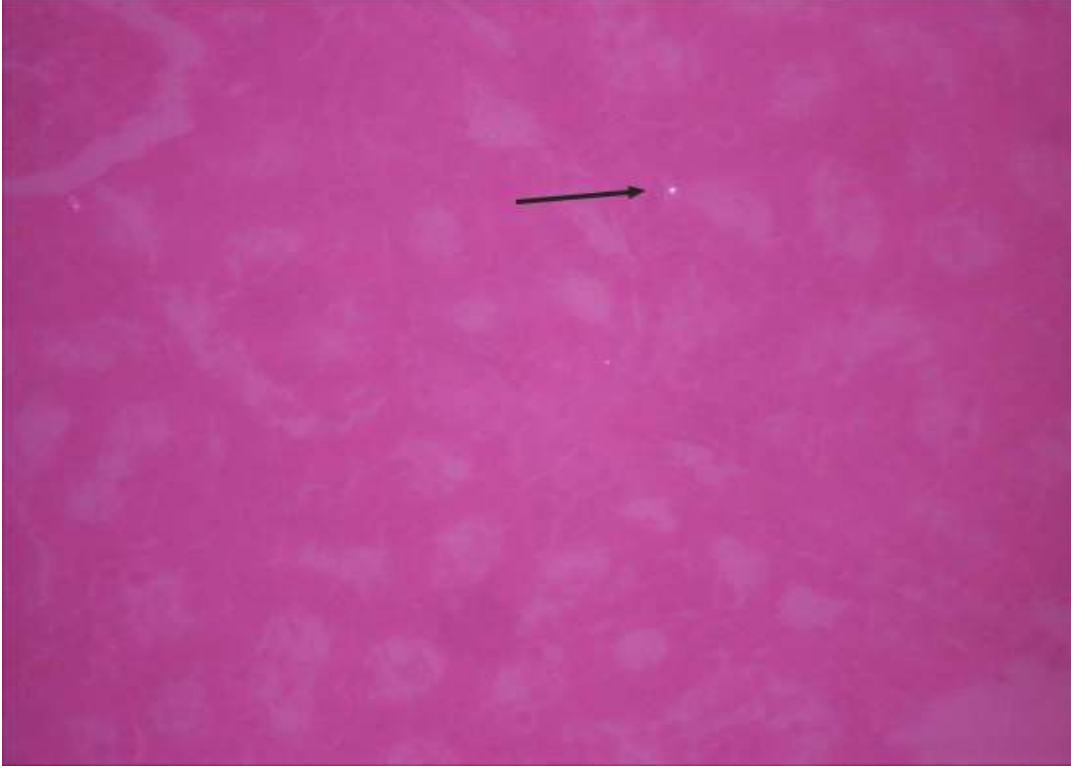
Gruplar	-	+	++	+++
Grup I	-	-	-	-
Grup IIb	8/10	2/10	-	-
Grup IIIb	4/10	4/10	2/10	-
Grup IVb	8/10	2/10	-	-

Diğer yandan tubüllerdeki nükleer tutulumun en belirgin olarak distal tubüllerde ve toplayıcı kanallarda ortaya çıktığı gözlenmiş, buna karşılık en az etkilenen kısım, proksimal tubüller, intertisyel ve endotelial hücreler olmuştur (Tablo 9).

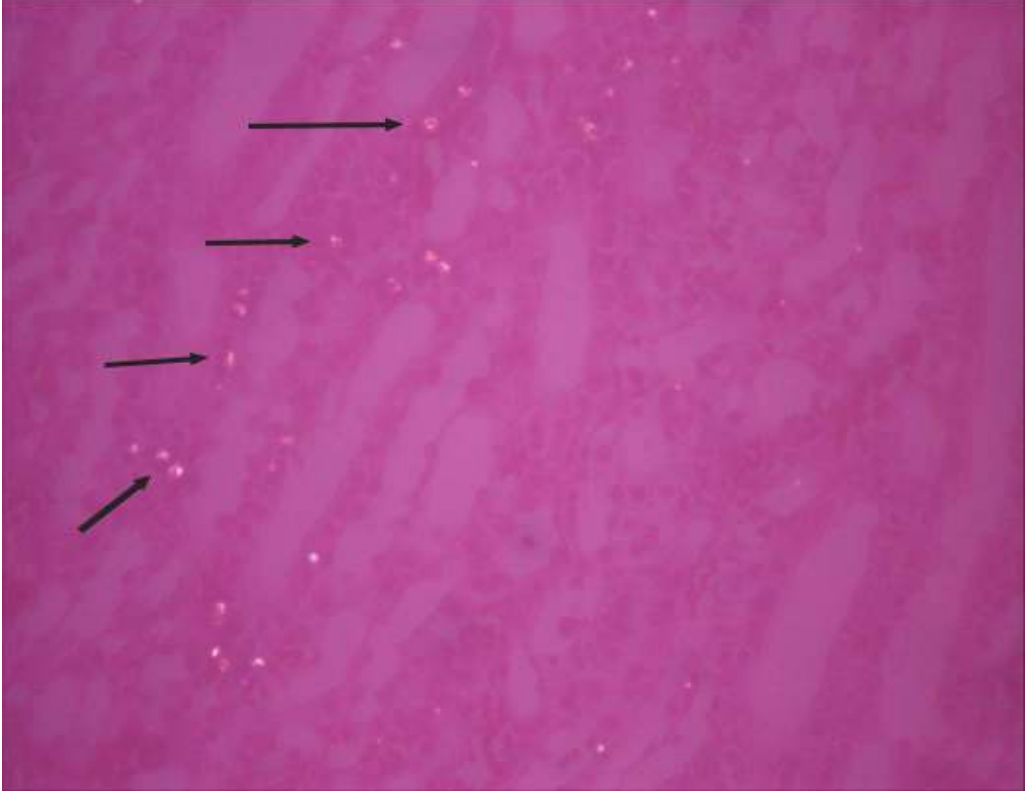
Sonuçta ESWL sonrası yaptığımız histopatolojik çalışmamızda, HIF-1 α ekspresyonu, ESWL’ye bağlı böbrekte oluşan hipoksinin dökümente edilmiş bir kanıtı olmuştur. Erken ve geç dönem HIF-1 α ekspresyonu değerlendirilip birbiriyle kıyaslandığında; pentoksifilin renale tubüllerde ortaya çıkan hipoksiye bağlı değişiklikleri engellemede, erken ve geç dönemde etkili olduğu gözlenmektedir.



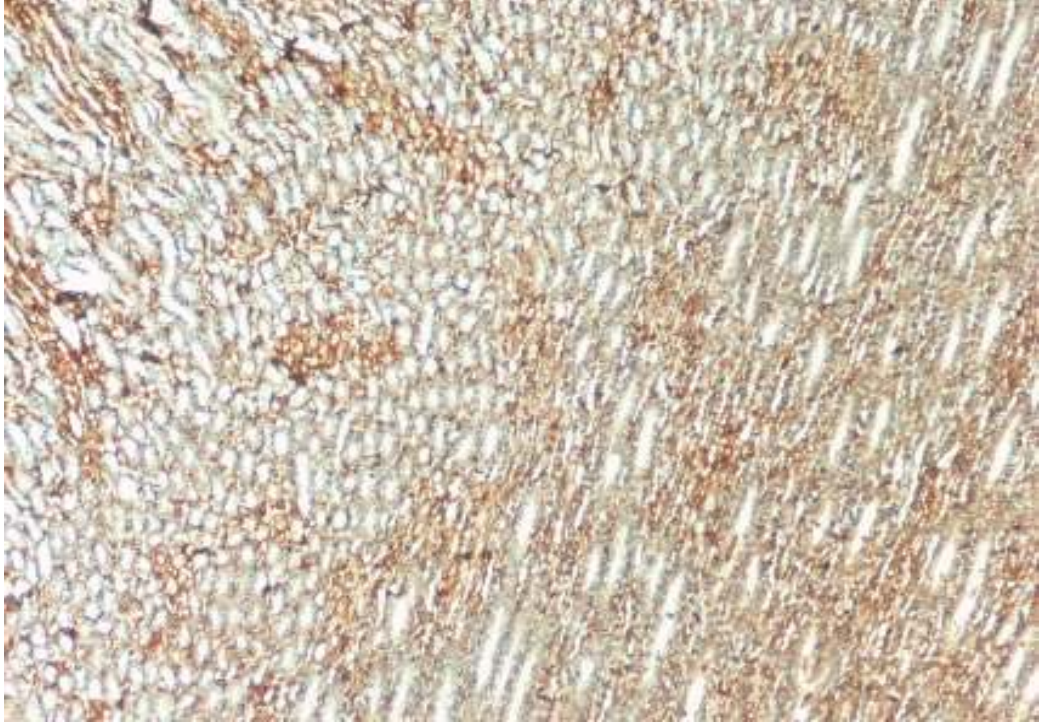
Resim 2. Işık mikroskopisinde kristalizasyon görülmemektedir (H&E x 10)



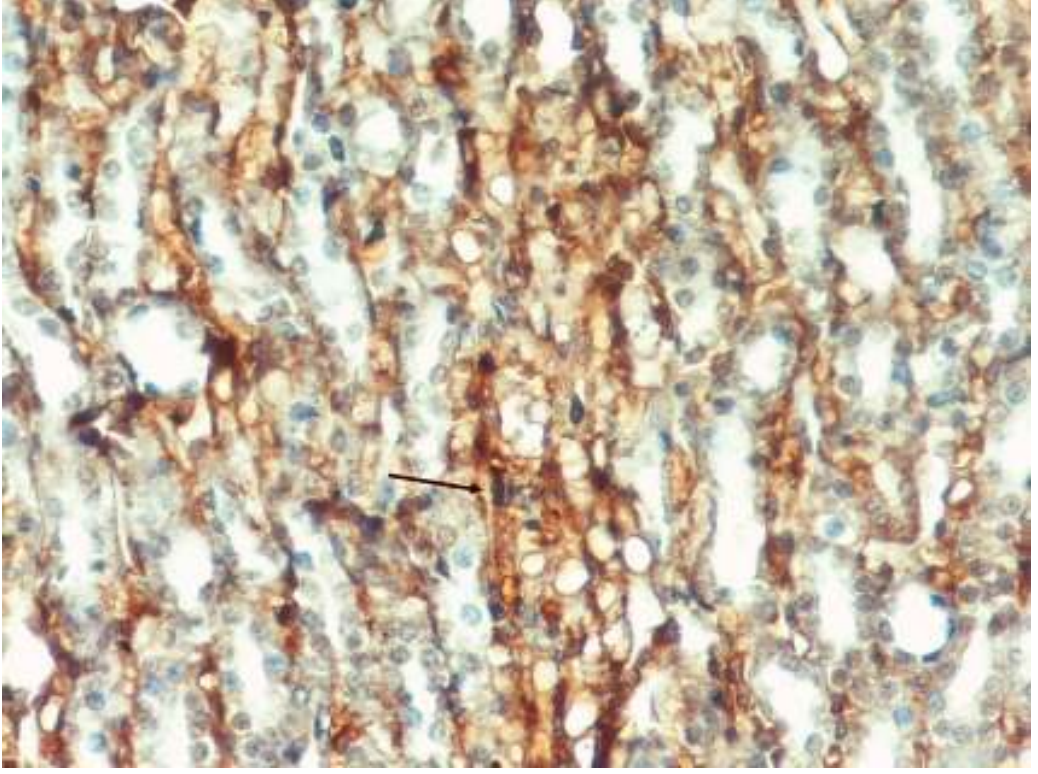
Resim 3. Hafif derecede kristalizasyon (H&E x 10)



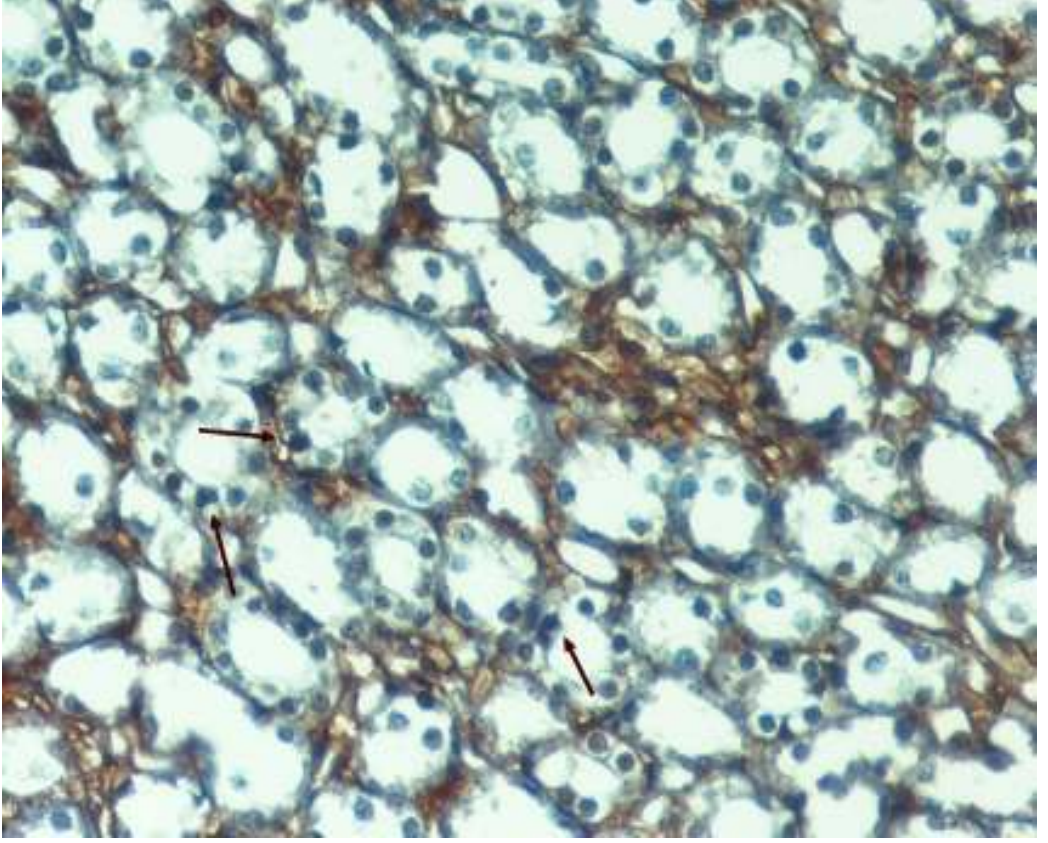
Resim 4. Şiddetli kristalizasyon (H&E x 10)



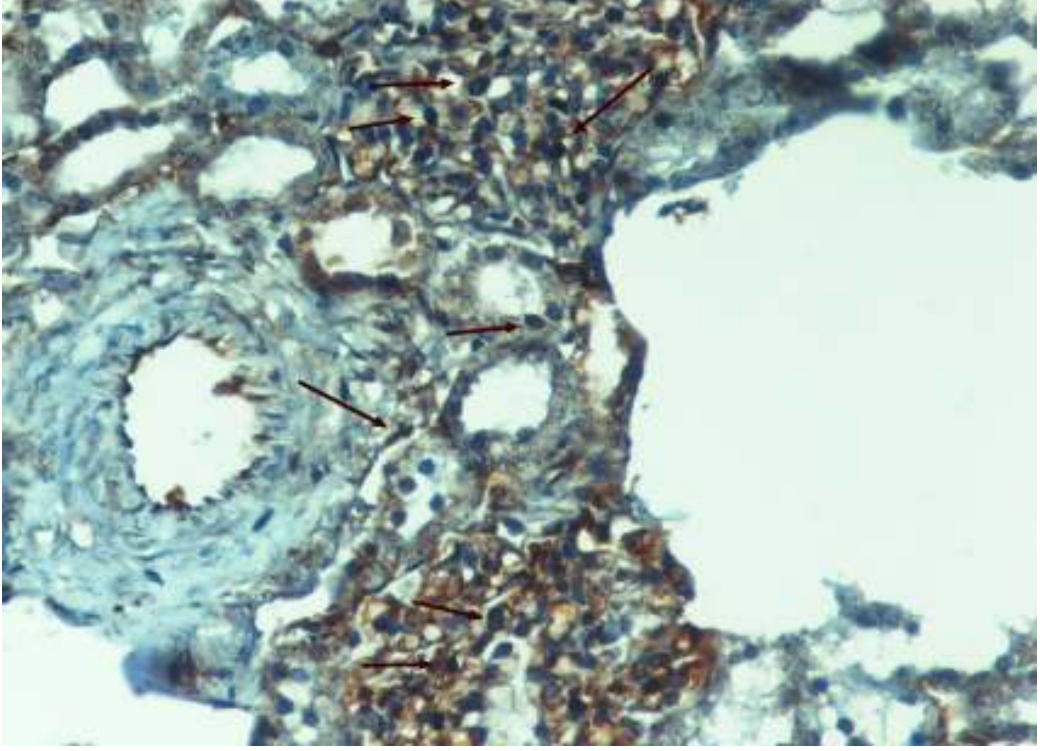
Resim 5. Grup I de nükleer boyanma görülmemektedir. ($\times 10$)



Resim 6. Grup IIb de hafif nükleer boyanma görülmektedir.(× 400)



Resim 7. Grup III'de orta derecede nükleer boyanma görülmektedir. (× 400)



Resim 8. Grup IIIa' da şiddetli nükleer boyanma görülmektedir.(× 400)

Tablo 9. HIF-1 alfa ekspresyonu

	Grup I	Grup IIa	Grup IIb	Grup IIIa	Grup IIIb	Grup IVa	Grup IVb
Korteks							
Proksimal tubül	-	-		++	+	-	-
Distal tubül	-	-		+++	+	+	-
Glomerul	-	-	+	++	+	-	-
İntertisyel hücre	-	-		++	-	+	-
Endotelyal hücre	-	-		++	+	-	-
Medulla							
Toplayıcı tubül	-	-		++	+	+	-
İntertisyel hücre	-	-		++	+	-	-
Endotelyal hücre	-	-		++	++	+	+
Papilla							
Toplayıcı tubül	-	-	+	+++	++	+	+
İntertisyel hücre	-	-		++	+	+	-
Endotelyal hücre	-	-		+	-	-	-

5. TARTIŞMA

Üriner sistem taş hastalığı üriner enfeksiyonlar ile birlikte üroloji pratiğini en çok meşgul eden patolojiler olmaktadır. Tedavi yaklaşımlarında son otuz yıl öncesine kadar yoğun bir şekilde açık cerrahi uygulamaları yapılırken 1980'li yıllardan itibaren ESWL'nin kullanıma girmesi ile taş hastalıklarının tedavisinde yeni bir çıkır açılmıştır. ESWL; yüksek başarı, düşük komplikasyon oranları, hastane yatışı gerektirmemesi, cerrahi komplikasyonlar olmaması, operasyon ve anestezi riski olan hastalar için güvenilir bir metod olması nedeniyle zaman içinde kullanım alanında yaygın yer edinmiştir. Son yıllarda ESWL'nin böbrek ve çevre dokulara zararlanma oluşturup oluşturmadığı konusunda yoğun deneysel ve klinik çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen genel kanı, ESWL'nin çok da masum olmadığı ve ultrastrüktürel düzeyde böbrek dokusunda hasarlanma oluşturduğu ve renal fizyoloji üzerine olumsuz etkilerinin olduğudur. Bununla birlikte ESWL'e ait oluşan olumsuz faktörlerin uzun dönemde renal fonksiyonlar üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır (65,66).

Üriner sistem taş hastalığının yüksek oranda nüks etmesi iş gücü ve maddi kayba yol açması, cerrahi yöntemlerin nüks hızını azaltmaması gibi sebeplerden dolayı daha az invaziv metodların araştırılması ve uygulanması üriner sistem taş hastalığı için önem kazanmıştır (67).

Günümüzde üriner sistem taş hastalığının tedavisi, gerek teknolojik gelişmeler sayesinde gerekse güncel cerrahi yaklaşımlar açısından altın çağını yaşamaktadır. Chaussy ve arkadaşları (68) ilk olarak 21 hastada klinik sonuçlarını yayınladığı 1980 yılından itibaren ESWL'nin tedavi seçeneğine eklenmesi bu gelişime hiç şüphesiz ivme kazandırmıştır.

ESWL'nin yan etkileri cihazın özelliklerine, oluşan basınca, şok sayısına ve seans sayısına bağlı olarak artış gösterebilmektedir (10,70-72). ESWL'nin histolojik olarak saptanan nötrofil ve fibrin birikmesi, ayrıca odağın ortasında tam doku detrüksiyonu gibi etkileri yanında ultrastrüktürel olarak; glomerüler üriner boşlukta fibrin birikimi, ayaksı çıkıntılarda kayıp, tubül hücrelerinde nekroz, sitoplazmik zarda kalınlaşma, mezenşiyal depositler, fagolizozomlar ve myelin benzeri yapıların oluşması ve mitokondrilerde hasarın göstergesi olan şişme, elektron-dens granül birikmesi tespit edilmiştir (72). Ayrıca lokal hematomlar, potansiyel hipertansiyon riski ve böbrek fonksiyonu üzerine etkileri olmaktadır. Glomerüler filtrasyonda geçici bir azalma erişkin ve çocuklarda gösterilmiştir (65). Proksimal ve distal tubüler onarımın bir göstergesi olarak ESWL sonrası, küçük moleküler proteinlerin ($\beta 2$ ve $\alpha 1$ -mikroglobulin) ve enzimlerin artan salgılanmaları ve de Tamm-Horsfall proteini ekskresyonunda azalma tarif edilmiştir (74).

Karlsen (70) ve Beyni (12)'nin de bahsettiği diğer bir mekanizma, ödem ve albuminin kaçışıyla sonuçlanan vasküler geçirgenlikte artıştır. Mitokondri hasarıyla gösterilebilen hücre içi metabolizma disfonksiyonu, Beyni'nin de ifade ettiği proksimal tüp hücresinde protein emilim gücü ve distal tüp hücresinde glikoprotein sentez bozukluğu da diğer hasar süreçleridir. Ayrıca hematomsuz hematüriyi açıklayabilen tubüler sistem ve kapillerler arasındaki travmatik bağlantılardan da bahsedilmektedir (71). ESWL sonrası meydana gelen, ancak uzun dönemdeki sonucu tam olarak bilinmeyen bulgulardan biri böbrekte meydana gelen skar formasyonudur. Bu lezyonun genellikle klinik öneme sahip bir fonksiyon bozukluğuna neden olmadığı söylenece de, renal korteksten medullaya uzanan çizgisel hemorajinin lineer skara neden olması halinde klinik öneminin ne olacağı tam bilinmemektedir (70). Korteks ve komşu medüller bölgede gösterilebilen intertübüler skleroz ve hyalinozis, hemorajik ekstrasvazasyonun fibroskatisyel organizasyonuna bağlı olarak oluşabilmektedir. Bu fibrotik alanlar küçük olsa bile kalıcı lezyon özelliği taşımaktadır (72).

Ayrıca fokal trombus formasyonlarının fokal arteriyel intima fibrozisine yol açıp açmadıkları ve böylece uzun dönem renal fonksiyonu etkileyip etkilemediği de tam bilinmemektedir (70). Karlson ve ark. (70)'na göre şok dalgası uygulanan böbreğin histopatolojik incelenmesinde olay yerinde diğer enflamatuvar olaylarda olduğu gibi nötrofil tespit edilmekte, dahası postiskemik renal hasarlanmada serbest oksijen radikallerinin (SOR) potansiyel kaynağının nötrofiller olduğu ifade edilmiştir. ESWL sonrasında elektron mikroskop ile gösterilebilen klasik bulgulara, serbest radikallerin de yol açabilecekleri gösterilmiştir. Normal metabolizma esnasında gelişen oksidasyon-redüksiyon olayları neticesinde oluşan SOR'leri biyolojik bir bozukluğa neden olmamasına karşılık bazı hücrel metabolik bozukluklar nedeniyle (iskemi, inflamasyon, radyasyon, hiperoksi vb.) çok daha büyük miktarlarda üretilmesi neticesinde membranlar, nükleik asitler, enzimler ve polisakkaritler üzerinde değişik derecelerde toksik etki yaparak çeşitli dokularda hasara yol açmaktadırlar (75,76).

Suhr ve ark. (77) ESWL ile oluşan perinükleer sisterna, hasarlanmış mitokondri ve intrasellüler vakuollerin serbest radikallere bağlı olarak oluştuğunu göstermişlerdir. ESWL'nin böbrekte kortikal dolaşımı bozarak renin salınımına ve bunun doğal sonucu olarak hipertansiyona neden olabilecek kalıcı mikrovasküler değişimlere yol açabileceği gösterilmiştir.

Yokoyama ve ark.'nın (78) çalışmalarında 200 normotansif hastada ESWL'den 1 yıl sonra %1.5 hastada yeni başlangıçlı hipertansiyon tespit edildiği gösterilmiştir. İki yıl sonra yapılan retrospektif yapılan takiplerde hastaların %8'inde hipertansiyonun devam ettiği saptanmıştır. Lingeman ve ark.'nın çalışmasında ise 287 hastada ESWL'den ortalama 40 ay sonra hastalarda %3.1 oranında yeni başlangıçlı hipertansiyon bildirilmiştir (78-80).

Kaude ve ark. (81) ise ayrıntılı değerlendirmeye olanak sağlayan manyetik rezonans görüntüleme kullanarak yaptıkları çalışmalarında; ESWL sonrası olguların %63'ünde subkapsüler hemoraji, kortikomedullar demarkasyon hattı kaybı, perirenal sıvı koleksiyonu, mevcut renal kistlerde hemoraji gibi morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler tespit ettiklerini belirtmişlerdir.

Rubin ve ark. (82), bilgisayarlı tomografi ile ESWL sonrası Gerota fasyasında kalınlaşma, perinefrik yumuşak dokuda septal yapılarda artış tespit ettiklerini belirtmişlerdir.

Grantham ve ark. (83), tedaviden 24 saat sonra çekilen intravenöz pyelografi filmlerinde %23 oranında böbrek boyutlarında büyüme olduğunu saptamışlardır.

Şok dalgalarının biyolojik yapılar üzerinde oluşturduğu doku hasarı, bugüne kadar bilinen, fiziksel etkiler ve histolojik değişikliklerin ötesinde serbest radikal biyokimyası ile açıklanmaya çalışılmıştır. ESWL'nin serbest radikal oluşturucu, antioksidanların ise bu maddeleri ortadan kaldırıcı etkisi klinik yansımaları ile birlikte ortaya konulmaya çalışılmış, bu hasarın önlenmesinde ya da oluşan hasarın geri döndürülmesinde bazı ilaçların etkisi gösterilmeye çalışılmıştır.

Yüksek enerjili şok dalgalarına bağlı böbrek hasarının değerlendirilmesi için rat modeli kullanılarak biyokimyasal ve histolojik parametreler üzerinden yapılan bir çalışmada, böbrek hasarının kalsiyum antagonisti verapamil kullanılarak azaltıldığı bildirilmiştir (84). Histolojik bulgular, vasküler anatomiye paralel keskin sınırlı segmental tubüler hasardır. Verapamilin böbrek kan akımını arttırarak renal iskemiyi azalttığı bilinmektedir. Bir diğer etki mekanizması da; verapamilin, yüksek enerjili şok dalgalarına bağlı hücresel hasarı meydana getiren SOR kaynaklı membran hasarına karşı tubülüs hücrelerini koruyucu etkisidir. Diğer bir kalsiyum kanal blokeri ajan olan nifedipinin de koruyucu etkisi klinik çalışmalarla ortaya konmuştur (85,86). ESWL uygulanan hastaların büyük kısmında böbrek hasarı orta derecede ve spontan düzeldiği için bu medikasyonun rutin kullanımı tartışmalıdır. İleri çalışmalar ile araştırılması gerekli bir konudur.

Bunun yanı sıra ESWL'nin oluşturduğu renal hücre hasarı ve bu hasarı en aza indirmeye yönelik değişik antioksidan ajanlarla bir çok çalışmada yapılmıştır. Bu amaçla nifedipin ve bir antibiyotik olan fosfomisin yanı sıra SOR oluşumunu önleyici verapamil, allopurinol ve mannitol gibi maddeler de kullanılmıştır (12).

Fegan ve ark. (87), böbrekteki sıcak iskemik hasarı önlemede kullanılan bazı ilaçların, ESWL'nin böbrekte oluşturduğu zararlı etkilerden koruyabilirliğini

araştırmışlardır. Bu amaçla tavşanlara ESWL öncesi verapamil, mannitol ve enalapril verilmiş ve elde edilen sonuçlarda renal hasarlanma da anlamlı olabilecek azalma gözlenmemiştir. Buna karşın allopurinol uygulaması ile subkapsüler fibrozis gelişiminin anlamlı şekilde azaldığını ortaya koymuşlardır.

Strohmaier ve ark. (88), ESWL ile oluşan oksidatif strese, antioksidan bir ajan olan selenyumun koruyucu etkileri olduğunu rapor etmiştir. Aynı grubun diğer çalışmasında ise; bir kalsiyum kanal blokeri olan nifedipinin ESWL ile oluşan tubüler hasar üzerine etkisini araştırmışlar ve nifedipinin verapamil gibi koruyucu etkisinin olduğunu, altta yatan mekanizmanın henüz net olmadığını ve araştırmaların devam etmesi gerektiğini bildirmişlerdir (86).

Şimdiye kadar ileri sürülmüş mekanizmalardan biri de, ESWL sonrası böbrek kan akımının azalması ile ESWL'ye bağlı oluşan vasküler hasar ve tromboz zemininde oluşan hipoksi ve iskemi yoluyla hasar oluşturduğu görüşüdür (87). Renkli akım doppler ultrasonografi ile yapılan çalışmalar ile, ESWL'den 2 saat sonra arkuat arterlerde belirgin derecede artmış vasküler rezistif indeksi belirlenmiştir (88).

ESWL sonrasında ESWL'den etkilenen böbrek ve kontrateral böbrekte renal kan akımında azalma ve etkilenen böbrekte radyonüklid üriner klirensinde gecikme olduğu bildirilmiştir. Kontrateral böbrekte renal kan akımında azalma, ESWL'ye bağlı renal parankimal hasar sonucu renorenal refleksin geliştiğini göstermektedir (13,91).

Hücrelerin hipoksik ortama adaptasyonu çeşitli faktörlerce sağlanır. Bunlardan en önemlisi gen regülasyon proteini olan “hypoxia-inducible factor 1 (HIF1)’dir. HIF (Hypoxia inducible factor), hipoksi varlığında dokudan ekspresyonu artan protein olup anjiogenez ve eritropoetin gen ekspresyonunu artırmak suretiyle hücrelerin hipoksik ortama adaptasyonunu sağlamaktadır. Bir başka deyişle HIF ekspresyonunun artması dokuda hipoksinin varlığına işaret etmektedir (15,57).

Ayrıca yapılan çalışmalarda ESWL nin renal tubülüs hücrelerinde apoptotik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda HIF-1 in apoptozisi

tetikleyen önemli bir endojen mediatör olduğu gösterilmiştir. Hücre siklusu pek çok aşamada iç kontrol mekanizmaları tarafından denetlenmektedir. pRb, p53 gibi tümör baskılayıcı genler ve p16, p21 gibi siklin-bağımlı kinaz inhibitörleri, DNA sentezinde meydana gelen bozuklukları saptadıklarında, hücre siklusunu kabaca iki önemli aşamada (G1/S ve (G2/M) yavaşlatarak / durdurarak hücreye hasarı düzeltme fırsatı tanırırlar. Eğer hasar onarılamazsa, hücre DNA replikasyonuna (G1/S arrest) ya da mitozaya (G2/M arrest) devam etmeyerek apoptoz mekanizmalarını aktive eder. Bcl-2 ailesinin üyeleri anti-apoptotik (Bcl-2, Bcl-x_L, A1, Boo, Bcl-w, Mcl-1) ve pro-apoptotik (Bax, Bak, Bok, Bim, Bid, Bik, Bad, Noxa, Bnip3, Bnip3L) olmak üzere zıt etkili iki gruba bölünmüşlerdir (92,93). Bu iki grubun üyeleri arasındaki denge sonucu hücre yaşar ya da apoptoza gider.

DNA hasarı olduğunda p53 gibi denetleyici moleküller Bcl-2 ailesinin pro-apoptotik üyelerinin ekspresyonunu artırarak yaşamla ölüm arasındaki dengeyi ölüm yönünde değiştirirler. Bcl-2 ailesinin pro-apoptotik üyelerinden Bnip3L hipoksik ortamda HIF-1 α üzerinden ekspresyonu artan bir pro-apoptotik proteindir (94).

Çalışmamızda, güncel tedavi yöntemlerinden ESWL'nin, gerek böbrek kan akımının azalması ve gerekse ESWL'ye bağlı oluşan vasküler hasar ve tromboz zemininde oluşan hipoksi ve iskemi varlığını ortaya koymak için HIF-1 α ekspresyonunu mikroskopik olarak gösterdik.

Hiperokzalüri ve ESWL'ye bağlı azalmış intrarenal perfuzyona bağlı böbreklerde meydana gelen hasarı önleyebilmek veya azaltmak için dolaşım düzenleyici bir ajan olan pentoksifillinin koruyucu etkisini değerlendirdik.

Pentoksifilin, fosfodiesteraz enzim (PDE) inhibitörü metilksantin türevi bir ilaç olarak kan akımını düzenleyici etkisiyle periferik ve serebral vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmakla birlikte; farklı etki mekanizmalarına da sahip olduğu öne sürülmüş ve son yıllarda tıbbın değişik alanlarında farklı endikasyonlar için kullanılabileceği iddia edilmiştir (16,17). Pentoksifilinin primer etki mekanizması, kan dolaşımını ve dokuların oksijenizasyonunu artırmaktır. Bu etkiyi; eritrositlerin

esnekliğini artırmak, kan viskozitesini düşürmek, fibrinojen konsantrasyonunu ve trombosit agregasyonunu azaltmak suretiyle yapmaktadır(16,17).

Pentoksifilin in vitro ve in vivo ortamda mezanjiyal hücre proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (95,96). Yine renal fibroziste önemli rolleri olan lenfosit ve renal fibroblastların aktivasyonunu ve proliferasyonunu da inhibe etmektedir. Pentoksifilin antiproliferatif etkisini, hem proliferasyonda rol alan sitokin ve growth faktörlerin in vivo ekspresyonunu azaltarak hem de bu mediatörleri sentezleyen hücreleri (inflamatuvar hücreler, mezenşiyal hücreler, renal fibroblastlar) sayıca azaltarak göstermektedir (95).

ESWL sonrası erken dönem sonuçlarımıza bakıldığında; ESWL öncesi pentoksifilin verilen GrupIV'da HIF-1 α ekspresyonu hiperokzalüri oluşturulup ESWL uygulanan Grup IIIa'ya göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az bulunmuştur ($p<0.05$). Geç dönem sonuçlarımızda da erken dönem sonuçlarına benzer şekilde Grup IVb'de sınırlı oranda HIF-1 α ekspresyonu tespit edilmiştir.

Elde ettiğimiz bulgular ve literatür ışığında, hiperokzalüri renal tubüler hücre hasarı ve artmış kristal depozisyonu ile birlikte doku düzeyinde iskeminin göstergesi olan HIF-1 α ekspresyonunu artırmaktadır. ESWL renal dokuda sözkonusu bu hasarlanmayı daha da şiddetlendirmektedir. Pentoksifilin ise spesifik etki mekanizmaları ile renal dokuda oluşan iskemik ortamı azaltabilmekte ve bu anlamda HIF-1 α ekspresyonunu sınırlandırabilmektedir. Hiperokzalüri ve ESWL'ye bağlı akut dönemde oluşan renal hasarlanmanın pentoksifilin ile azaltılması sonucu renal fonksiyonların korunabileceği ve geç dönemde taş nükslerinin engellenmesine katkı sağlayacağına inanmaktayız.

6. SONUÇLAR

1. Ekstrakorporeal şok dalga litotripsinin diğer tedavi metodlarına göre daha az invazif olduğu gerçektir. Ancak ultrastrüktürel ve klinik yan etkileri de göz ardı edilmemelidir.
2. ESWL sonrası böbrek kan akımının azalması ile ESWL'ye bağlı oluşan vasküler hasar ve tromboz zemininde oluşan hipoksi ve iskemi yoluyla hasar oluşturduğu ve bu hasarlanmada hedef hücrelerin renal tubüler hücreler olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.
3. Hipoksik ortamda hücrelerin hipoksik ortama adaptasyonunu sağlamak için ekspresyonu artan HIF-1 α proteini dokuda hipoksinin varlığına işaret etmektedir. Çalışmamızda ESWL uygulanan böbrek parankiminde HIF-1 α ekspresyonunun gösterilmesi ESWL ye bağlı hipoksinin dökümente edilmiş bir kanıtıdır.
4. Çalışmamızda ESWL öncesi dolaşım düzenleyici bir ajan olan pentoksifilin uygulamasının HIF-1 α ekspresyonunu anlamlı bir şekilde azaltması, ESWL 'ye bağlı hipoksik hasara karşı pentoksifilin koruyucu etkinliğinin olabileceği gösterilmiştir.
5. Üriner sistem taş hastalığı tedavisinde; cerrahi teknik ve teknolojik ilerlemenin gerisinde kalan koruyucu tedavi, özellikle taş oluşumu ve oluşabilecek renal tubüler hasarı en aza indirmek için şarttır. Bu bağlamda pentoksifilin klinik çalışmalarla desteklenmek suretiyle kullanılabilecektir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Menon M, Resnick MI. Urinary lithiasis: Etiology, Diagnosis and Medical management, In: Walsh P, Retik A, Vaughan D, Wein A (eds). Campbell's Urology (8. ^{ed.}) . Philadelphia. W.B.Saunders Com. 2002: 3229-3305.
- 2- Uribari MS, Carroll HJ. The first kidney stone, Ann Intern Med.1989; 111: 1006-1009.
- 3- Atahan Ö, Alkibay T, Bozkırlı İ. Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi. Üroloji Bülteni. 1993;4:67.
- 4- Biri H, Güven T, Yel M, Karaoğlu Ü, Bozkırlı İ. Ekstrakorporeal şok dalga litotripsinin tavşan böbrek ve komşu organları üzerindeki akut morfolojik ve histopatolojik etkileri. Üroloji Bülteni. 1996;7:146-149.
- 5- Diren M. Ürolityaz, ESWL, Ultrasonografi 1. baskı.1999:3-6.
- 6- Gillanwater JY. Extracorporeal shock wave lithotripsy for the treatment of urinary calculi. Adult and Pediatric Urology. İkinci baskı. Gillanwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW(eds) Mosby Year Book, St Louis.1991: 695-710.
- 7- Kerr ME, Bender CM, Monti EJ. An introduction to oxygen free radikals. Heart Lung.1996;25 (3):200-211.
- 8- Gunasekaran S, Donovan JM, Chvapil M, Drach GW. Effect of Extracorporeal shock wave lithotripsy on the structure and function of rabbit kidney. J Urol. 1989;141(5):1250-1254.
- 9- Jaeger P, Redha F, Marquart K, Uhischmid G, Hauri D. Morphological and functional changes in canine kidneys following extracorporeal shock wave treatment. Urol Int. 1995;54(1): 48-58.

- 10- Koga H, Matsuoka K, Noda S, Yamashita T. Cumulative renal damage in dogs by repeated treatment with extracorporeal shock waves. *Int J Urol*.1996;3(2): 134-140.

- 11- Ohmori K, Matsuda T, Horii Y, Yoshida O. Effects of shock wave on the male reproductive system. *Urol int*.1993;51(3): 152-157.

- 12- Beyni L, Weizheng Z, Puyun L. Protective effect of nifedipine and allopurinol on high energy shock wave induced acute changes of renal function. *J Urol*.1995;153:596-598.

- 13- Johansson M, Sörensen V, Jonsson O, Petersson S, Volkman R. Examination of intrarenal blood by doppler ultrasound before and after extracorporeal shock wave lithotripsy for urolithiasis. *Scand J Neph*. 1997;31:27-30.

- 14- Uozumi J, Ueda T, Naito S, Ogata N . Clinical significance of urinary enzymes and beta 2-microglobulin following ESWL. *Int Urol Neph*. 1994;26:605-609.

- 15- Semenza GL. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by Hypoxia-inducible factor 1. *Annu Rev Cell Biol*. 1999;15:551-578.

- 16- Hsu HY, Saadati HG, Mishra A, Hler KB, Sadun AA. Plasma levels of orally and subcutaneously admistered pentoksifilin in rabbits. *J Med*.2000;31(3-4):149-166.

- 17- Aviado DM, Porter JM. Pentoksifilin: A new drug fort he treatment of intermittent claudication, mechanism of action, pharmacokinetics, clinical efficacy and adverse effects. *Pharmacotherapy*.1984;4:297-307.

- 18- Williams Peter L. The Anatomical Basis of medicine and surgery.In:Williams L, Warwick R, Dyson M, Bannister L (eds).Gray's Anatomy. (37.nd ed). 1989:1389-1416.

- 19- Kabalin JN, Surgical Anatomy of the retroperitoneum, Kidneys, and Üreters. in: Walsh RC, Retik AB, Vaughan AB, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Wein AJ. Campbell's Urology, 8th ed. Philadelphia, Pennsylvania. 2000:1-70.
- 20- Guyton A. Textbook of Medical Physilology (7. ^{ed.}) W.B. Saunders Comp.1986: 569-590.
- 21- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB., Stampfer MJ. Family history risk of kidney stones, J Am Soc Nephrol.1997; 8: 1569-1573.
- 22- Logarakis F, Jewett MAS, Luymes J, Honey RJ. Variation in clinical outcome following shock wave lithotripsy. J Urol. 2000;163:721-725.
- 23- Sutor DJ, Wooley SE. Composition of urinary calculi by x-ray diffraction: collected data from various localities, IX-XI Br J Urol.1971; 43:268-272.
- 24- Bozkırlı İ. Yeni Üroloji, Gazi Üniversitesi yayın no: 100,Tıp fakültesi yayın no: 7, 2. baskı.1999: 299-345.
- 25- Stoller ML, Bolton DM. Urinary stone disease, Tanogha E.A., MC Aninch J. W. Colifornia Smith's Genel Urology, San Francisco, fifteenth edit. 2000:291-320.
- 26- Lieske JC, Coe FL. Urinary inhibitors, Coe FL., Favus MJ, Pak CYC., Parks JH., Preminger GM. Kidney stones, medical and surgical managment, Philadelphia, New York.1996: 65-113.
- 27- Drach GW. Secondary and miscellaneous urolithiasis. Urol Clin North Am. 2000 ;27:269-273.
- 28- Lingeman JE, Coury TA., Nevman D.M. Comparison of results and morbidity of percutaneous nephrolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol. 1987;138(3):485-490.
- 29- Stoller ML.: Extracorporeal shock wave lithotripsy,Tanogha EA., MC Aninch J. W. Smith's Genel Urology . San Francisco, fifteenth edit. 2000:321-329.

- 30- Chow GK, Stroom SB. Extracorporeal lithotripsy. *Urol Clin North Am.* 2000;27: 315-331.
- 31- Wilbert DM. A comparative review of extracorporeal shock wave generation, *BJU Int.* 2002;90(5):507-511.
- 32- Danpure CJ. Genetic disorders and urolithiasis. *Urol Clin North Am.* 2000;27: 287-299.
- 33- Eisenmenger W. The mechanisms of stone fragmentation in ESWL. *Ultrasound Med Biol.* 2001;27(5):683-93.
- 34- Spirmak J.P, Resnick M. Extracorporeal shock wave lithotripsy. In Resnick M.I, Pak C.Y.: *Urolithiasis: A Medical and Surgical References*, Philadelphia, W.B. Saunders Co.1990: 321-361.
- 35- Rassweiler J.J, Köhrmann K.U, Seeman O, Peter R.T, Alken M. Clinical comparison of ESWL, Cue FL., Favus M.J., Pak C.Y.C., Panks J.H., Premirge G.M.: *Kidney stones, medical and surgical management*, Philadelphia, New York, pp: 571-603, 1996.
- 36- Klingler H.C., Kramer G., M. Lodde, Dorfinger K., Hofbauer J.Ç, Marberger M: *Stone Treatment and Coagulopathy.* *Euro Uro.*2003;43: 75-79.
- 37- Riehle R.A., Fair W.D.,Voughan D.: Extracorporeal shock wave lithotripsy for upper urinary tract calculi, *JAMA.*1986;255: 2043.
- 38- Yılmaz E., Batislam E., Tuğlu D., Klic D., Başar M., Ozluk Ö., Basar H.: C-reactive protein in early of detection of bacteriemia and after extracorporeal shock wave lithotripsy: *Euro Uro.*2003; 43: 270-274.
- 39- McCullough D.L.: Complications of ESWL, *Prob.Urol.*1987;1:604.
- 40- Silber N., Kremer I., Gaton D.D, Servadio C, Severe sepsis following extracorporeal shock wave lithotripsy, *J Urol.*1991;145:1045.
- 41- Federmann M., Kley H.K.: Millitary tuberculosis after extracorporeal shock wave lithotripsy. *New. Engl. J Med.*1990; 323:1212.

- 42- Oscar E.H., Flavio F., Rocha T, Mitre A.I, Arap S.: Splenic rupture and abscess after extracorporeal shock wave lithotripsy, *Urology*.1998;52:322-323.
- 43- Öner A., Arar O., Çitçi A.: Böbrek taşlarında ESWL tedavisinin yeri, *Ürolojik ikilemler*, Solok V., Erözenci N.A..1997:s: 43-51.
- 44- Akıncı M., Esen T., Özsoy C, Tellaloğlu S.; Kliniğimizde üriner sistem taş hastalığında gözlenen demografik ve klinik değişiklikler, 9. Türk Üroloji Kongresi, Kemer, 1989.
- 45- Paradowski PT,Zeman K.Pentoxifylline.*Post Hig Med Doswiad*.1995;49:201-20.
- 46- Gilman AG,Goodman LS,Rall WT,Murad F:The methylxanhines.The Pharmacological basis of therapeutics.Seventh edthion.1990:598-601.
- 47- Ward A,Clissold SP:Pentoksifilin:a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties,and its therapeutic efficacy.*Drugs*.1987;34:50-97.
- 48- Udassin R,Vromen A,Seror D,Haksel Y:Pentoksifilin attenuates ischemia/reperfusion injury to the small intestine in the rat.*Pediatr Surg Int*.1996;11:329-333.
- 49- Mah MP,Aeberhard EE, Gilliam MB,Sherman MP:Effect of pentoxifylline in vivo leukocyte function and clearance of group B streptococci from preterm rabbit lungs.*Critical Care Medicene*.1993;21:712-720.
- 50- Steeb GD,Wilson MA,Garrison RN:Pentoksifilin preserves small intestine microvascular blood flow during bacteremia.*Surgery*.1992;112:756-764.
- 51- Ely H. Pentoksifilin therapy in dermatology:A review of localized hyperviscosity and its effects on the skin. *Dermatol Clin*.1988;6: 585-608.
- 52- Sulkowski S, Ejsmont-Pietrow G, Musiatowicz B et al.Role of pentoksifilin in prevention and treatment of adult respiratory distress syndrome.*Pneumonol Alergol Pols*.1993: 61:574-8.
- 53- Porsche E, Stefenovich V.The influence of pentoksifilin on ATPase activity of human erythrocyte membranes.*IRCS J Med Sci*.1978:6:285.

- 54- Thiel M, Bardenheuer HJ. Drug therapy of sepsis. An indication for pentoksifilin. *Anaesthesist* .1994;43:249-56.
- 55- Eugene-Jolchine I, Milpied N. Prevention studies with pentoksifilin: New clinical Project. *J Cardiovas Pharm*. 1995;25 (Suppl 2):S143-6.
- 56- Yeo EJ, Chun YS, Park JW. New Anticancer Strategies Targeting HIF-1. *Biochem. Pharmacol* 2004; 68: 1061-1069.
- 57- Semenza GL. Expression of Hypoxia-Inducible Factor1 : Mechanisms and Consequences. *Biochem Pharmacol*. 2000;59:47-53.
- 58- Apaydın Işıl: Meme kanseri ile hipoksi ile indüklenen (HIF)-1 alfa gen polimorfizmleri ile ilişkisinin belirlenmesi. Doktora tezi, Gazi Üniv. Sağlık Bilimleri Enst. Ankara 2007, s.7-13.
- 59- Bardos JJ, Ashcroft M. Hypoxia-Inducible Factor-1 and Oncogenic Signalling. *BioEssay*. 2004;2:262-69.
- 60- Wang GL and Semenza GL. Purification and characterization of hypoxia inducible factor 1. *J Biol Chem*. 1995; 270:1230-1237.
- 61- Semenza GL. HIF-1 and Tumor progression: Pathophysiology and Therapeutics. *Trends Mol Med* 2002;8:62-67.
- 62- Bos R, Zhong H, Hanrahan CF, Mommers EC, Semenza GL, Pinedo HM. Levels of Hypoxia- Inducible Factor-1 alpha During Breast Carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2001 ;93:309-14.
- 63- Yamada N, Horikawa Y, Oda N, Lizuka K, Shihara N, Kishi S, Takeda J. Genetic Variation in the Hypoxia-Inducible -1 Gene Is Associated with Type 2 Diabet in Japanese. *J of Clinic Endocrin& Metabolism* 2005; 90: 5841-47.
- 64- Kelsey JL. Breast Cancer Epidemiology: Summary and Future Directions. *Epidemiol Rev* 1993;15:256-63.
- 65- Corbally MT, Ryan J, Fitzpatrick J, Fitzgerald RJ. Renal function following extracorporeal lithotripsy in children. *J Ped Surg* 1991;26: 539-540.

- 66- Jaeger P, Redha F, Uhlschmid Q Hauri D. Morphological changes in canine kidneys Following extra corporeal shock wave treatment. Urol Res 1988; 16:61-166.
- 67- Karlsen SJ, Berg JK: Acute changes in renal function following extracorporeal shock wave lithotripsy in patient with a solitary functioning kidney. J Urol.1991; 145:353-356.
- 68- Chaussy C, Schmeidt E, Jocham D, Brendel W, Forssmann B, Walther V. First clinical experience with excorporeally induced destruction of kidney Stones by shock waves. J Urol. 1982;127:417-420
- 69- Morgan TR, Laudone VP, Heston WDW, Zeits L, Fair WR: Free radical production by high energy shock waves comparison with ionizingirradiation. J of Urol.1988;139:186-189.
- 70- Karlsen SJ, Smevik B, Hoving T: Acute morphological changes in canina kidneys after exposure to extracorporeal shock waves. A light and electron microscopic study. Urol Res.1991;19(2):105-115.
- 71- Kohrmann KU, Back W, Benseman J, Florian J, Weber A, Kahman F, Rassweiller J, Alken P: The isolated perfused kidney of the pig: new model to evaluate shock wave-induced lesions. J Endourol.1994; 8(2):105-110.
- 72- Rigatti, Colombo R, Centemero A, Francesca F, Di Girolamo V, Montorsi F, Trabucchi E: Histological and ultrastructural evaluation of extracorporeal shock wave Mthotripsy-induced avute renal lesions: preliminary report. Eur Urol. 1989;16(3): 207-211.
- 73- Back W, Kohrmann KU, Bensemann J, Rassweiler J, Alken P: Histomorphologic and ultrastructural fin dings of shockwave-induced lesions in the isolated perfused kidney of the pig. J Endourol .1994;8(4):257-261.
- 74- Wilbert D, Bichler KH, Strohmaier WL, Flüchter SH. Glomerular and tubular damage after extracorporeal shock wave lithotripsy assesed by measurement of urinary proteins. J Urol. 1993;32(5): 426-431.

- 75- Bulkley G.B. Free Radicals and other Reactive Oxygen metabolites : Clinical Relevance and the Therapeutic Efficacy of Antioxidant Therapy. *Surgery*.1993; 113:479-483.
- 76- Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev*.1994; 74(1): 139-162.
- 77- Shur D, Brummer F, Irmer U, Schlachter M, Hulser DF: Reduced cavitation-induced cellular damage by the antioxidative effect of vitamin E. *Ultrasonics*. 1994;32(4):301-307.
- 78- Yokoyama M, Shoji F, Yanagizawa R, Kanemura M, Kitahara K, Takahasi S et al. Blood pressure changes following extracorporeal shock wave lithotripsy for urolithiasis. *J Urol*. 1992;147:553-558
- 79- Knapp PM, Kulb TB, Lingeman JE, Newman DM, Mertz JHO. Extracorporeal shock wave lithotripsy induced perirenal hematomas. *J Urol* 1988;139:700.
- 80- Lingeman JE, Woods JR, Toth PD. Blood pressure changes following extracorporeal shock wave lithotripsy and other forms of treatment for nephrolithiasis. *J Urol*. 1990;263:789-1794.
- 81- Kaude JV, Willimas CM, Millner MR, ScottNK, Finlayson B. Renal morphology and function immediate after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Am J Roentg*.1985;145:305-313.
- 82- Rubin JJ, Arger HP, Hovvard M. Pollack, Banner MP, Coleman BG et al. Kidney changes after extracorporeal shock wave lithotripsy: CT evalation. *Radiol*. 1987; 162:21-44.
- 83- Grantham JR, Millner RM, Kaude JV, Finlayson B, Hunter PT. Renal stone diseases treated with extracorporeal shock wave lithotripsy: shortterm observations in 100 patients. *Radiol* 1986;158:203-206.
- 84- Strohmaier WL, Abelius A, Billes I. Verapamil limits shock wave-induced renal tubular damage in vivo. *J of Endouro*.1994; 8:269.
- 85- Strohmaier WL, Bichler KH, Koch J, Balk N. Protective effect of verapamil on shock wave-induced renal tubular dysfunction. *J Urol*.1993;150:27.

- 86- Strohmaier W, Koch J, Balk KN, Wilbert DM. Limitation of shock wave induced renal tubular dysfunction by nifedipin. *Eur Uro.* 1994;25:99-104.
- 87- Fegan JE, Husman DA, Alexander BS, Feagin B, Preminger GM. Preservation of renal architecture after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J of Endourol.* 1991;5:273-276.
- 88- Strohmaier WL, Lahme S, Wesdenbach PM, Bichler KH. Reduction of high-energy shock wave-induced renal tubular injury by selenium. *Urol Res.* 1999;27:382.
- 89- Sarıca K, Koşar T, Yaman Ö, Bedük Y. Evaluation of ischemia after ESWL; detection of free oxygen radical scavenger enzymes in renal parenchyma subjected to high energy shock waves . *Urol Int.* 1996;57(4):221-225.
- 90- Knapp R, Judmaier W, Frauscher F, Birbamer G. Increase in vascular resistance after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Lancet.* 1994; 343: 736.
- 91- Karalezli Q, Göğüs O, Bedük Y, Köküslü C, Sarıca K, Kutsal O. Histopathologic effect of extracorporeal shock wave lithotripsy on rabbit kidney. *Urol Res.* 1993;21:67-70.
- 92- Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science.* 1998;281:1322-6.
- 93- Cory S, Huang DC, Adams JM. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis. *Oncogene.* 2003;22:8590-607.
- 94- Fei P, Wang W, Kim SH, Wang S, Burns TF, Sax JK, et al. Bnip3L is induced by p53 under hypoxia, and its knockdown promotes tumor growth. *Cancer Cell.* 2004;6:597-609.
- 95- Lin SL, Chen YM, Chien CT, Chiang WC, Tsai CC, Tsai TJ. Pentoksifilin attenuated the renal disease progression in rats with remnant kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(12):2916-2929.

- 96- Tsai TJ, Lin RH, Chang CC, Chen YM, Chen CF, Ko FN et al. Vasodilator agents modulate rat glomerular mesangial cell growth and collagen synthesis. *Nephron*. 1995;70(1):91-99.