

T.C
Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kütüphanesi

BÖBREK TAŞLI HASTALARDA ESWL' NİN OKSİDATİF STRESE ETKİSİ

Üroloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi
Dr. Ahmet Hacıislamoğlu

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Erdal Yılmaz

Kırıkkale 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tüm sorunların rahatça konuşabileceğini her şartta ve her zaman bana hissettiren, bilgi, beceri ve tecrübesinden faydalanmamı sağlayan, bundan sonraki hayatımda da her zaman yanımda olacağını bildiğim ve umduğum tez hocam, abim, Sayın Prof. Dr. Erdal Yılmaz hocama teşekkür eder minnetlerimi sunarım.

Uzun ve her günün farklı bir hikayeye tanık olduğu uzmanlık eğitimim süresince tıbbi ya da hayata dair tüm birikimlerini bana aktaran, bilgisine, becerisine, zekasına hayran olduğum ve her zaman önünde saygıyla duracağımı bildiğim, bu süreçte bana aktardığı her şeyi tekrar tekrar hatırlamakla kıvanç duyacağım Sayın Prof. Dr. Ertan Batislam hocama sonsuz teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanış, çalışma aşaması ve yazılımında her türlü desteği bana sunan tüm olanaklardan yararlanmamı sağlayan Sayın Prof. Dr. Üçler Kısa hocama teşekkür ederim.

Kısa süre de olsa çalışma fırsatı bulabildiğim bilgisi ve kişiliği ile bana örnek olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Devrim Tuğlu' ya teşekkür ederim.

Tezin çalışma ve yazılım aşamasında her zaman yanımda olan, tıp fakültesinden arkadaşım, dostum Uzm. Dr. Özlem Yılmaz' a teşekkür ederim.

Asistanlık sürem boyunca beraber çalıştığım Ercan Yuvaç' a, Serhan Alpcan' a, Nart Görgü' ye, Timuçin Şipal' e, Koray Kırdag' a ve özellikle Fatih Bal' a teşekkür ederim.

Bu tezi hazırlamam da yardımını esirgemeyen Uzm. Dr. Tayfun Şahiner, Uzm. Dr. M. Mustafa Emirdoğan ve Elif Yazıcılar' a teşekkür ederim.

Tıp fakültesine başladığımdan beri hep yanımda olan, maddi manevi desteklerini asla esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
2. GENEL BİLGİLER	11
3. MATERYAL VE METOD	45
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	55
7. KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR

ATP	Adenozin Trifosfat
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAPE	Kafeik Asit Feniletil Ester
CAT	Katalaz
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DÜSG	Direkt Üriner Sistem Grafisi
ESWL	Extracorporeal Shock Wave Lithotripsi
GAG	Glikozaminoglikan
G6PDH	Glukoz 6 Fosfat Dehidrojenaz
GC	Guanilat Siklaz
GFR	Glomerular Filtrasyon Hızı
GR	Glutasyon Redüktaz
GSH	İndirgenmiş Glutasyon
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
GSSG	Oksitlenmiş Glutasyon
GST	Glutasyon -S- Transferaz
HNO ₃	Nitrik Asit
HOCl	Hipoklorik Asit
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksid
HO·	Hidroksil Radikali
İV	İntravenöz
IVP	Intravenöz Pyelografi
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
Kf	Formation Product
Ksp	Solubility Product
LOOH	Lipid Hidroperoksit
LPX	Lipid Peroksid
MDA	Malondialdehid
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit

MÖ	Milattan Önce
NAD	Nikotinamid Dinükleotid
NADH	Redükte Nikotinamid Dinükleotid
NADP	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NADPH	Redükte Nikotinamid Dinükleotid Fosfat
NAG	N-asetilbetaglukozaminidaz
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksid Sentaz
NSAİD	Non Steroid Antiinflatuar İlaç
O ₂	Oksijen
O ₂ -	Süperoksid Radikali
O ₂ ↑↓	Singlet Oksijen
O ₃	Ozon
ONOO-	Peroksinitrit
PML	Polimorfnüveli lökosit
PNL	Perkütan Nefrolitotomi
PTH	Parathormon
RNA	Ribonükleik Asit
RNS	Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RO·	Alkoksil Radikalleri
ROO·	Peroksil Radikalleri
RTA	Renal Tubular Asidoz
SOD	Süperoksid Dismutaz
TAS	Total Antioksidan Seviye
TİT	Tam İdrar Tetkiki
TOS	Total Oksidan Seviye
T-Prx	Total Peroksid
t-SH	Total Sülfidril
UR	Üreterorenoskopi
USG	Ultrasonografi
XDH	Ksantin Dehidrogenaz
XOD	Ksantin Oksidaz

ÖZET

Giriş ve Amaç: Böbreklerde, vücut dışından şok dalgaları ile taş kırma (ESWL) sonrasında birçok hasar oluşabilmekte ve bu hasarların bir kısmının oksidatif strese bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir. Bu çalışmada taş hastalarında böbreğe ESWL uygulanmasının, oksidatif stres parametrelerine olan etkisini kan ve özellikle idrar sonuçları ile değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Eylül 2010 - Ocak 2010 tarihleri arasında böbrek taşı hastalığı tanısı ile Üroloji Polikliniği'mizce izlenen, uluslararası kılavuzlara göre ESWL tedavisi planlanan ve gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden 20 hasta, hasta grubu olarak, herhangi bir ek hastalığı olmayan 20 kişi de kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Hastalardan ESWL'den önce ve ESWL'den sonra kanda, spot idrarda ve 24 saatlik idrarda Nitrik Oksit (NO), Total Antioksidan Seviye (TAS), Total Oksidan Seviye (TOS), Malindialdehid (MDA) ve Total Sülfidril (t-SH) ölçümleri, kontrol grubunda da kanda, spot idrarda ve 24 saatlik idrarda NO, TAS, TOS, MDA ve t-SH ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya hasta grubunda 13' ü erkek 7' si kadın 20 hasta, kontrol grubunda 14' ü erkek 6' sı kadın 20 kişi katıldı. Hasta grubu yaş ortalaması 34.3, kontrol grubu yaş ortalaması 37.4 idi. Çalışmada oksidatif stresi değerlendirmek amacıyla NO, MDA, TSH, TOS ve TAS çalışıldı. Çalışmada hasta grubu ESWL öncesi ile kontrol grubu spot idrar, 24 saatlik idrar ve kan değerleri, hasta grubu ESWL sonrası ve kontrol grubu spot idrar, 24 saatlik idrar ve kan değerleri, ESWL öncesi ve ESWL sonrası spot idrar, 24 saatlik idrar ve kan değerleri birbirlerine göre değerlendirildi. Kan MDA sonuçları kontrol grubunda $1735,56 \pm 388,08$, ESWL sonrası grupta $4794,87 \pm 1072,16$ olarak belirlendi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) idi. Spot idrar TAS düzeyleri ESWL öncesi grupta $0,03 \pm 0,008$, ESWL sonrası grupta $0,07 \pm 0,01$ olarak belirlendi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) idi. 24 saatlik idrar t-SH düzeyleri ESWL öncesi grupta $0,81 \pm 0,18$, ESWL sonrası grupta ise $1,51 \pm 0,33$ olarak belirlendi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) idi.

Sonuç: Çalışmaya alınan hastalarda ESWL uygulaması sonrasında kanda MDA düzeyi yüksekliği ile oksidatif strese neden olabileceğini gösterdik. Ancak çalışmanın asıl amacı olan idrarda oksidatif stresi gösteremedik. Bunun olası nedenleri spot idrar ve 24 saatlik idrarda daha farklı oksidatif parametrelerin çalışılması gerekliliği ve daha spesifik hasta grubunun seçilmesi olabilir.

PATIENS WITH KIDNEY STONE ESWL OF THE EFFECT OF OXIDATIVE STRESS

SUMMARY

Introduction and Objective: extracorporeal shock wave lithotripsy may be harmful to the kidneys and it is thought that same part of damages to the kidneys may be caused via oxidative stress. We aimed to search the effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on oxidative parameters in blood and urine with this study.

Material and Methods: 20 volunteer patients coming our out patients clinic between september 2010 and january 2010 whose ESWL treatment were planned according to universal guidelines and 20 healthy person as control group were included the study, nitric oxide (NO), total antioxidant level (TAL), total oxidant level (TOL) malindialdehyde (MDA) and total suphydril (t-SH) level measurements were performed in patients group before and after ESWL in blood, spot and 24 hour urine sample. NO, TAS, TOS, MDA and t-SH levels were also measured at blood, spot and 24 hours urine in control group.

Results: 13 male 7 female in patients group 14 male 6 female in control group were included into study. Mean age was 34.3 in patient group 37.4 in control. NO, MDA, TSH, TOS and TAS levels were measured to evaluate oxidative stress. Measured levels were compared in patient group before and after ESWL and control group. Blood MDA levels was 1735.56 ± 388.08 in control group and 479.87 ± 1072.16 in post ESWL group. This was statistically significant ($p < 0.05$). TAS level was 0.03 ± 0.008 in pre ESWL group and 0.07 ± 0.01 in post ESWL group. This result was statistically significant ($p < 0.05$). t-SH levels were measured as 0.81 ± 0.18 in pre ESWL and 1.51 ± 0.33 in post ESWL group. Differences were statistically significant.

Conclusion: we showed that ESWL causes oxidative stress in patients via MDA level increase in blood. Whereas oxidative stress in urine that was main purpose could not demonstrated in our study. Different oxidative stress parameters in spot and 24 hours urine and selection of specific patient population are needed.

Key words: ESWL, renal urolithiasis, oxidative stress

1. Giriş ve Amaç

Üriner sistem taş hastalığı(ÜSTH) M.Ö 4800 yıllarından beri bilinen bir hastalık olup böbrek fonksiyon bozukluğuna ve kalıcı hasara neden olabilir.(1) Üriner enfeksiyonlar ve prostat hastalıklarından sonra üriner sistemi etkileyen üçüncü sıradaki patolojidir.

Günümüzde ÜSTH görülme oranı % 12 dir. Ülkemizde de oldukça sık olarak görülmektedir. Bu oran yapılan çalışmalarda % 14 olarak gösterilmiştir. Bu sıklıkta görülmesine rağmen bu hastalıkta yapılan çalışmalar hala sınırlıdır.(2, 3)

Taş hastalığı tekrarlama olasılığı yüksek bir hastalıktır. Taşı olan hastaların % 67sinde 1.5 ile 8 yıl içerisinde nüks görülür. Nefrolitiazisli hastalarda rekürrens oranı ilk taş oluşumundan itibaren 5 yıl içerisinde %50' den yükek olarak belirtilmiştir.

Gelişen teknoloji, artan cerrahi deneyime bağlı olarak taş hastalığı tedavileri de günümüzde oldukça gelişmiştir. Medikal tedavi, ESWL, Perkutan Nefrolitotomi (PNL), Üreterenoskopi, açık ve laparoskopik cerrahi günümüzde taş hastalıklarında kullanılan tedavilerdir (4, 5).

ESWL, dornier medikal firması tarafından 1980 yılında ilk kez insanda uygulandı. Dornier HM3 litotriptörün üretimi ve dağıtımı 1983 yılında başladı. 1984 yılında FDA onayı aldı. Bugün yaklaşık 3000 farklı litotriptör ile yılda yaklaşık 1 milyon insan ESWL ile tedavi edilmektedir (6).

ESWL'nin ÜSTH' da yoğun olarak kullanılmasıyla beraber, böbrek fonksiyonları üzerine etkisi de sorgulanmaya başlandı. Bu etkide oksidatif stresin yüksek oranda rol oynadığına dair veriler elde edilmiştir (7, 8, 9, 10, 11).

Biz bu çalışmada taş hastalarında böbreğe ESWL uygulanmasının oksidatif stres üzerindeki etkisinin kan ve özellikle idrar parametreleri ile değerlendirilmesi amaçladık.

2. Genel Bilgiler

2.1. Taş Hastalığı

2.1.1. Taş hastalığı epidemiyolojisi

ÜSTH çok eski zamanlardan beri bilinen bir hastalıktır. M.Ö 4800'lü yıllara ait mısırdaki bulunan mumyalarda, M.Ö 1500'lü yıllara ait kuzey amerikada bulunan kalıntılarda taş hastalıklarının izine rastlanmıştır.(1, 2)

ÜSTH; genel olarak üriner sistemin herhangi bir yerindeki taş varlığını ifade eder. Sınıflaması da buna göre yapılmaktadır.

Nefrokalsinozis; renal parankim içinde kalsiyum varlığını ifade ederken, Nefrolitiazis; renal pelvis içindeki taşları ifade etmek için kullanılır. Üreter taşı; üreterin herhangi bir yerinde bulunan taş, Mesane taşı; mesane içinde bulunan taşları, Üretral taş; üretrada bulunan taşları tanımlamak için kullanılır.

2.1.2. Taş hastalığı oluşumundaki etkenler

ÜSTH'nin Türkiye'nin de içinde bulunduğu Doğu avrupa, Ortadoğu, Hindistan ve Güneydoğu Asya'da endemiktir.

Taş oluşumunu etkileyen intrinsek (genetik bozukluklar, yaş ve cins) ve ekstrinsek (Yüksek sıcaklık ve nem oranı olan iklim özellikleri, aşırı tuz, protein ve hayvansal yağ tüketimi içeren diyet alışkanlıkları, bazı mesleki özellikler) faktörler belirtilmiştir. Genetik geçişten bahsedilmektedir.(özellikle sistin) Erkek / Kadın oranı 2-3/1 olup, daha çok orta yaşlarda görülmektedir (12, 13, 14, 15, 16, 17).

İdrar süpersaturasyonunun azaltılması için sıvı alımı yeterli miktarda olmalıdır. Günlük idrar miktarı sürekli olarak 1 lt'nin altında olan erişkinlerde taş oluşma riski fazla iken, 2-2.5 lt olanlarda risk daha azdır.

Sert suyun taş riskini arttırdığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır, ancak suyun içeriğinden çok tüketilen su miktarının önemli olduğu bilinmektedir (18).

Hayvansal kaynaklı proteinlerden zengin beslenenlerde hiperürikozüri, okzalatin aşırı sentezine bağlı olarak hiperoksalüri ve sitratın artmış tübüler geri emilimine bağlı olarak da

hipositratri meydana gelmektedir. Bu değişiklikler kalsiyum oksalat ve/veya ürik asit taşlarının oluşma riskini artırır (18, 19, 20, 21).

2.1.3. Üriner Taşların Oluşum Mekanizmaları

Taşların oluşumunda birçok teori ve görüş bulunmaktadır. Bunların hiçbirisi tek başına bütün taşların oluşumunu açıklamak için yeterli değildir.

2.1.3.1. Süpersatürasyon Kristalizasyon Teorisi

Bu teoriye göre; taş oluşumunun merkezindeki olay süpersatürasyondur. Belirli bir pH ve sıcaklıktaki suya kristalize olabilen bir element konulduğunda, eriyik hale gelir. Bu elementin miktarı artırılınca belirli bir seviyeden sonra artık eriyik halinde kalamaz ve madde kristalize olmaya başlar.

Vücut sıcaklığının 37°C olup değişmemesine karşın, idrar pH değişiklikleri sık görülür. Mesela kalsiyum, oksalat gibi maddelerin 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" (K_{sp}) denir (22). İdrar, suya nazaran daha fazla maddeyi süpersatüre halinde tutabilme özelliğine sahiptir (23).

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 neden olur. 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 sitravit taşlarının oluşmasına neden olur (24).

2.1.3.2. İnhibitör 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 düşündürmektedir. Bu inhibitörler organik ve inorganik olabilir.

Fosfatlar, pirofosfatlar, ortofosfatlar, magnezyum ve çinko, inorganik inhibitör maddelerdir.

Düşük moleküllü peptidler, yüksek moleküllü polipeptidler, matriks substans A maddesi, sülfhidril bağı içeren uromukoidler, alanin, sitrat, nefrokalsin, Tamm-Horsfall likoprotein, glukozaminoglikanlar, üre ise, organik inhibitör maddelerdir (25).

Bunlar bioelektrik etkileri yoluyla kristallerin birbiri ile etkileşmesini engeller. Glikozaminoglikanlar aynı zamanda kristallerin yüzeyine bağlanarak da etki gösterirler (26, 27, 28).

2.1.3.3. Organik Matriks Teorisi

Matriks; idrardaki proteinlerin bir ürünü olup, protein heksan ve heksaminleri içerir. Bu floküllelerin içerisine girip çöken idrar kristalloidleri birikerek taş oluşturabilirler.

Taş yapan hastaların idrarında bulunan bir takım proteinler bir nüve oluşturur ve bunun üstüne çöken kristaller taşı meydana getirir. Randall, renal papillaların subepitelyal bölgesinde bulunan kalsifiye plakların taş oluşumuna bir nüve meydana getirdiğini göstermiştir (29, 30).

2.1.3.4. Nükleasyon Teorisi

Nükleasyon doymuşluğu takip eden evredir. Doymuşluk sınırı aşıldınca 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.

2.1.3.5. Kombine Teoriler

Süpersaturasyon, kristalizasyon, inhibitör madde yokluğu ve matriksin etkisi hep beraber değerlendirir. Böbrek kristalize olabilecek maddeleri uygun ph da ekste ederse taş oluşumuna neden olur.

2.1.4. Taş hastalığında etyoloji

Üriner sistem taşlarının %35'i kalsiyum oksalat taşlarıdır. %30-35 mikst kalsiyum oksalat ve fosfat, %15-20 magnezyum amonyum fosfat, %5-10 ürik asit taşlarına rastlanır. Pür kalsiyum fosfat %5, sistin taşları ise %2 oranında görülür. (1)

2.1.4.1. Kalsiyum metabolizması ve taşları

Kalsiyum, diyet ile 600–1200 mg/gün alınır, bunun % 30-45'i barsaktan emilir, ancak 100–200 mg'ı lümeneye geri sekrete edilir. Barsak lümenindeki fosfat, sitrat, sulfat, oksalat ve yağ asitleri kalsiyum ile kompleks oluşturup emilimini azaltırlar. 1,25-dihidroksi vit. D3 (kalsitriol) ise barsaktan emilimi stimüle eden en etkin maddedir. Parathormon (PTH) serumda iyonize kalsiyumun azalması ile salgınır ve kalsiyumun kemikten serbestleşmesi ile renal tubuler reabsorbsiyonunu uyarır. Günde yaklaşık 50 gr filtrata geçer ancak ihtiyaca göre önemli bir kısmı emilir. İdrara atılan kısım yaklaşık 250 mg.dır (31).

Hiperkalsiüri nedenleri:

a. Absorbtif hiperkalsiüri; en yaygın form. Kalsiyum oksalat taşlarının %50-60'ının nedenidir. Sorun, barsaklardan fazla miktarda kalsiyum emilimi olmasıdır. Dolayısıyla böbreklerden kalsiyum atılımı artar ve hiperkalsiüri olur. Artmış kalsiyuma cevaben genelde paratiroid hormon (PTH) seviyesi azalır (32).

b. Resorptif (primer hiperparatiroidizm): Taş hastalarının %4'ünü oluşturur. Poliklinikte hiperkalseminin en sık nedeni hiperparatiroidizm iken klinikte malignensilerdir. PTH hem kemik dokudan kalsiyum rezorpsiyonunu uyarır hem de böbrekte kalsitriol sentezini artırarak kalsiyumun barsak emilimini artırır. Dolayısıyla hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve bunların yanı sıra hipofosfatemik ve hiperfosfatüri oluşur. Yoğun idrar kalsiyum ve fosfat atılımına bağlı multiple taş ve nefrokalsinoz gelişebilir (31).

c. Renal hiperkalsiüri (sekonder hiperparatiroidizm): Taş hastalarının yaklaşık %10'unu oluşturur. Kalsiyumun tubuler absorpsiyonu bozulmuştur. Sonuçta kalsiyum kaybı olur ve PTH stimülasyonuna bağlı renal kalsitriol sentezi artırarak kalsiyumun hem barsak emilimi hem de kemikten mobilizasyonu artmış olur. Böylece olay daha fazla renal kalsiyum atılımı ile devam eder (1, 33).

d. Diğer hiperkalsiüri nedenleri; sarkoidoz ve diğer granülomatöz hastalıklar, addison, renal tubuler asidoz, Paget hastalığı, vitamin D intoksikasyonu, glukokortikoid fazla alımı, sütalkali sendromu, Albright tubuler asidoz, çeşitli paraneoplastik sendromlar, uyarılmış hipofosfatemik durumlar, multipl myelom, lenfoma, özellikle kemiğe metastaz yapmış tm'ler, tirotoksikoz ve uzamış immobilizasyon ile görülen hiperkalsiüri (1, 33).

e. İdiyopatik hiperkalsiüri; Belli bir etyolojik faktörün ortaya konmamıştır. Ancak normal serum kalsiyum düzeyine rağmen hiperkalsiüri saptanır (34, 35).

2.1.4.2. Oksalat metabolizması ve taşları

Taşların %70-80'i kalsiyum-oksalat yapısındadır. Diyetle 80–2000 mg alınır, önemli bir kısmı barsakta ya değişmeden ya da bakterilerce yıkılarak atılır, yaklaşık %3'ü absorbe olur. Normalde idrarda 40 mg/gün atılır. Hiperoksalüri hem kalsiyum oksalat kristalizasyonunu indükler hem de papiller hasarına da neden olabilir.

a. Primer hiperoksalüri: Otozomal resesiftir. Endojen oksalat kaynağı olan glioksalat metabolizmasındaki bozukluktan dolayı artmış oksalat üretimi ve hiperoksalüri görülür. Genelde KBY ile sonuçlanır (36, 37).

b. İdiyopatik hiperoksalüri: Herhangi bir barsak hastalığı olmaksızın artmış intestinal absorpsiyon (38).

c. Enterik hiperoksalüri: Hiperoksalürinin en yaygın nedenidir. Diyetle alınan oksalat değişik barsak patolojileri (Crohn, ülseratif kolit, intestinal yağ emilim bozukluğu) nedeniyle bağlanamaması ve serbest halde emilmesi sonucunda oluşur (39, 40).

2.1.4.3. Ürik asit metabolizması ve taşları

Bütün taşların %5-10'unu ürik asit taşları oluşturur. Hiperürikozürlü hastalarda kalsiyum oksalat taş riski artar. Ürik asit purinden oluştuğu için hiperürikozürinin en yaygın nedeni aşırı purin içeren diyetler (kırmızı et, balık ve kümes hayvanları).

Ürik asit taşlarının oluşması için gerekli şartlar;

a. Hiperürikozüri

b. Asit idrar (<5.5 pH)

c. Düşük idrar volümü

d. Hiperürisemi (1, 33).

2.1.4.4. Hipositratri

Hipositratüri kalsiyum-oksalat taşlarının en önemli düzeltilebilir nedenidir. Hipositratürinin en önemli etyolojik nedeni asidozdur. Sitratin primer etki mekanizması;

kalsiyum ile kompleks yapması (çok kolay çözünebilen) ve kalsiyum-oksalat ve kalsiyum-fosfatın kristalleşip agregasyonuna engel olmasıdır. Alkaloz, alkali diyet, vit D, büyüme hormonu ve PTH idrarda sitrat düzeyini artırır (41).

2.1.4.5. Hipomagnesüri

Magnezyum önemli bir inorganik inhibitör. Hipomagnesürinin en önemli nedeni inflamatur barsak hastalıklarıdır. Magnezyum-sitrat en uygun tedavi aracıdır (42).

2.1.4.6. Enfeksiyon (Struvite – triple fosfat) taşları

Struvite taşları, magnezyum amonyum fosfat ve karbonat apatit'den oluşur. Bütün taşların %10-15'ini oluşturur. Genellikle üreaz sentezleyen bir mikroorganizma nedeniyle (en sık preteus) idrardaki ürenin parçalanması ve baz ortamın oluşması nedeniyle idrar pH'sının 7.2 değerini geçmesi ile meydana gelmektedir. (1, 33).

2.1.4.7. Sistin metabolizması ve taşları

Bütün taşların %1-4'ü sistin taşlarıdır. Bu taşların yarısı mikst yapıdadır. Sistinürinin nedeni otozomal resesif geçiş gösteren metabolik bir bozukluktur. Sistinin bağırsak ve böbrekte transmembran taşınmasında bozukluk vardır. Bu hastalıkta lizin, arginin ve ornitin de fazla atılmakta ancak sistinin relatif solubulitesi daha az olduğundan bu madde taş nedeni olmaktadır. Tanıda çocukluk çağında taş öyküsü, sık tekrarlayan taş öyküsü, ailede taş öyküsü, kristalüri saptanması ve nitroprussid testi yararlıdır. (1, 33)

2.1.4.8. Kalsiyum fosfat taşları

Genellikle çok aktif taş hastalığında görülür. Hemen daima renal tübüler asidifikasyon defektinde gözlenir. Çoğunlukla oksalat taşları ile birlikte, nadiren pür kalsiyum fosfat taşı da gözlenir.

2.1.4.9. Ksantin metabolizması ve taşları

Ksantin oksidaz enziminin konjenital eksikliğine bağlıdır, ksantinden ürik asit oluşamaz ve ksantin birikir. Allopurinol de iatrojenik olarak ksantüriye neden olabilir. Tedavide sıvı artırılır, alkalizasyon, allopurinol ve purinden fakir diyet önerilir (1).

2.1.4.10. Diğer taş tipleri

Doğumsal bir enzim defektine bağlı olarak dihidroksiadenin, triamteren alımına bağlı olarak triamteren, silica içeren antasitlere bağlı olarak silica, AIDS'li indinavir kullanan hastalarda indinavir ve sosyoekonomik faktörlere bağlı olarak amonyum ürik asit taşları oluşabilmektedir (1).

2.1.5 Üriner Sistem Taş Hastalığı Olan Hastaya Yaklaşım

ÜSTH olan hasta, idrar akımında obstrüksiyona neden olan bir taş nedeniyle başvurmuşsa öncelikle obstrüksiyonun ortadan kaldırılması gerekir. Etiyoloji ve tedaviye yönelik araştırmalarda öncelikle serum analizi, idrar tetkiki ve radyolojik inceleme yapılmalı, gerektiği durumlarda ileri tetkiklerle incelenmelidir.

2.1.5.1. İdrar analizi

ÜSTH olan hastalarda idrarda makroskopik ya da mikroskopik hematüri görülebilir. İdrar dansitesi, pH önemli bilgiler verebilir. İdrar sedimentinin mikroskopik incelenmesi, taşın yapısı hakkında önemli ipuçları verir. Taş ve enfeksiyon birlikteliği açısından, tam idrar tahlili ve idrar kültürü mutlaka yapılmalıdır.

2.1.5.2. Serum analizi

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kan üre azotu ve kreatinin düzeylerine bakılmalı; Elektrolitler, (sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg)), ürik asit (ÜA) ve kan gazları incelenmelidir.

2.1.5.3. Metabolik değerlendirme

İlk defa ÜSTH tespit edilen hastada takip eden 10-20 yıl içinde rekürrens taş olasılığı %25-75'dir. Hastaların % 50'sinde 10 yıl içerisinde rekürrens görülmektedir (43). Bu nedenle metabolik değerlendirme seçilmiş hastalarda önem arz etmektedir. Metabolik değerlendirmede ilk basamak, temel serum analizlerinin ardından, taş analizidir. Bilateral taş hastaları, tekrarlayan taş hastaları, aile hikayesi olanlar, tüm çocuklar, tek böbrekliler, kemik veya GİS hastalığı olanlarda metabolik değerlendirme mutlaka yapılmalıdır (44).

2.1.5.4. Radyolojik inceleme

ÜST'nin tespiti için direkt üriner sistem grafisi (DÜSG), intravenöz pyelografi

(İVP), ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) gibi radyolojik tetkikler kullanılır. Bazı durumlarda antegrad ve retrograd yolla pyelografi gerekebilir.

2.1.5.5. DÜSG

DÜSG’de özellikle böbreğin büyüklüğü, pozisyonu, konturları, üreter trasesi, varsa opasiteler dikkatle incelenmelidir. Üriner sistem taşlarının %90’ı radyoopak, %10’u ise radyolüsenttir. Saf ürik asit ve sistin taşları radyolüsent olup DÜSG’de saptanamazlar. Büyük taşlar direkt ürinersistem grafisi ile görülebilenken, küçük taşlar barsak gazı veya kolon içerisindeki materyal nedeniyle görülemeyebilir. Genellikle 2-3 mm. çapındaki opak bir taşın DÜSG’de görülebileceği kabul edilmektedir (45).

2.1.5.6. İVP

İVP, üriner sistemin değerlendirilmesinde kontrast madde verilerek çekilen filmidir. Taşın lokalizasyonu, böbreğin fonksiyonu, taşın büyüklüğü ve obstrüksiyonun şekli ve derecesi hakkında bilgi verir.

2.1.5.7. USG

Üriner sistem taşları USG’de taşa ait ekojenite ve beraberinde akustik gölgelenme şeklinde izlenir. Bu şekilde böbrek taşlarının diğer patolojilerden ayrımı sağlanır. Eğer böbrekler net olarak görülüyorsa, çapları 0.5 mm olan taşlar bile sonografik olarak tespit edilebilir. USG renal sistemde obstrüksiyonunun gösterilmesinde önemlidir. USG toplayıcı sistem içindeki renal taşın dağılımını ve büyüklüğünü göstermede sensitiftir ancak üreteral dilatasyon yoksa üreteral taşın tanınmasında yetersizdir. Özellikle invazif olmaması ve maliyeti düşük bir yöntem olması nedeniye ürolojik pratikte oldukça sık kullanılır. Ancak uygulayıcıya bağlı olması dezavantajdır.

2.1.5.8. Retrograd Pyelografi (RGP)

İVP’nin yetersiz veya kontrendike olduğu bazı durumlarda veya diğer görüntüleme yöntemlerinin mevcut olmadığı veya uygun olmadığı durumlarda gerekli olabilir (46).

2.1.5.9. Anterograd Pyelografi (AGP)

İVP’nin veya RGP’nin yetersiz veya kontrendike olduğu bazı durumlarda veya hazırda nefrostomi tüpü varken üst üriner sistemin görüntülenmesi gerektiğinde yapılır (46).

2.1.5.10. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Prekontrast ve postkontrast BT, ÜSTH'nın diğer sebeplerden ayırıcı tanısında kullanılan en güvenilir görüntüleme yöntemidir. Hafif hidronefroz bile NKBT ile tanınmaktadır. Üreter taşlarının değerlendirilmesinde İVP'den bile daha sensitiftir (47). Taşın boyutunun saptanmasında radyografi daha üstündür. Üreteral taşlar için helikal BT'nin sensitivitesi %97, spesitivitesi %96 ve genel doğruluk oranı % 97 olarak bildirilmektedir (48). NKBT'nin en önemli sınırlayıcı nedeni böbreğin fonksiyonu hakkında yeterli bilgi vermemesi ve obstrüksiyon derecesinin ortaya konulamamasıdır.

2.1.5.11. Doppler USG

Doppler USG ile üreterik orifisten mesaneye olan idrar akımının periyodik jetini göstererek üreterik peristaltizm değerlendirilebilir. Hem böbrek hem de üreter alt uç taşlarında kanlanmanın izlenebilmesi mümkündür.

2.1.5.12. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

İyonizan radyasyon ve iyonizan kontrast madde verilmediğinden gebelerde, çocuklarda ve adolesanlarda diğer yöntemlere alternatif olarak kullanılabilir. T2 ağırlıklı MR görüntüleri ile üreteral obstrüksiyon ve taş tanısı koyulabilmektedir. MR ürografi obstrüktif üropati tanısında önemli bir tetkiktir.

2.1.6. Tedavi

ÜST tedavisi genel önlemler, spesifik tedavi ve cerrahi tedavi olmak üzere üç ana başlık altında toplanabilir.

2.1.6.1. Genel önlemler

Sıvı alımını artırarak, günlük idrar miktarının fazlaştırılması, taş oluşumunun önlenmesinde en önemli basamaktır. İdrar volümünün günde 2 litreden fazla olması hedeflenmelidir. Meyve sularından limon suyu en önemlisidir. Ayrıca diyetle aşırı sodyum ve hayvansal protein alımının sınırlandırılması, idrar yolu enfeksiyonu'nun uygun antibiotiklerle tedavi edilmesi önemli profilaktik tedavi uygulamalarını oluşturmaktadır (49).

2.1.6.2. Spesifik tedavi

Tiyazid: Hiperkalsiüri ideal kullanım yeridir. Absorptif hiperkalsiüride de kullanılır. Kemik hastalığı olan ve büyüme çağında ilk başvuru olan ajandır. Tiyazid diüretikleri, distal

tübüllerden kalsiyum geri emilimini arttırarak, idrarla kalsiyum atılımını azaltır. Tiazid ile beraber 40 meq/gün potasyum sitrat da verilebilir.

Allopurinol: Ürik asit taşlarının tedavisinde proteinden fakir diyet, idrar alkalizasyonu ve ürik asit atılımını azaltmak için allopurinol kullanılabilir. Ksantin oksidazı inhibe eder. Maksimum 300 mg/gün dozunda verilir.

Potasyum Sitrat: Primer hipositratri ve metabolik asidoza sekonder hipositratri de kullanılır. Hiperkalsiürik ve hiperürikozürik hastalarda 30-60 mEq/gün dozunda kullanılır.

Kalsiyum: Enterik hiperoksalüride kullanılır.

Alfa-Merkaptopropioglisin: Sistiüride 1-2 gr/gün kullanılır.

Asetohidroksamik Asit: Enfeksiyon taşlarında kullanılabilir.

2.1.6.3. Cerrahi tedavi:

Üriner sistemde obstrüksiyona neden olan taşların cerrahi gerekir. Böbrek taşı olan hastalarda taşın lokalizasyonu, sayısı, üriner sistemin anatomik yapısı, hastanın komorbiditesi, yaşı ve aktivite durumu tedavinin planlanmasını etkiler. Tedavi şöyle sıralanabilir:

1. Açık cerrahi
2. Endoürolojik yöntemler
3. Perkütan yöntem
4. ESWL

2.1.6.4. Açık Cerrahi Tedavi

Klasik cerrahi yöntemlerin tedavideki yerlerinin giderek azalmasına rağmen halen uygulanmaktadır. ESWL, endoürolojik yöntemler, perkutan girişim tekniklerinin gelişmesi ile açık cerrahi tedavi yöntemlerini kısıtlanmıştır. Buna rağmen açık cerrahi tedavi, diğer tedavi yöntemlerinin kontrendike ya da tedaviye uygun olmadığı düşünülen durumlarda halen kullanılmaktadır.

2.1.6.5. Endoürolojik Yöntemler

Fiberoptik teknolojisindeki gelişmeler sayesinde böbrek ve üreter taşları retrograt ya da antegrat olarak bulunup çeşitli litotriptörler kullanılarak (pnömatik, laser, ultrasonik, vb.) ya da çeşitli tutucular ve kateterler ile kırılmadan alınarak tedavi edilebilmektedir.

Üreterorenoskopi (URS) üreter taşlarının tedavisinde günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha çok üreter alt uç taşları bu yöntemle tedavi edilir. Flexible URS ile de üreter üst uç taşları ve böbrek taşları da tedavi edilebilir.

2.1.6.6. Perkütan Yöntemle Tedavi

Perkütan Nefrolitotomi (PNL) son yıllarda ürologlar tarafından özellikle ESWL ve flexible URS uygulanamayacak kadar büyük böbrek taşları bulunan tüm hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Perkütan taş cerrahisinin çağdaş endikasyonları genellikle mutlak değil rölatifdir ve şu şekilde sıralanabilir:

- ESWL yapılamayacak vücut yapısındaki hastalar
- Büyük kalsiyum oksalat monohidrat ve sistin taşları
- Üreteropelvik darlıkla beraber taş hastalığı
- Üst üriner sistemde yabancı cisim ile birlikte taş hastalığı
- Çok büyük ve kompleks böbrek taşları
- İfundibular stenozis ve kaliks taşları
- Kalisiyel divertikül taşları

Günümüzde PNL'nin tek mutlak kontrendikasyonu ise düzeltilemeyen kanama diyatezidir.

2.1.7. ESWL

2.1.7.1. Tarihçe ve Genel Bilgiler

Ekstrakorporeal Şok Dalga Litotripsi, beden dışında oluşturulan yüksek enerjili şok dalgalarının bir reflektör sistem aracılığı ile beden içindeki taşla yönlendirilmesiyle taşın parçalanmasıdır. ÜSTH'nın tedavisinde çığır açmıştır. Alman uçak şirketi olan Dornier, süpersonik uçakları izlerken çalışmaların devamında beden dışı şok dalgalarıyla taş kırma (ESWL) yöntemi geliştirildi (50).

Almanya'da ilk çalışmalar 1974 yılında başlayıp 1980 yılına kadar sürmüş, 1980 yılında Dornier firması tarafından Human-1 (HM-1) cihazı üretilmiş ve 20 şubat 1980 yılında dünyada ilk defa bir hastanın taşı kırılarak tedavi edilmiştir. HM-1 cihazı 1982 yılında HM-2'ye ve 1983 yılında geniş ölçüde uygulama alanı bulan HM-3'e modifiye edildi. Böylece 1980-1982 yılları arasında yaklaşık 200 hastanın taşı tedavi edildi. 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 (50, 51).

2.1.7.2. Şok Dalgalarının Özellikleri

Şok dalga jeneratörleri tarafından üretilen ses dalgaları vücut dokuları gibi ortamlarda yayılma özelliği gösteren mekanik dalgalardır. Dalga, maddesel ortamı oluşturan moleküllerin sıklaştığı ve seyrekleştiği bölgelerin birbirini izlemesi ile ortamda yayılır. Şok dalgaları yüksek şiddetli ses dalgalarıdır (50).

Süpersonik dalga yayanlar sınırlı bir mekanda enerji yayarlar. Böylece genişleyen bir plazma ve akustik şok dalgası oluştururlar. Bu şok dalgaları doğada da meydana gelir. Kontrol altındaki akustik şok dalgası, taşları kolaylıkla parçalayabilir (50).

2.1.7.3. Şok Dalga Jeneratörleri (Litotriptörler)

Bütün litotriptörler dört ana bölümden oluşur:

1.Enerji kaynağı

2.Odaklayıcı sistem

3.Temas ortamı (komplet su yatağı, parsiyel su yatağı ve su yastığı+jel)

4.Taş lokalizasyonunu sağlayan görüntüleme sistemi (Ultrasonografi ve/veya floroskopi).

Bir litotriptörü diğerinden ayıran gerçek fiziksel özellik şok dalgası üretim yöntemidir (51).

2.1.7.3.1. Elektrohidrolik (Spark Gap) Litotriptörler:

Su banyosunun tabanına yerleştirilen elektrodlar arasında potansiyel farkı nedeniyle elektriksel boşalma ile şok dalgası oluşturur ortaya çıkan enerji suyun ani buharlaşmasına ve sonuçta çevre sıvının genleşerek şok dalgasının oluşmasına neden olur. Elektrodlar elipsoidal bir yansıtıcı içine yerleştirildiğinden yansıyan şok dalgaları ikincil odak noktasında yoğunlaşır (50, 51). Bu jeneratörün belirgin avantajı böbrek taşlarını kırmadaki etkinliğidir. Dezavantajları göreceli olarak kısa elektrot ömrü ve şoktan şoka büyük basınç dalgalanmalarıdır (52).

2.1.7.3.2. Elektromanyetik Litotriptörler

Şok tüpü içine yerleştirilen manyetik bir membranın bir bobinden geçen elektriksel impulslarla hareket ettirilmesi sonucu şok dalgaları üretilir. Su ile dolu şok tüpünde oluşan şok dalgaları akustik mercekte odaklanarak bir bölgede yoğunlaştırılır. Bu sistemde şok sırasında oluşan ses ve enerji spark gap sistemine göre daha düşüktür. Elektromanyetik sistemlerde ise şok dalgalarının odaklanması için akustik lens kullanılmaktadır. Sık elektrot replasmanı gerektirmemesi ve daha az ağrıya neden olması avantajıdır. Dezavantajı yüksek oranda subkapsüler hematoma neden olmasıdır (50, 51, 52, 53).

2.1.7.3.3. Piezoelektrik Litotriptörler

Seramik elementlerin yüksek frekanslı ve yüksek enerji pulsları ile uyarılması sonucu ani boyut değişimine uğramaları ile üretilir. Piezo-seramik elementlerin boyut değişimi ultrases ve sonuçta bu enerji primer odak bölgesine yönelmiş şok dalgaları oluşturur. Bu jeneratörün avantajları doğru odaklama, uzun servis süresi ve düşük enerji nedeniyle anestezi ihtiyacının az olmasıdır. En büyük dezavantajı ise böbrek taşlarını kırmak için yetersiz enerji yollamasıdır (50, 51, 52, 53).

2.1.7.4. Enerji İletim Sistemi

Enerji kaynağında üretilen şok dalgalarının iletimi için en uygun ortam olarak serum fizyolojik kullanılmaktadır. Vücuda temas eden yerde hava kabarcığı kalmaması ve iletimin sağlanması için özel bir jel sürülür. Artık bütün cihazlar membran temaslı olarak üretilmektedir.

2.1.7.5. Görüntüleme Sistemleri

Vücuttaki taşların görüntülenmesinde USG ve radyografi bilinen iki yöntemdir.

2.1.7.5.1. Ultrasonik Odaklama

Birçok böbrek taşının ultrasonografi ile lokalizasyonu mümkün olup tedavi başarısı yeterlidir.

2.1.7.5.2. Floroskopik Odaklama

Nonopak taşlar dışında bütün lokalizasyondaki taşlar görüntülenebilir ve kırılabilir. Bazı litotriptörler radyasyon yayılımını en aza indiren komputeze otopozisyon sistemine sahiptirler. Uygulama sırasında hastanın aldığı radyasyon dozu klasik filmlerde alınanlara göre oldukça düşüktür.

Ultrasonografinin avantajları; hafif opak ve non opak taşların görüntülenebilmesi, gerçek zamanlı görüntü elde edilmesi, iyonize radyasyon dozunun minimal olması ve düşük maliyettir.

Dezavantajları ise üreter taşlarının lokalizasyonunun zor ya da imkânsız olması ve öğrenim süresinin uzun olmasıdır.

Floroskopinin avantajları; tüm radyoopak taşların görülebilmesi ve ESWL'nin kolay olması, kısa öğrenim süresi ve x-ray'in multifaktöryel kullanım için uygun olmasıdır. Dezavantajları ise personelin ve hastanın radyasyona maruz kalması, yüksek maliyet tutarları ve radyolüsen taşların görüntülenememesidir (50, 51, 52, 53).

2.1.7.6. Şok Dalgalarının Etki Mekanizmaları

Taşların kırılmalarını açıklayabilmek için birçok mekanizma ortaya atılmıştır. Dört potansiyel mekanizma vardır:

1. Kompresyon fragmantasyon
2. Çekirdek reaksiyonu (spallasyon, uflanma)
3. Akustik kaviteasyon
4. Dinamik yorgunluk

Ürik asit ve kalsiyum oksalat dihidrat taşları ESWL'ye en fazla yanıt veren taşlarken, kalsiyum oksalat monohidrat, struvit, brushite taşlar daha zor kırılan taşlardır. Sistin taşları ESWL tedavisine dirençlidir (51).

2.1.7.7. Biyolojik Etkileri

Ekstrakorporeal Şok Dalga Litotripsi'de renal hasar birincil olarak vaskülerdir. Hemattüri litotriptör tipine bakılmaksızın tüm ESWL uygulamalarında oluşabilir ve renal parankime direkt hasarın sonucudur. Buna bağlı olarak gelişen subkapsüler hematoma veya sıvının çözünmesi 6 hafta ile 6 aylık sürede olmaktadır. ESWL sonrası akut renal değişiklikler efektif renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon hızında ilk 24-48 saat içerisinde anlamlı düşme tarzındadır. Uzun dönem etkileri; sistemik kan basıncında artış, renal fonksiyonda azalma ve taş rekürrensinde artma olarak sayılabilir (53).

2.1.7.8. ESWL'nin Kontrendikasyonları

ESWL tedavisinin başarısında hasta seçimi çok önemlidir. Ayrıca taşın boyutu, lokalizasyonu, sayısı, kimyasal bileşimi ve üriner sistem anatomisi de tedavi sonucunu etkileyen faktörlerdir.

2.1.7.8.1. Mutlak Kontrendikasyonlar

1. Tedavi edilmeyen koagülopatiler
2. Gebelik
3. Anesteziden kaynaklanan kontrendikasyonlar

2.1.7.8.2. Relatif Kontrendikasyonlar

1. Tedavi edilmemiş üriner sistem enfeksiyonları
2. Aktif tüberküloz
3. Üriner sistemde darlık (İnfindibulum darlığı, üreteral darlık, İnfravesikal obstrüksiyonlar).

4. Aşırı şişmanlık (130 kg üstünde olması)

5. Boyu 100 cm.den kısa çocuklar

6. Bazı iskelet anomalileri (51, 53, 54)

2.1.7.9. Komplikasyonlar

Özellikle yeni ve modern cihazların tedavide kullanılır olması ve gelişen teknoloji sayesinde, komplikasyon oranları oldukça düşmüştür. Özellikle tedavi esnasında komplikasyon oranları oldukça azdır (%1).

2.1.7.9.1. Aritmiler

Yeni jenerasyonlar cihazlarla aritmi görülme oranı %1'in altına düşmüştür.

2.1.7.9.2. Taş Yolu

ESWL sonrası kırılan taş parçacıklarının bir kısmı üreterde birikerek taş yolu oluşturmasıdır. Burada en distalde daha büyük olmak üzere birden fazla taş birikmektedir. (50, 53).

2.1.7.9.3. Hematüri

Hematüri hastaların hemen hepsinde ilk bir iki gün gözlenir ve genellikle de birkaç gün içinde sonlanır. Hematüri taş fragmanlarının ürotelyum üzerine yapmış olduğu travma etkisi ve şok dalgalarının parankim üzerinde yapmış olduğu künt travma sonucunu ile ortaya çıkar.

2.1.9.9.4. Sepsis

Literatürde bu oran %0,1 ile %5 arasında değişmektedir. Özellikle struvit taşı olanlarda bu risk daha yüksektir. Üriner enfeksiyonu olanlarda enfeksiyon tedavi edilmeli ve sonrasında ESWL uygulanmalıdır (54).

2.1.9.9.5. Diğer Komplikasyonlar

Ciltte peteşi ve ekimoz, Hipertansiyon (%8), Kolik (%13-36), Ateş (%5-36), görülebilir.

2.2. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

Oksidatif stres; genel olarak oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulduğu ve birçok patolojik durumun nedeni olan reaksiyonlar olarak tanımlanır (55). Canlı organizmalardaki serbest radikallerin başlıca kaynağı oksijendir. Serbest oksijen radikalleri (SOR) normal hücre metabolizması sırasında ortaya çıkan yan ürünlerdir. Etkileri çoğu zaman çoklu doymamış yağ asitleri, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitlerin üzerinden gerçekleşir (56, 57, 58).

Normal koşullar altında SOR'nin fizyolojik seviyesi-reaktivitesi dengededir. Bu dengede özellikle antioksidan savunma mekanizmaları önemli rol oynar. Süperoksit Dismutaz (SOD), Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) ve Katalaz (KAT) gibi bazı enzimler, Glutasyon (GSH), tiyoller, E ve C vitamini gibi antioksidan vitaminler, selenyum gibi eser elementler ve ürik asit, bilirubin gibi düşük molekül ağırlıklı bileşikler antioksidan savunma sisteminde en önemli yeri alırlar (59, 60).

2.2.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller; negatif yüklü elektron sayısının çekirdekdeki pozitif yüklü proton sayısı ile eşit olmadığı moleküllerdir. Temel kimyasal özellikleri dış yörüngelerinde bir veya birden fazla eşleşmemiş elektron içermeleridir. Bu nedenle bulabilecekleri herhangi bir molekül ile iletişime girerler. Ya elektron alır ya da verirler (56, 57, 58, 60, 61).

Tablo I. Oksijen türevi bileşikler

<u>Radikaller</u>	<u>Radikal olmayanlar</u>
Süperoksit anyon radikali (O_2^-)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksil ($HO\cdot$)	Singlet oksijen (1O_2)
Peroksil ($ROO\cdot$)	Ozon (O_3)
Alkoksil ($RO\cdot$)	Hipokloröz asit ($HOCl$)
Nitrik oksit ($NO\cdot$)	Lipit hidroperoksit ($LOOH$)
Semikinon radikali ($HQ\cdot$)	Peroksinitrit ($ONOO^-$)
Hemoproteine bağlı serbest radikaller	Azot dioksit (NO_2)
Organik radikaller ($R\cdot$)	N-halojenli aminler ($R-NH-X$)
Organik peroksit radikali ($RCOO\cdot$)	Hipohalöz asit (HOX)

Organizmadaki en önemli reaktif O_2 metabolitleri

1. O_2^- . (Süperoksit radikali)
2. H_2O_2 . (Hidrojen peroksit)
3. OH . (Hidroksil radikali)
4. $HOCl$ (Hipokloröz asit)
5. R . (Alkil radikali)
6. ROO . (Peroksil radikali)
7. $RCOO$. (Organik peroksit radikali)
8. HO_2 . (Perhidroksil radikali)
9. RO . (Alkoksil radikali).

2.2.1.1. Süperoksit Radikalleri (O_2^-)

Süperoksit radikalleri (O_2^-), hücrelerde redükte elektron taşıyıcılarının otooksidasyonu ile üretilirler. Süperoksit radikali organizmada en çok üretilen radikaldır. Süperoksit oluşumu; Elektron taşıyıcısının redoks durumuna ve ortamdaki oksijen derişimine bağlıdır. Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalının kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir.

İnsan vücudundaki pek çok molekül (katekolaminler, tetrahidrofolat, mitokondrial elektron transport sistemi elemanlarının bir kısmı vb.) oksijenle direkt olarak reaksiyona girerek süperoksit radikali oluşturabilir. Doğal oksijen molekülü çevresindeki herhangi bir molekülden bir elektron alarak süperoksit radikaline dönüşebilir.



Süperoksit radikalının organizmadaki başlıca kaynakları;

- a. Mitokondrial elektron transport zinciri reaksiyonları
- b. Fagositik hücrelerdeki "solunum patlaması" (respiratuar burst) olayı
- c. Endoplazmik retikulumdaki sitokrom P-450 enzim sistemi

Ortamda biriken süperoksid radikallerinin girebileceği başlıca tepkimeler aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1. Ortamdan bir proton alarak perhidroksi radikali ($\text{HO}_2^\cdot$) oluşturabilir.
2. H_2O_2 ile tepkimeye girerek hidroksil radikali ($\text{OH}^\cdot$) ve singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) oluşturabilir.



3. Hidroksil radikali ile tepkimeye girerek singlet oksijen yapımına neden olur.

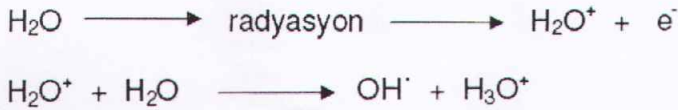


Serbest radikallere karşı organizmanın uzun süreli korumasız kalması bu maddelerin düşük konsantrasyonlarının bile biyolojik açıdan önemli moleküllerin tahribatı ile sonuçlanır. Sonuçta DNA'da mutasyona, doku tahribatına ve hastalıklara yol açar (60, 62, 63, 64).

2.2.1.2. Hidroksil Radikalleri ($\text{HO}^\cdot$)

($\text{OH}^\cdot$) biyolojik sistemlere diğer ROS'lerden daha fazla hasar veren, biyomoleküllerle reaksiyona girebilen güçlü bir radikaldir. Oluşması için ortamda geçiş metalleri gereklidir. 3 yolla oluşabilir.

1. Radyasyon-Su



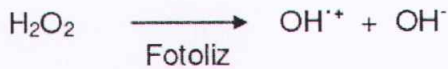
2. Fe – katalizli - Haber Weiss reaksiyonu (Fenton Reaksiyonu)



Katalize olmayan Haber Weiss reaksiyonunda ise, süperoksidin direk olarak hidrojen peroksitle reaksiyona girmesidir.



3. Hidrojen peroksidin fotolizi ile,



2.2.1.3. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hidrojen peroksit iki yol ile oluşur.

1. Oksijenin iki elektronla indirgenmesi sonucu H₂O₂ ortaya çıkar.



2. Biyolojik sistemlerde sıklıkla görülen süperoksidin üretimi sonrası iki süperoksit anyon radikali birbiriyle, hidrojen peroksit ve oksijeni verecek şekilde reaksiyona girerler.



Süperoksit radikallerinin temizlendiği bu tepkimeye dismutasyon tepkimesi denir. Bu reaksiyon Süperoksit dismutaz (SOD) tarafından veya spontan olarak oluşabilir. H₂O₂ bir serbest radikal değildir, fakat biyolojik membranlara kolaylıkla girebilmesinden dolayı

oldukça önemlidir. Nötrofil fagozomlarında bulunan myeloperoksidaz enzimi H_2O_2 ile reaktif serbest oksijen radikali olan HOCl oluşumuna sebep olur.



H_2O_2 'nin diğer önemli bir görevinde intraselüler sinyal molekülü olarak rol almasıdır. H_2O_2 oluşuktan sonra katalaz, glutatyon peroksidaz ve peroksiredoksinler adında üç enzim sistemi tarafından uzaklaştırılır.

2.2.1.4. Hipoklorik Asit (HOCl)

Hipokloröz asit de radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri (ROS) içinde yer almaktadır. Fagositik hücrelerin bakterileri öldürülmesinde önemli rol oynarlar. Aktive olan nötrofiller, monositler makrofajlar ve eozinofiller süperoksit radikallerini (O_2^-) üretirler. Radikal üretimi fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde büyük önem arz etmektedir.

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

Yapısında eşleşmemiş elektronu bulunmaz. Serbest radikal reaksiyonlarını başlatırlar. Singlet O_2 , oksijen elektronlarından birinin dışarıdan enerji alması sonucu kendi dönüş yönünün tersi yönde olan farklı bir yörüngeye yer değiştirmesi neticesi oluşabileceği gibi süperoksit radikalının dismutasyonu ve hidrojen peroksidin hipoklorit ile reaksiyonu sonucunda da oluşabilir. Vücutta deri ve retina gibi gün ışığına maruz kalan bölgelerde sıkça oluştuğu tespit edilmiştir.

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

2.2.2. Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkilerin etkisiyle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar (65, 66).

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

2.2.2.1. Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları

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

2.2.2.1.1. Mitokondriyal Elektron Transport Sistemi: Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, kullanılan oksijenin az da olsa bir kısmı süperoksit yapımına neden olur. NADH dehidrojenaz ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron kaçağı meydana gelir. Fizyolojik olarak reaktif oksijen türlerinin temel kaynağı normal oksijen metabolizmasıdır. Dolayısıyla fizyolojik koşullar altında mitokondriyal elektron transport sistemi serbest radikal üretiminin en önemli nedenidir (67).

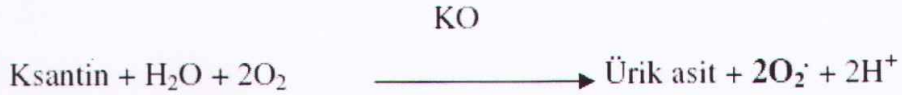
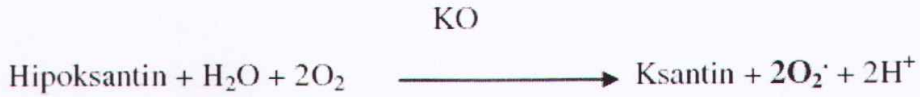
2.2.2.1.2. Aktive fagositler: PMN'ler fagositte ettikleri bakterileri öldürmek ve nekrotik dokuları temizlemek için proteazlarla birlikte oksijen radikallerini kullanır. Radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini artırırlar. Aktive fagositler intrasellüler radikal oluşumuna neden olurlar.

Oluşan oksidan ajanlar patojenleri öldürmenin yanı sıra myeloperoksidaz sistemine de etki eder. Hidrojen peroksit ve hipoklorit kombinasyonu myeloperoksidaz sistemine etkiyerek de güçlü bir antimikrobiyal aktivite gösterir. Bu radikaller memeli bakteri ve parazitlerine karşı sitotoksik etkiye sahip oksidan ajanlardır. Membran peroksidasyonu, membran proteinlerinin dekarboksilasyonu ve/veya oksidasyonuna yol açıp membran bütünlüğünü bozabilir ve DNA'yı okside ederek parçalayabilir. Fagositik kaynaklı oksidan ajanlar; ototoksik, immunosupresif ve mutojenik etki oluşturabilirler (68).

2.2.2.1.3. İskemi-reperfüzyon hasarı: Paradoks bir durum olarak iskemi sonrası reperfüzyon ve hipoksiden sonra reoksijenasyon doku hasarına yol açabilir. Normal dokularda KO (ksantin oksidaz) enzimi KDH (ksantin dehidrojenaz) formunda bulunur. KDH enzimi elektron alıcısı olarak NAD⁺ kullanır.



İskemik koşullarda ise KDH enzimi hücre içinde bulunan proteazlar aracılığı ile KO formuna dönüşür. KO enzimi düşük oksijen basıncında aktif değildir. Ancak, reperfüzyon sırasında oksijen basıncı arttığı için aktiflesir. KO enzimi elektron alıcısı olarak O_2 'i kullanır.



Reperfüzyon sırasında oluşan süperoksit radikali ve hidrojen peroksit iskemi-reperfüzyon hasarının gelişiminden sorumludurlar. Bu iki oksidan madde özellikle Haber-Weiss reaksiyonu aracılığı ile daha toksik bir radikal olan hidroksil radikalinin oluşumuna neden olur (69).

2.2.2.1.4. Arasidonik asit kaskadının aktivasyonu: Başta infeksiyöz ajanlar olmak üzere, bir çok nedenle aktive olan fosfolipaz A_2 enzimi arasidonik asit kaskadını uyararak lökotrienler ve prostaglandinler gibi mediatör maddelerin üretiminde artışa neden olur. Araşidonik asidin siklooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu prostaglandinleri, lipooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu ise lökotrienleri verir ve bu tepkimeler sırasında serbest radikaller oluşur (68).

2.2.2.1.5. Sitokrom P-450, KO ve NADPH oksidaz enzimlerinin katalizlediği reaksiyonlarda serbest radikaller oluşur (70).

2.2.2.1.6. Nötrofillerde oluşan oksijen metabolitleri: İmmün bir uyarı, kemotaktik faktörler veya fagosite edilebilir partiküllerin etkisi ile nötrofiller aktive olabilir. Bu aktivasyon sonucu nötrofil membranına bağlı NADPH oksidaz enzim sistemi uyarılır ve süperoksit radikali meydana gelir. Nötrofillerde yüksek konsantrasyonda bulunan bir diğer enzim de miyeloperoksidaz'dır. Nötrofillerde süperoksit radikali ve hipohalöz asitlerin reaksiyonu sonucu hidroksil radikali de meydana gelir.

2.2.2.1.7. Peroksizomlar ve lizozomlardaki metabolik olaylar: Peroksizomlar hidrojen peroksit'in hücredeki en önemli kaynağıdır. Peroksizomlarda aynı zamanda fazla miktarda katalaz enzimi de bulunur ve bu enzim H_2O_2 'in hasar verici etkilerini azaltır.

2.2.2.1.8. Doku bileşenlerinin çoğu moleküler oksijenin varlığında kimyasal olarak stabil değildirler ve metabolik şartlar altında az yada çok otookside olurlar. Kolayca otookside olabilen bu bileşenler doku ve hücrelerin son derece önemli komponentleridirler. Bunlar arasında, Hemoglobin gibi metalloproteinler, hormonlar, tiyoller, doymamış membran lipitleri sayılabilir. Bütün otooksidasyonlar sırasında serbest radikal intermediyerleri kadar aktive oksijen türleri de üretilir.

2.2.2.1.9. Stres: Stres sırasında katekolaminlerin düzeyinde meydana gelen artış oksidan maddelerin üretiminde artışa yol açar.

2.2.2.1.10. Yaşlanma süreci: Oksidan moleküllerin düzeyi yaşlanma süreci ile paralel bir artış gösterir.

2.2.2.1.11. Organizmada serbest demir ve bakır gibi minerallerin fazlalığı, oksidanların oluşumunu hızlandırıcı bir etki yapar (69).

2.2.3. Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Serbest radikaller, ekzojen nedenlerle de oluşabilir. Yüksek oksijen konsantrasyonu (hiperoksi), radyasyon, sigara dumanı, ksenobiyotikler, zehirli gazlar, bazı ilaçlar, kanserojen maddeler ve pestisitler en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynakları olarak bilinirler (69, 71).

2.2.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

2.2.4.1. Serbest Radikallerin Biyolojik Hedefleri

Serbest radikaller hücre ve dokularda birçok zarara yol açmaktadır. Bu zararlar şöyle sıralanabilir:

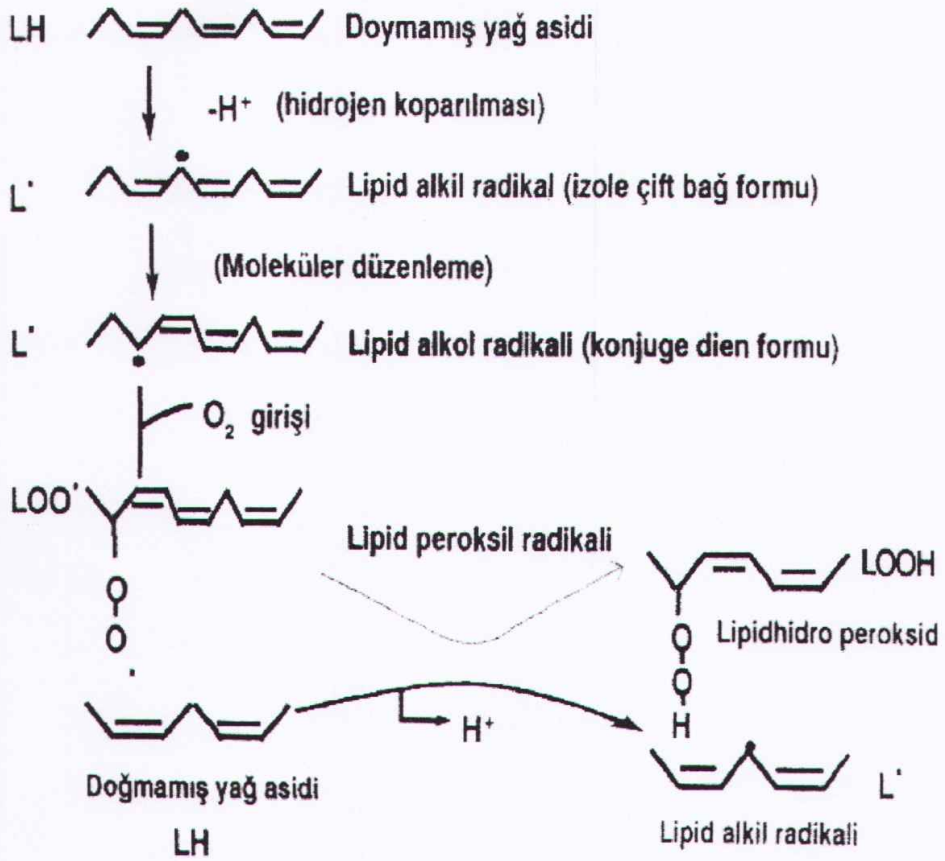
a) DNA' nın tahrip olması,

b) Nükleotit yapılı koenzimlerin yıkımı,

- c) Lipit peroksidasyonu zar yapısı ve fonksiyonunun değişmesi,
- d) Enzim aktivitelerinde ve lipit metabolizmasındaki değişiklikler,
- e) Protein ve lipitlerle kovalan bağlantılar yapması,
- f) Zar proteinlerinin tahribi, taşıma sistemlerinin bozulması,
- g) Seroid ve yaş pigmenti denilen bazı maddelerin birikimi,
- h) Proteinlerin tahrip olması ve protein “turnover” nin artması,
- i) Tiollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması, hücre ortamının tiol/disülfid oranının değişmesi,
- j) Kollogen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksido-redüksiyon olaylarının bozulması kapillerlerde aterosklerotik değişikliklerin oluşması,
- k) Mukopolisakkaritlerin yıkımı (72).

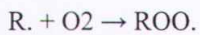
2.2.4.2. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri

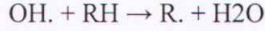
Biyomembranlar ve hücre içi organeller (mitokondri, endoplazmik retikulum), membran fosfolipitlerindeki doymamış yağ asitlerinin varlığı dolayısıyla oksidatif ataklara duyarlıdır (73). Serbest radikallerin en önemli etkisi lipitler üzerine yaptığı etkidir ki bu lipit peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipit peroksidasyonu doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşmesi sonucu doymamış yağ asidindeki metilen grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Biyolojik sistemlerde bu radikalın süperoksit anyon radikali ile hidroksil radikali olduğu kabul edilmektedir. Süperoksit anyon radikali hidroksil radikale dönüşmektedir. Benzer şekilde hidrojen peroksidin de hidroksil radikale dönüştüğü bilinmektedir. Bu nedenle lipit peroksidasyonunu başlıca hidroksil radikali başlatmaktadır (74).



Şekil 1. Lipit peroksidasyonu

Oluşan serbest yağ asidi radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girerek peroksit radikalini oluşturur. Peroksit radikali yüksek reaksiyon yeteneğine sahip olup başka bir yağ asidi molekülü ile yeni bir hidroperoksit ve yeni bir yağ asidi radikali oluşturacak şekilde reaksiyona girer. Bu başlayan zincir reaksiyonu oluşan yeni radikallerin etkisiyle devamlı olarak artan bir hızda devam eder (75).





Birçok olayda bu şekilde oluşan lipid peroksiti $\text{RO} \cdot$ ve $\text{OH} \cdot$ verecek şekilde parçalanır ve bu oluşan radikaller hemen substrat ile reaksiyona girerek yeni zincir reaksiyonlarını başlatacak olan $\text{R} \cdot$ radikallerini oluştururlar. Böylece oluşan bir radikal sürekli olarak yeni radikallerin oluşmasına neden olur (68, 75, 76).

Organizmadaki etkileri;

- a) Lipit peroksidasyonu sonucu membran akışkanlığı azalır ve normalde hücre içine geçemeyen maddelerin hücre içine girişleri artar.
- b) Lipit peroksitler ve alkoksil radikaller, triptofan ve sistein gibi protein kısımlarına ataklar yaparak protein yapısını bozar ve hasar meydana getirirler.
- c) Lipit peroksidasyonu sırasında aktiviteleri için sülfidril ve amino grubuna gereksinim duyan, özellikle hormonal uyarılara hücrenin cevap verme imkanı sağlayan yüzey reseptörlerini inhibe ederler (G6P-az ve Na-K ATPaz gibi).
- d) Hücre membranına yakın yerleşimdeki DNA molekülleri de lipit peroksidasyonundan hasar görürler ve bazen DNA'nın replikasyonu yapılamaz.
- e) Bazı aldehitler biyolojik sıvılarda kemotaktik etki gösterirler.
- f) MDA gibi aldehitler, LDL'yi modifiye ederek metabolik yolu değiştirebilirler (73).

2.2.4.3. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Serbest radikaller bazı aminoasitlerle reaksiyona girerek enzimlerin aktivitelerini ortadan kaldırarak modifiye, fonksiyon görmeyen proteinlerin oluşmasına neden olmaktadır. En çok sorumlu tutulan aminoasitler sülfür içerenlerdir (75). Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril

veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır: 1) Aminoasitlerin modifikasyonu, 2) Proteinlerin fragmentasyonu, 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalardır (76).

Aromatik aminoasitlerde (fenilalanin, tirozin, triptofan) doymamış yapılar olduğundan oksidatif ataklara çok hassastırlar. Sülfürlü amino asitler olan sistein ve sistin de serbest radikal atağına hassas amino asitlerdir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (77).

2.2.4.4. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojilerde önemlidirler (77).

Enflamatuvar eklem hastalıklarında synovial sıvıya geçen PML'lerden extrasellüler sıvıya salınan H_2O_2 ve O_2 buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronoik asidi parçalarlar.(74) Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunur. Bununda oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur (70).

2.2.4.5. Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri

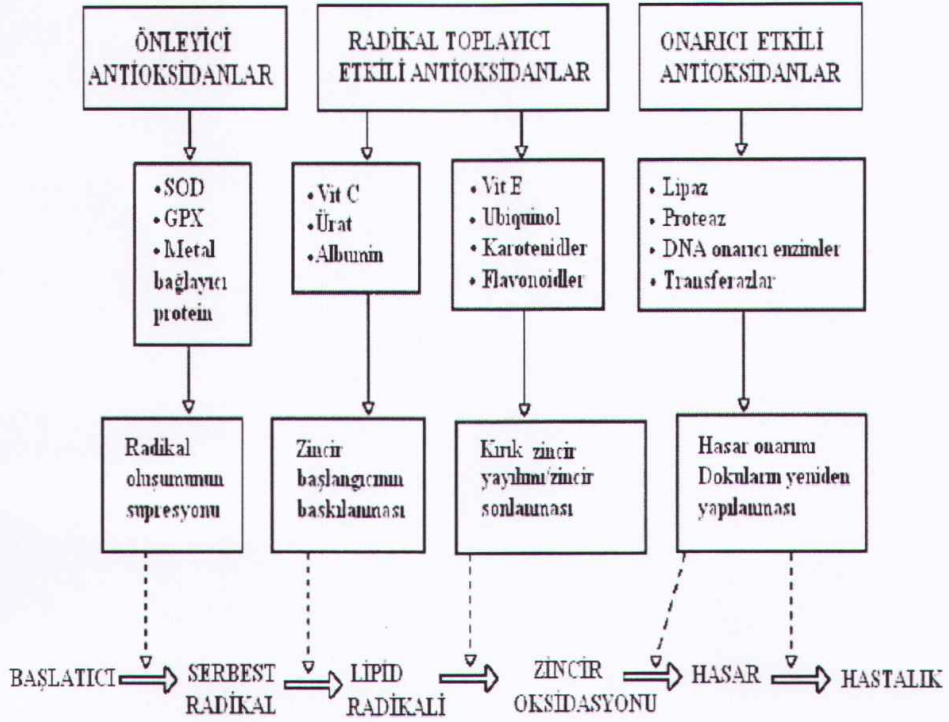
Serbest radikaller DNA' nın kimyasal modifikasyonu ile mutagenik etkilerini göstermektedir. Özellikle $OH^\cdot$ radikali, serbest radikallerin sebep olduğu bir takım değişimlere (DNA ayrılması, DNA protein çapraz bağlanımı, pürinlerin oksidasyonu gibi) neden olmaktadır.

DNA onarım sistemi hemen DNA' yı rejenere etmezse replikasyon sırasındaki yanlış baz çifti mutasyonla sonuçlanacaktır. Bu mekanizma oksidatif strese maruz kalmış kişilerdeki artmış kanser prevelansını açıklamaktadır. Serbest radikal vasıtasıyla oluşan apoptozis bazı vakalarda serbest radikale bağlı DNA hasarının bir parçasıdır (80).

2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için antioksidan savunma sistemi devreye girer. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşırlar. Birinci savunma hattını, peroksidaz ve metal bağlayan proteinlerin süpresyonu ile serbest radikallerin meydana gelmesini önleyen antioksidanlar oluşturur. İkinci defans hattını, vitamin C ve vitamin E gibi radikal temizleyici

antioksidanların zincir oksidasyonunun başlamasını inhibe etmesi ve zincirleme reaksiyonların yayılımını önlemesi olusturur. Üçüncü savunma hattında hasarı onarma ve eski haline getirmeye çalısan onarıcı ve yeniden yapılandırıcı enzimler (lipazlar, proteazlar, DNA onarıcı enzimler ve transferazlar gibi) yer alırlar. (81)



Şekil 2. Antioksidan gruplar ve görevleri

2.3.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.3.1.1. Süperoksit Dismutaz

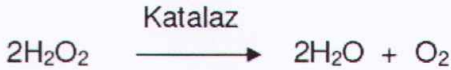
Oksijeni metabolize eden bütün hücrelerde bulunan SOD, süperoksidin H_2O_2 dismutasyonunu katalizleyen bir metalloenzimdir (82).



SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır. SOD ile O_2 .'nin dismutasyonu ile H_2O_2 çıkarılması hücre için biyolojik avantaj sağlar. Hcrenden H_2O_2 çıkarılması için SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile birlikte çalışır (83, 84).

2.3.1.2. Katalaz

Katalaz yapısında hem grubu içerdiğinden bir hemoproteindir (85). Katalaz, hidrojen peroksidi oksijen ve suya parçalayan reaksiyonu katalizler (86).



Katalaz peroksizomlarda yerleşmiş olup, kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır. Hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (82).



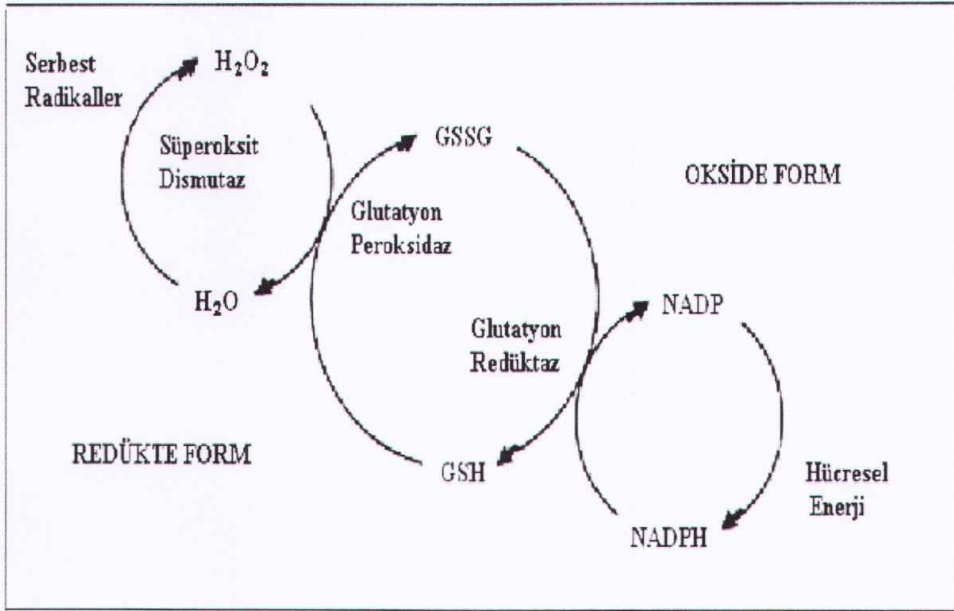
2.3.1.3. Glutatyon Peroksidaz

Glutatyon peroksidaz, hidrojen peroksidlerin indirgenmesinden sorumlu memeli hücrelerini oksidatif hasara karşı koruyan selenyum içeren bir enzimdir (86). Birbirine kenetli enzim sistemi GSH-Px ve GSH-Rd glutatyon harcayarak H_2O_2 .'nin redüksiyonunu katalizler (85).

Glutatyon peroksidaz enziminin selenyuma bağlı ve bağımsız 2 izomeri mevcuttur. Selenyuma bağlı izoenzimi hem hidrojen peroksiti hem de organik peroksitleri kullanabilir. Selenyumdan bağımsız izoenzimi ise, yalnızca lipit hidroperoksitlerini metabolize edebilmektedir (87).

H_2O_2 , suya indirgenirken glutatyon (GSH), glutatyon dislfide (GSSG) yükseltgenir. Antioksidan defans sistemini normal işleyişi sırasında indirgenmiş GSH, hidrojen peroksidi GSH-Px ile detoksifiye eder.

Ayrıca Glutatyon redüktaz da, hidrojen peroksiti GSH' a dönüştürerek hidrojen peroksitin detoksifikasyonuna katkıda bulunur. Glutatyon redüktaz oksitlenmiş NADPH' ın elektronunu kullanarak GSSG' yi GSH' ye çevirir. H_2O_2 .'nin detoksifikasyonunun devamı için NADPH' ın sağlanması gereklidir (88).



Şekil 3. Glutasyon döngüsü

2.3.1.4 Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksidi detoksifiye eden enzimdir.



Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli devam eden normal bir reaksiyondur. Bu yolla oksidasyon ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır. Diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin zararlı etkilerine engel olurlar.

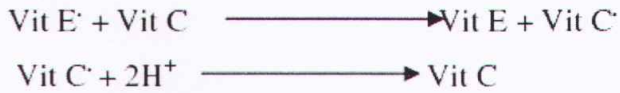
2.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

2.3.2.1. Askorbik Asit (C vitamini)

Suda eriyen bir vitamin olan askorbik asit hücre dışındaki en önemli antioksidandır. Vitamin C, suda çözünme özelliği gösterir; ancak lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipidleri oksidasyona karşı korur. C vitamini;

- Süperoksit radikali, hidroksil radikali ve hipokloröz asidi indirger.
- Aktif nötrofil ve monositlerden kaynaklanan oksidanları nötralize eder.
- Lipit peroksidasyonu başlamadan önce sulu ortamdaki peroksil radikalleriyle direkt olarak reaksiyona girerek membranları peroksidatif hasardan korur.
- LDL oksidasyonunu önler ve elektronları membrandaki E vitaminine transfer eder.
- Olusan E vitamini radikalini redükte ederek E vitaminini yeniden olusturur.

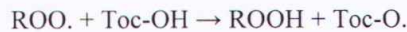
Böylece E vitamininin yeniden kullanılabilmesini sağlar. Ayrıca, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller (89, 90, 91).



Askorbik asit aynı zamanda pro-oksidan olarak kabul edilmektedir; fakat bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü daha yüksek konsantrasyonlarda ise güçlü bir antioksidan olarak etki gösterir (92).

2.3.2.2. Vitamin E (α -Tokoferol)

α -Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır. En yüksek E vitamini konsantrasyonu mitokondri ve mikrozomlar gibi membrandan zengin hücre kısımlarında bulunur. Çok güçlü bir antioksidan olan E vitamini hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal etkilerinden korur. E vitamini, $\text{O}_2^\cdot$, $\text{HO}^\cdot$, $\text{LOO}^\cdot$ (lipit peroksil radikali) ni ve diğer radikalleri temizler ve lipit peroksidasyonunu inhibe eder. Lipit peroksil radikallerini yıkarak lipit peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sonlandırdığı için zincir kırıcı bir antioksidan olarak da bilinir (93, 94, 95, 96).



Toc-OH = Tokoferol

Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. Bundan dolayı en yüksek oksijen kısmi basınçlarına maruz kalan lipid yapılarında örneğin eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri ortaya çıkmaktadır (97, 98).

2.3.2.3. Karoten (Vitamin A prekürsörü)

Yağda çözünen bir antioksidan olan A vitamini, serbest radikaller biyolojik hedefleri direkt olarak yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki eder (99, 100).



2.3.2.4. Polifenoller

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

2.3.2.5. Transferin ve Laktoferrin

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır.

2.3.2.6. Seruloplazmin

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmını akut faz proteini olan seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın Fe(II)'yi Fe(III)'e oksitler. Bu özelliği ile demirin uyardığı serbest radikal oluşumunu önleyen bir antioksidandır (101, 102).

2.3.2.7. Albümin

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'i hızlı bir şekilde temizler.

2.3.2.8. Ürik Asit

Bazı yayınlara göre C vitaminini oksidasyondan koruyarak, bazılarına göre geçiş metal iyonlarını (Fe, Cu) bağlayarak, bir kısmına göre de radikalleri temizleyerek antioksidan etki gösterdiği düşünülmektedir (101).

2.3.2.9. Bilirubin

Hem katabolizması ile meydana gelen ve albumine bağlı olarak taşınan bir safra pigmentidir. Bilirubin fizyolojik bir antioksidandır (102).

2.4. Oksidatif Stres

Oksidatif stres; aktif oksijen ürünlerinin, antioksidanları ve antioksidan enzimleri aşması demektir. Bu fenomen; aşırı reaktif oksijen ürünlerinin üretimi veya antioksidan mekanizmanın eksikliği sonucu oluşur. Bu reaktif oksijen ürünleri toksiktir ve hücrenin protein, lipid yapıları ve DNA'sına zarar verir. Damar endoteli de kısmen bu durumdan etkilenmektedir (103).

3. Materyal ve Metod

3. 1. Çalışma grupları

Bu çalışmaya, Eylül 2010-Ocak 2010 tarihleri arasında, böbrek taşı hastalığı tanısı ile kliniğimizce izlenen ve uluslararası kılavuzlara göre ESWL tedavisi planlanan, ayrıca çalışmanın sonucunu etkileyebilecek hastalığı veya herhangi bir bağımlılığı bulunmayan 13'ü erkek, 7'si kadın toplam 20 hasta alındı. Hasta grubu yaş ortalaması 34.3 idi. Kontrol grubu olarak taş hastalığı olmayan 14'ü erkek, 6'sı kadın 20 kişi çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu yaş ortalaması 37.4 idi.

3. 2. Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastaların tümü anamnez, aile öyküsü, fizik muayene, tam idrar tahlili (TİT), idrar kültürü ve antibiogram, direkt üriner sistem grafisi (DÜSG), üriner sistem ultrasonografisi (USG), ve intravenöz piyelografi (İVP) ile değerlendirildi. Kontrol grubuna da ivp hariç diğer testler aynen uygulandı.

3.3. Örneklerin hazırlanması

Hasta grubundan ESWL'den önce ve ESWL'den hemen sonra TİT, 24 saatlik idrar ve antekubital ven kanı alındı. Kontrol grubundan TİT, 24 saatlik idrar ve antekubital ven kanı alındı.

3.4. Biyokimyasal inceleme

3.4.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü

Reaktifler

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

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

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

3.4.4. NO düzeylerinin ölçümü: Miranda ve arkadaşlarının metoduna göre çalışıldı. (108) Standart olarak sodyum nitrat'ın 6,25-200 $\mu\text{mol/mL}$ arasında seri dilüsyonları kullanıldı ve kalibrasyon eğrileri çizildi. Çizilen bu grafikten NO düzeyleri nmol/mg protein cinsinden hesaplandı.

3.4.5. t-SH düzeylerinin ölçümü: Sedlak ve arkadaşlarının metodu modifiye edilerek çalışıldı (109). Standart olarak glutatyon'un 0,16-5 mMol/L arasındaki seri dilüsyonları hazırlandı ve kalibrasyon eğrileri çizildi. Standartlar kullanılarak çizilen grafikten t-SH konsantrasyonları $\mu\text{mol/mg}$ protein cinsinden hesaplandı.

3.5. İstatistiksel analiz

Sonuçların değerlendirilmesinde istatistiksel yazılım olarak Student t testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standard sapma olarak gösterildi.

4. Bulgular

Çalışmaya hasta grubunda 13' ü erkek 7' si kadın 20 hasta, kontrol grubunda 14' ü erkek 6' sı kadın 20 kişi katıldı. Hasta grubu yaş ortalaması 34.3, kontrol grubu yaş ortalaması 37.4 idi.

Çalışmada oksidatif stresi değerlendirmek amacıyla NO, MDA, TSH, TOS ve TAS çalışıldı.

Çalışmada hasta grubu ESWL öncesi ile kontrol grubu spot idrar, 24 saatlik idrar ve kan değerleri, hasta grubu ESWL sonrası ve kontrol grubu spot idrar, 24 saatlik idrar ve kan değerleri, ESWL öncesi ve ESWL sonrası spot idrar, 24 saatlik idrar ve kan değerleri birbirlerine göre değerlendirildi.

Parametreler	Sonuçlar	Standart Sapma
Spot İdrar NO	61.63	±13.78
Spot İdrar t-SH	2.11	±0.47
Spot İdrar MDA	491.40	±109.88
Spot İdrar TOS	0.40	±0.09
Spot İdrar TAS	0.06	±0.01
24 Saatlik İdrar NO	82.43	±18.43
24 Saatlik İdrar t-SH	7.39	±1.65
24 Saatlik İdrar MDA	1777.96	±397.56
24 Saatlik İdrar TOS	0.53	±0.11
24 Saatlik TAS	0.07	±0.01
Kan NO	17.63	±3.94
Kan t-SH	10.81	±2.41
Kan MDA	1735.56	±388.08
Kan TOS	0.53	±0.11
Kan TAS	0.11	±0.003

Tablo 3. Kontrol grubu sonuçlar

Parametreler	Sonuçlar	Standart Sapma
Spot İdrar NO	48.93	±10.94
Spot İdrar t-SH	1.22	±0.27

Spot İdrar MDA	251.41	±56.21
Spot İdrar TOS	0.64	±0.14
Spot İdrar TAS	0.03	±0.008
24 Saatlik İdrar NO	71.76	±16.04
24 Saatlik İdrar t-SH	0.81	±0.01
24 Saatlik İdrar MDA	819.48	±183.24
24 Saatlik İdrar TOS	0.52	±0.11
24 Saatlik TAS	0.04	±0.009
Kan NO	9.72	±2.17
Kan t-SH	10.27	±2.19
Kan MDA	375.83	±846.53
Kan TOS	0.71	±0.15
Kan TAS	0.01	±0.004

Tablo 4. ESWL Öncesi Sonuçlar

Parametreler	Sonuçlar	Standart Sapma
Spot İdrar NO	55.73	±12.46
Spot İdrar t-SH	0.98	±0.21
Spot İdrar MDA	454.60	±101.65
Spot İdrar TOS	0.46	±0.10
Spot İdrar TAS	0.07	±0.01
24 Saatlik İdrar NO	68.23	±15.25
24 Saatlik İdrar t-SH	1.51	±0.33
24 Saatlik İdrar MDA	678.71	±151.76
24 Saatlik İdrar TOS	0.68	±0.15
24 Saatlik TAS	0.04	±0.01
Kan NO	148.15	±33.12
Kan t-SH	10.14	±2.21
Kan MDA	4794.87	±1072.16
Kan TOS	0.54	±0.12
Kan TAS	0.01	±0.003

Tablo 5. ESWL Sonrası Sonuçları

Kan MDA sonuçları kontrol grubunda $1735,56 \pm 388,08$, ESWL sonrası grupta $4794,87 \pm 1072,16$ olarak belirlendi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) idi.

Spot idrar TAS düzeyleri ESWL öncesi grupta $0,03 \pm 0,008$, ESWL sonrası grupta $0,07 \pm 0,01$ olarak belirlendi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) idi. 24 saatlik idrar TSH düzeyleri ESWL öncesi grupta $0,81 \pm 0,18$, ESWL sonrası grupta ise $1,51 \pm 0,33$ olarak belirlendi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) idi.

5. Tartışma

ESWL uygulaması özellikle 80'li yıllardan itibaren taş hastalığı tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır. Son yıllarda böbrek taşları için PNL ve flexible tekniklerin lazer ile beraber uygulanması ile ESWL nin daha az kullanılır hale gelmesine rağmen halen birçok üroloji kliniğinde böbrek ve üreter taşları tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. ESWL nin bilinen komplikasyonları yanında uzun süre kullanım sonucu oluşabilecek patolojiler hakkında çalışmalar yapılmaktadır.

Son yıllarda serbest oksijen radikallerinin birçok hastalıkta etkin rolü oynadığına dair veriler mevcuttur(110, 111). Fenn ve arkadaşlarının ortaya attığı hipoteze göre oksijenin mutajenitesi serbest radikal üretiminin artışından kaynaklanan kromozomal hasara bağlıdır.Serbest oksijen radikallerinin sitotoksikite, mutagenез ve gen ekspresyonundaki değişiklikler ile sonuçlanan pek çok hücrel ve moleküler etkileri mevcuttur (112).

Çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller ile reaksiyonu sonucu, doku zincir reaksiyonlarında hız belirleyicisi olarak rol oynayan ve lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA ortaya çıkar (113). Bu nedenle MDA, lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan serbest radikal formasyonunun belirteçidir. (114, 115)

Biyolojik tiyoller veya sülfidril (SH) grupları hücreyi oksidan strese karşı korumaktadır. Plazma SH grupları proteinler ile ilişkilidir (116). Total SH gruplarının serumda belirlenmesi, total antioksidan statüsün bir bölümünün göstergesi olabilir. Patogenezlere oksidan stresin önemli rol oynadığı birçok hastalıkta farklı t-SH seviyeleri bulunmuştur (117, 118, 119). Ayrıca düşük SH seviyeleri, kronik böbrek yetmezlikli ve hemodiyaliz hastalarında da rapor edilmiştir (120).

ESWL'nin böbrek dokusunda indüklediği hücrel hasarın mekanizması net değildir. Bu konuda sorumlu tutulan mekanizmalardan biri ESWL uygulamasında ortaya çıkan SOR'a bağlı doku hasarıdır. Taşın mekanik parçalanması esnasında 18-24 bin volt elektrik enerjisi ile oluşan her bir şok dalgasının ikincil bir odakta termal etkisi neticesindeki biyokimyasal olaylar SOR oluşumuna katkıda bulunabilmektedir. Oluşan bu serbest radikaller yüksek reaktiviteleri nedeniyle hücre içindeki makromoleküllere ciddi zarar verebilir (121, 122).

Literatürde ESWL, oksidatif hasar ve serbest oksijen radikalleri düzeyleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya konulmuştur. Aksoy ve arkadaşları böbrek taşı nedeniyle ESWL yapılan 20 hastanın plazma ve idrar örneklerinde, NO ve MDA

seviyelerini incelemişlerdir. Çalışmalarında kan ve idrarda NO ve MDA seviyelerini ESWL'den önce, ESWL'den sonraki 30-60. dakikalar ve 24. saatte değerlendirmişlerdir. Ortalama üriner NO seviyelerinin ESWL den sonraki 24. saatte ESWL'den önceki düzeyi ile karşılaştırıldığında, ESWL den sonraki 24. saatte istatistiksel olarak önemli derecede yükseldiğini belirtmişlerdir. Plazma MDA seviyelerinin ESWL'den sonraki 30-60. dakikalar ile, ESWL'den önceki düzeyini karşılaştırdıklarında, ESWL'den 30-60. dk. sonra istatistiksel olarak önemli derecede arttığını saptamışlardır (7).

Bizim çalışmamızda ise; Kontrol grubu ve ESWL sonrası grupları karşılaştırıldığında, kan MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p<0.05$) (ESWL sonrası kan MDA düzeyleri daha yüksek) . Bu iki grup arasında diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Park JK ve arkadaşları, üriner sistem taş hastalığı nedeniyle ESWL yapılan 28 hastanın (14' ü böbrek, 14'ü alt üreter taşı) plazma nitrit, NO ve renin düzeylerine ESWL'den önce, ESWL'den hemen sonra, 30. ve 60. dakikalarda bakmışlar. Alt üreter taşı nedeniyle ESWL yapılan grupta plazma nitrit, NO ve idrar nitrit düzeyinde bir değişiklik saptamadıklarını belirtmiş olup böbrek taşı nedeniyle ESWL yapılan grupta plazma nitrit düzeyinin arttığını bildirmişlerdir (8).

Bizim çalışmamızda ise hem kontrol grubu ile ESWL öncesi grup, hem kontrol grubu ile ESWL sonrası grup hemde ESWL öncesi grup ile ESWL sonrası grup arasında kan, spot idrar ve 24 saatlik idrar NO düzeyleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark görülmemiştir.

Aksoy ve arkadaşları tarafından üriner sistem taş hastalığı nedeniyle ESWL yapılan 23 hastanın eritrositlerinde G6PDH, SOD, Katalaz ve MDA seviyelerine, ESWL'den 5 dakika önce, ESWL'den 1 saat ve 5 gün sonra bakıldı. ESWL'den önceki G6PDH, SOD, Katalaz düzeyinin, ESWL'den 1 saat sonraki düzeyi ile karşılaştırıldığında, ESWL'den 1 saat sonra G6PDH, SOD, Katalaz düzeyinin önemli derecede düştüğünü bulmuşlardır. ESWL'den önceki G6PDH, SOD, Katalaz düzeyinin, ESWL'den 5. gün sonraki G6PDH, SOD, Katalaz düzeyiyle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir. ESWL'den 5 dakika önceki MDA seviyesiyle ESWL'den 1 saat sonraki MDA düzeyi ile karşılaştırıldığında, ESWL'den 1 saat sonraki MDA düzeyinin arttığı belirlenmiş. ESWL'den 1 saat sonraki MDA düzeyi ile ESWL'den 5 gün sonraki MDA düzeyi arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir (9).

Bizim çalışmamızda ESWL öncesi ve ESWL sonrası hasta grubu karşılaştırıldığında Spot İdrar TAS düzeyi ve 24 saatlik idrar t-SH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı. ($p<0.05$) (her ikisinde de ESWL sonrası sonuç daha yüksek) Bu iki grup arasında diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sarıca ve arkadaşları ESWL'den sonra renal parankimdeki iskemiyi göstermek için, deneysel olarak tavşanlara floroskopi altında ESWL uyguladılar. ESWL'den 24 saat sonra SOD ve Katalaz enzim düzeylerinin düştüğünü tespit ettiler. Benzer bir çalışmada Li X ve arkadaşları ESWL'nin neden olduğu renal hasarı göstermek amacıyla, 69 adet tavşanın böbreklerinde SOD ve MDA seviyelerini değerlendirmek için yaptıkları çalışmalarında, ESWL'den sonra SOD aktivitesinin azaldığı, MDA seviyesinin ise yükseldiğini belirttiler (10).

Antioksidanların serbest radikaller tarafından oluşturulan hasarı önlediği iyi bilinmektedir. Aslında bir antioksidan, düşük konsantrasyonda olsa bile, okside olabilen bir madde ile aynı ortamda olduğunda, bu maddenin oksidasyonunu önemli ölçüde önler. Vitaminler gibi diyetle alınan maddelerin oksidatif hasara karşı hücre membranlarını koruduğu rapor edilmiştir (123). Vitaminlerin oksidatif hasara karşı koruyucu işlevleri antioksidan moleküller olan glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitesini artırarak yerine getirmektedir.

Al-Awadi ve ark. ESWL'nin böbrekte serbest radikal oluşumu nedeniyle yol açtığı doku hasarının antioksidan verilmesiyle önlenileceğini düşünmüşler ve yaptıkları çalışmalarında şok dalgalarının neden olduğu renal parankimal hasarın serbest radikal oluşumuna katkıda bulunduğunu ve kullanılan oral antioksidan ajanların böbrek dokusunu bu hasardan koruduğunu belirtmişlerdir (124).

Özgüner ve arkadaşları ESWL'nin neden olduğu renal tübüler oksidatif stresi önlediği düşünülen yeni bir antioksidan ajan olan kafeik asit feniletil esterinin (CAPE) etkisini araştırmak için 30 adet tavşan ile yapmış oldukları çalışmada, tavşanların hepsine 18 kilovaltlık 3000 şok dalgası (ESWL) uygulayarak iki gruba ayırmışlardır. Grup I kontrol grubu olup grup II ye ise ESWL ve CAPE tedavisi uygulayarak karşılaştırmışlardır. Oksidatif stres markırları olarak ürik asit, lökosit sayımı, MDA ve idrarda N-asetilbetaglukozaminidaz (NAG) aktivitesini değerlendirmişlerdir. ESWL yapılan grupta MDA, NAG, ürik asit ve lökosit değerinin arttığını, CAPE tedavisi verilen grupta ise MDA, NAG, ürik asit ve lökosit değerinin azaldığını çalışmalarında belirtmişlerdir. Çalışmalarında ESWL tedavisi sonunda oksidatif stres gelişen böbrek dokusunda antioksidan kapasitenin azaldığını ve CAPE

6. Sonuçlar

Çalışmamızda böbrek taşı nedeniyle ESWL uygulanan hastalarda, ESWL'nin oksidatif stres üzerine olan etkileri kan ve idrarda araştırıldı. Kontrol grubu ile ESWL sonrası grup karşılaştırıldığında ESWL sonrası grupta kan MDA düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğu ve dolayısıyla oksidatif strese neden olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmanın birincil amaca olan idrarda oksidatif stresi göstermek elde edilen bulgularla mümkün olmadı. İdrarda oksidatif stresi göstermek için daha farklı ve spesifik parametreler gerekebilir. Ayrıca oksidatif stresi etkileyebilecek bir çok faktör olabileceğinden hasta grupları daha özenli seçilmesi faydalı olabilir.

ESWL'nin oksidatif strese neden olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Buna rağmen bu etkilerin hangi mekanizmalar ile olduğu ve önlemede ne gibi tedavilere gereksinim duyulduğunu göstermek açısından daha yüksek kapasiteli ve uzun süren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. Kaynaklar:

1. Menon M, Resnick MI. Urinary Lithiasis: Etiology, diagnosis and medikal management. In: Walsh PC, Retik TA, Vaughen ED, eds. Campbells Urology. Company, eighth edit., 2005; Vol 4:3229-3293.
2. Kim HH, Jo MK, Kwak C, Park SK. Prevalence and epidemiologic characteristics of urolithiasis in Seoul, Korea. Urology 2002; 59: 517-521.
3. Akıncı M., Esen T. and Tellaloğlu S.: Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. Eur. Urol.; 20: 200-203, 1991.
4. Matlaga BR, Assimos DG. Changing indications of open stone surgery. Urology 2002; 59: 490-494.
5. Kane CJ, Bolton DM, Stoller ML. Current indications for open stone surgery in an endourology center, Urology 1995; 45: 218-221.
6. Polat Ö, Gül O, Özbey İ, Aksoy Y. Dornier MPL 9000 ile dört yıllık extracorporeal shock wave lithotripsi sonuçları. Türk Üroloji Dergisi 1997;23:58-62.
7. Aksoy H, Aksoy Y, Turhan H, Keles S. The effect of shock wave lithotripsy on nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and urine samples. Cell Biochem Funct 2006;19.
8. Park JK, Cui Y, Kim MK, Kim YG. Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on plasma levels of nitric oxide and cyclic nucleotides in human subjects. J Urology 2002;168(1):38-42.
9. Aksoy Y, Malkoc I, Atmaca AF, Aksoy H. The effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on antioxidant enzymes in erythrocytes. Cell Biochem Funct 2006;24(5):467-9
10. Sarıca K, Koşar A, Yaman O, Bedük Y. Evaluation of ischemia after ESWL. Detection of free oxygen radical scavenger enzymes in renal parenchyma subjected to high-energy shock waves. Urol Int 1996;57(4):221-3.
11. Ozguner F, Armagan A, Koyu A, Caliskan S. A novel antioxidant agent caffeic acid phenethyl ester prevents shock wave-induced renal tubular oxidative stress. Urol Res 2005;33(3):239-43
12. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB. Family history and risk of kidney stones. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 1568-1573.
13. Resnick M, Pridgen DB, Goodman HO. Genetic predisposition to formation of calcium oxalate renal calculi. N Eng J Med 1968; 278: 1313-1318.
14. Finlayson B. Renal lithiasis in review. Urol Clin North Am 1974; 1: 181-212.
15. Parry ES, Lister IS. Sunlight and hypercalciuria. Lancet 1975;11063-1065.

16. Suvachittannont O, Meksongsee LA, Dhanamitta S, Valyasevi A. The oxalic acid content of some vegetables in Thailand, its possible relationship with the bladder stone disease. *J Med Assoc Thai* 1973;56:645-653.
17. Sutor DJ, Wooley SE, Illingworth JJ. Some aspects of the adult urinary stone problem in Great Britain and Northern Ireland. *Br J Urol* 1974;46:275-288.
18. Wats R.W.E.: Aetiological factors in stone formation, In "Oxford Textbook of Clinical Nephrology" Davison A.M., Cameron J.S., Grünfeld J.P., Kerr D.N.S., Ritz E., Minearls C.G., 2nd ed. 1317- 1337, Oxford University Press, New York, 1998.
19. Heilberg I.P.: Update on dietary recommendations and medical treatment of renal stone disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*; 15:117-123, 2000.
20. Breslau N.A., Brinkley L., Hill K.D. and Pak C.Y.: Relationship, of animal protein- rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 66:140-146, 1988.
21. Holmes R.P., Goodman H.O., Hart L.J. and Assimos D.G.: Relationship of protein intake to urinary oxalate and glycolate excretion. *Kidney. Int.*; 44: 366-372, 1993.
22. Meyer JL. Nucleation kinetics in the calcium oxalate-sodium urate mono-hydrate system. *Invest Urol* 1981;19:197-201.
23. Menon M, Resnick MI. Urinary lithiasis: Etiology, diagnosis and medical management. In *Campbell's Urology*, Walsh PC, Retik AB, Vaughan, Jr ED, Wein AJ.(Editörler), Saunders, 2002: 3229-3305
24. Nicar MJ, Skurla C, Sakhaee K, Pak CY: Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. *Urology*;21,8-14. 1983
25. Smith LH: The Medical aspect of urolithiasis: An overview. *J Urol*;141:707-710. 1989
26. Ito H, Coe FL. Acidic peptide and polyribonucleotide crystal growth inhibitors in human urine. *Am J Physion* 1977;233:455-463.
27. Khan SR, Shevock PN, Hackett RL. In vitro precipitation of calcium oxalate in the presence of whole matrix or lipid components of the urinary stones. *J Urol* 1988;139:418-422.
28. Grover PK, Marshall VR, Ryall RL. Tamm-Horsfall mucoprotein reduces promotion of calcium oxalate crystal aggregation induced by urate in human urine in vitro. *Clin Sci* 1994;87:137-142.
29. Rahman MA, Rahman B, Perveen S. Studies on serum mucoproteins in patients with urinary calculi. *Biomed Pharmacother* 1986;40:311-313.
30. Boyce WH, King JS Jr. Crystal-matrix interrelations in calculi. *J Urol* 1959;81:351.

31. Pak CY, Oata M, Lawrence EC, Snyder W. The hypercalciurias. Causes, parathyroid functions and diagnostic criteria. *J Clin Invest* 1974;54:387-400.
32. Menon M, Koul H. Clinical review 32: Calcium oxalate nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:703-707.
33. Tekgül S. Urinary stone disease in children. ESPU Educational Committee, Pediatric Urology Course Book Cappadocia 2003 pp 291-301.
34. Coe FL, Bushinsky DA. Pathophysiology of hypercalciuria (review). *Am Jphysiol* 1984;247:1-13.
35. Holmes RP, Goodman HD, Assimos DG. The distribution of urinary calcium excretion in individuals on controlled diets. *J Urol* 1995a;153:350
36. Danpure CJ, Jennings PR. Further studies on the activity and subcellular distribution of alanine: Glyoxylate aminotransferase in the livers of patients with hyperoxaluria type 1. *Clin Sci* 1988;75:315-322.
37. Williams HE, Smith LH Jr. Primary hyperoxaluria. In Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS (eds). *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 5th ed. New York McGraw-Hill 1983 pp 204-228.
38. Menon M, Mahle JC. Oxalate metabolism and renal calculi. *J Urol* 1982;127:148-151.
39. Smith LH: Hyperoxaluric states. In Coe FL, Favus MI (eds): *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. New York Raven Press 1992 pp 707-728.
40. Vainder M, Kelly J. Renal tubular dysfunction secondary to jejunoileal bypass. *JAMA* 1976;235:1257-1258.
41. Wicham JEA., Kellett MJ. Percutaneous nephrolithotomy. *Br J Urology* 1981; 53:297.
42. Preminger GM, Baker S: Hypomagnesiuric hypocitraturia. An apparent new entity for calcium nephrolithiasis. *J Lit Stone Dis* 1989; 1: 22-25.
43. Sutherland JW, Parks JH, Coe FL. Recurrence after a single renal stone in a community practice. *Miner Electrolyte Metab*;11;267-9.1985
44. Pak CYC, Resnick MI. Medical therapy and new approaches to management of urolithiasis. *Urol Clin Nort Am*; 27; 243-52.2000
45. Thornbury JR, Parker TW. Ureteral calculi. *Semin Roentgenol*; 17; 133. 1982
46. Hricak H, Okuno W. Radiology of the urinary tract. In: *Smith's general urology*. Fifteenth edition. 2000; 65-120.
47. Smith R, Verga M, McCarthy S. Diagnosis of acute flank pain: Value of enhanced helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 91.
48. Tekgül S.: Urinary stone disease in children. ESPU Educational Committee. Pediatric

49. Sutton R.A.L. The medical management of stone disease. In "Oxford Textbook of Clinical Nephrology" Davison A.M., Cameron J.S., Grünfeld J.P., Kerr D.N.S., Ritz E., Minearls C.G., 2nd ed. 1343, Oxford University Pres, New York, 1998.
50. Chow G.K., Stroom S.B. :Extracorporeal shock wave lithotripsy, The Urologic Clinics Of North America Urolithiasis edit by Resnick M.I.,;27:315-331.2000
51. Wilbert D.M,: A comparative review of extracorporeal shock wave generation, BJU International;507-511.2002
52. Eisenberger F, Miller K, Rassweiler J. Stone therapy in Urology, New York, Theime Medical Publishers Inc.:29-82.1991
53. Diren M.:Ürolityazis, ESWL, Ultrasonografi 1.baskı,3-6, 1999
54. McCullough DL:Complications of ESWL , Prob Urol;:1:604.1987
55. Wolff, S. P. 1993. Diabetes mellitus and free radicals. Br Med Bull. 49:642-652.
56. Halliwell, B. 1989. Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. Br J Exp Path. 70: 835-838.
57. Arıcıoğlu, A. Serbest oksijen radikalleri ve hücre hasarı. 1994. Doktor. 2/3: 239-242
58. Kanter, M. M. 1995. Free radicals and exercise: Effects of nutritional antioksidant supplementation. Exerc Sport Sci Rev. 23:375-398.
59. Gutteridge, J. M. C. 1995. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem. 41:1819-1928.
60. Kuyvenhoven, J. P. ve A. E. Meinders. 1999. Oxidative stress and diabetes mellitus. Pathogenesis of long term complications. Eur J Intern Med. 10: 9-19.
61. Fang, Y. Z., S. Yang ve G. Wu. 2002. Free radicals, antioxidants, and nutrition. Nutrition. 18: 872-879.
62. Brent JA, Rumack HH. Role of free radicals in toxic hepatic injury. J Free Radical Chemistry J Clinical Toxicology 1993;49:481-493.
63. Dizdaroğlu M. Mechanisms of oxidative dna damage.lesion and their measurement. kluwer academic/plenum publishers 1999;302:67-87.
64. Atalay, M. ve D. E. Laaksonen. 2002. Diabetes, oxidative stress and physical exercise. J Sports Sci & Med. 1: 1-14.
65. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide. Physiology, pathophysiology and pharmacology. J Pharmacol Review 1991;43:109-137.
66. Halliwell B. Oxygen is poisonous. The nature and medical importance of oxygen

radicals. J Med Lab Sci 1984;41:157-162.

67. Canbař A. Gıda Bilimi ve Teknolojisi. Ziraat Fakóltesi Yayını No: 78, Ç Ü Adana 1983.

68. Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. Free radical in moleculer biology. J Aging and disease 1984;65: 53-66.

69. Vallyyatyan, V. ve X. Shi. 1997. The role of oxygen free radicals in occupational and environmental lung diseases. Environ Health Perspect. 105; 1.

70. Mccord, J.M. ve B.A. Omar. 1993. Sources of free radicals. Toxicol Ind Health. 9(2): 23-37.

71. Stevenson MA, Pollock SS, Coleman CN, Calderwood SK. J Cancer Res 1994; 54:12-15.

72. Uysal M. Serbest radikaller, lipit peroksidleri organizmada prooksidanantioksidan dengeyi etkileyen kosullar. Klinik gelisim.1998; 11: 336-341.

73. Y.Baykal, F.Kocabalkan. Serbest radikalleri ve hücre hasarı. Sendrom. 2000; 9: 31 36.

74. Akkus _ . Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1. Baskı, Konya: Mimoza Yayınları, 1995: 1-110.

75. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. J Nutr 1989;119:109-111.

86. Braughler M, Chose L, Pregenter F. Oxidation of ferraus iron during peroxidation of lipid substrates. J Biochemica and Biohysica Acta 1987;921:457-464.

77. Var A. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda oksidan ve antioksidan sistemlerin incelenmesi. Uzmanlık Tezi Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyokimya bölümü, 1999.

78. Ripine JE, Bast A. Oxidative strees in chronic obstructive pulmorary disease. J Respir Crit Care Med 1997;156:341-347.

79. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. J Biochem. 1992;286:607-611.

80. Nordberg J, Arner ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. Free Radic Biol Med. 2001; 31:1287-1312

81. Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. Crit Rev Food Sci Nutr. 2004; 44: 275-295

82. Sözmen EY. Yaslanma biyokimyası. Onat T, Emerk K, Sözmen ET (editörler). İnsan Biyokimyası. 1.Baskı, Ankara: 2002; 667-672.

83. Ceballos L, Triver JM, Nicole A. Age corralated modifications of cupper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activies in human erythrocytes. J Clin Chem 1992;36:66-70.

84. Smith EL, Hill RL, Lehmal R. Principle of biochemistry. 7th cd- McBraw Hill, inc. USA. 1983;382-383.
85. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harpers biochemistry. 2nd edition. Typo 1991.
86. Mates JM, Sanchez-Jimenez F. Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes. *Front Biosci.* 1999; 4: 339-345.
87. Seven A, Candan G. Antioxidan Defense Systems. *Cerrahpasa J Med.* 1996; 27: 41-50.
88. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology.* 2003; 189: 41-54.
89. Goldfarb, A. H. 1993. Antioxidants: role of supplementation to prevent exerciseinduced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc.* 25: 232-336.
90. Yu, B. P. 1994. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev.* 74:139-162.
91. Tıdus, P. M. ve M. E. Houston. 1995. Vitamin E status and response to exercise training. *Sports Med.* 20: 12-23.
92. Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. *J Anal Biochem* 1989;183:16-20.
93. Bast, A., G. R. M. M. Haenen ve C. J. A. Doelman. 1991. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med.* 91: 28-138.
94. Halliwell, B. ve S. Chirico. 1993. Lipid peroxidation: Its mechanism, measurement and significance. *Am J Clin Nutr.* 57: 715-725.
95. Halliwell, B. 1994. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet.* 344: 721-724.
96. Stahl, W. ve H. Sies. 1997. Antioxidant defence: vitamin E and C and caretenoids. *Diabetes.* 46: 14-18.
97. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J Nutr* 1989;119:109-11.
98. Berger SJ, Gosky D, Zberowska E. Sensitive enzymatic cycling in diabetes. *J Diabetes* 1991;46:405-12.
99. Smith EL, Hill RL, Lehmal R. Principle of biochemistry. 7th cd- McBraw Hill, inc. USA. 1983;382-383.
100. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harpers biochemistry. 2nd edition. Typo 1991.
101. Yu, B. P. 1994. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev.* 74:139-162.
102. Memisogulları, R. ve E. Bakan. 2004. Levels of ceruloplasmin, transferin, and

- lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 18: 193-197.
- 103.** Hatfield, G. L. ve L. R. Barclay. 2004. Bilirubin as an antioxidant: kinetic studies of the reaction of bilirubin with peroxyl radicals in solution, micelles, and lipid bilayers. *Org Lett* 6 (10): 1539-42.
- 104.** Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J Clinical Biochemistry* 2005; 47(5): 119– 29.
- 105.** Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *J Clinical Biochemistry* 2004; 37: 112– 9.
- 106.** Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J Clinical Biochemistry* 2005; 47(5): 119– 29.
- 107.** Yagi K. Lipid peroxides in hepatic, gastrointestinal and pancreatic diseases. *Adv. Exp.Med.Biol.* 1994;366:165-9).
- 108.** Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A. Rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*. 2001 Feb;5(1):62-71).
- 109.** Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem*. 1968 Oct 24;25(1):192-205).
- 110.** Halliwell B. Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*, ed 2. Oxford, Clarendon Press 1989.
- 111.** Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis* 1993;23:118-126.
- 112.** Fenn WO, Gerschman R, Gilbert DC. Mutagenic effects of high oxygen tension on *E.coli*. *Proc Notl Acad Sc* 1997;43:1027-1032.
- 113.** Ray G, Batra S, Shukla NK et al. Lipid peroxidation, free radical production and antioxidant status in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2000; 59: 163–170.
- 114.** Halliwell B. Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*, ed 2. Oxford, Clarendon Press 1989.
- 115.** Rikans LE, Hornbrook LR. Lipid peroxidation, antioxidant and aging. *Biochim. Biophys Acta* 1997;362:116-127.
- 116.** Hu ML. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzymol* 1994; 233: 380-5.
- 117.** Kadota K, Yui Y, Hattori R, Murohara Y, Kawai C. Decreased sulfhydryl groups of serum albumin in coronary artery disease. *Jpn Circ J* 1991; 55(10): 937-41.

118. Hamvas A, Palazzo R, Kaiser L, Cooper J, Shuman T, Velazquez M, et al. Inflammation and oxygen free radical formation during pulmonary ischemiareperfusion injury. *J Apply Physiol* 1992; 72(2): 621-8.
119. Janiszewski M, Gaweda J, Drzewoski J. Concentration of serum sulphydryl groups in patients with rheumatoid arthritis dependent on age and duration of disease. *Wiad Lek* 1994; 47(17-18): 654-8.
120. Himmelfarb J, McMonagle E, McMenamin E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. *Kidney Int* 2000; 58: 2571-8.
121. Kaude JV, Williams MC, Millner MR, et al: Renal morphology and function immediately after ESWL. *AJR AmJ Roentgenol.* 1985;145:305-314.
122. Rubin JI, Arger PH, Pollack HM et al: Kidney changes after ESWL :CT evaluation.
123. Grases F, Garcia-Ferragut L, Costa-Bauza A. Development of Calcium Oxalate Crystals on Urothelium. Effect of Free Radicals *Nephron* 1998;78:296-301
124. Al-Awadi KA, Kehinde EO, Loutfi I et al. Treatment of renal calculi by lithotripsy: minimizing short-term shock wave-induced renal damage by using antioxidants. *Urol Res* 2008;36(1):51-60.