

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ
Şef: Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI

**BÖBREK TAŞLI HASTALARDA ESWL'YE BAĞLI RENAL
HASAR ÜZERİNE NAR SUYUNUN ÖNLEYİCİ ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

2014 BD 11807
Dr. Selim TAŞ

TEZ DANIŞMANI

Op. Dr. Volkan TUĞCU

İSTANBUL-2010

D.N. 775507

Refik Saydam Koleksiyonu
QVN 2014/5 - 1610

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Ali İhsan Taşçı'ya, cerrahi eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım da bana sabırla yol gösteren ve hiç bir yardımını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatını bulduğum Op. Dr. Volkan Tuğcu'ya teşekkür eder, şükranlarımı arz ederim.

Tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan İstanbul Teknik Üniversitesi Kimya- Metaraloji bölümüne, İhtisas sürem boyunca tüm bildiklerini benimle paylasan, yetismemde emegi geçen kliniğimiz uzmanlarından Op. Dr Turgay Seymen, Op. Dr. Nadir Kalfazade, Op. Dr. Necati Gürbüz ,Op. Dr. Yusuf Özlem İlbey, Op. Dr. Ekrem Güner'e, tez ve klinik çalışmalarımda desteklerini gördüğüm asistan arkadaşlarım Dr. Muzaffer Baş,Dr. Eray Kemahlı, Dr. Bedi Özbay. Dr. Serdar Karadağ, Dr. Selçuk Şahin, Dr.Bekir Aras, Dr. Hakan Polat, Dr. Ernis Su, Dr Alper Bitkin, Dr Bircan Mutlu, Dr. Erkan Sönmezay, Dr. Doğukan Sökmen, Dr Ramazan Kocakaya, Dr. Buğra Törer'e, kliniğimiz sorumlu hemşiresi Şennur Çavdar ,Nursel Şirin'e,Taşkıрма sorumlu hemşiremiz Fatma Karakuş'a ve tüm klinik ve amaliyathane çalışanlarına teşekkür ederim. Ayrıca, şimdiye kadar her zaman desteklerini gördüğüm aileme teşekkür ederim.

.....2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
1- GİRİŞ VE AMAÇ	2
2- GENEL BİLGİLER	5
3- MATERYAL VE METOD	46
4- BULGULAR	48
5- TARTIŞMA	56
6- ÇALIŞMADAN VARILAN SONUÇLAR.....	63
7- KAYNAKLAR	64



Böbrek Taşlı Hastalarda ESWL'ye Bağlı Renal Hasar Üzerine Nar Suyunun Önleyici Etkisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Üriner sistem taş hastalığının yüksek oranlarda nüksetmesi, iş gücü ve maddi kayba yol açması, açık cerrahi tedavilerin invaziv olması ve postoperatif hospitalizasyon gerektirmesi gibi sebeplerden dolayı tedavide daha noninvaziv yöntemler düşünülmüştür.^{1,2}

Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL) 1980 yılında ilk kez Chaussy ve arkadaşları tarafından üriner sistem taşlarının tedavisinde kullanılmıştır.^{3,4} Tüm dünyada o tarihten itibaren başarılı bir şekilde kullanılmakta olup en çok tercih edilen tedavi seçeneği haline gelmiştir.^{1,2,5,6}

ESWL üriner sistem taşlarının tedavisinde invazif olmayan etkin bir yöntemdir.⁷ Ancak böbrek parankimi ve çevre dokular üzerine hasarlayıcı etkileri vardır. ESWL'ye bağlı renal hasarın oluşum mekanizmaları tam anlaşılamamıştır. Isı ve darbe etkileri, renal perfüzyonda geçici düşme, iskemik hücre hasarına ve oksidatif strese bağlı serbest radikal oluşumu sorumlu mekanizmalar olarak suçlanmıştır.^{4,5,6,7,8}

Bazı çalışmalarda da ESWL'nin yapmış olduğu hasarlardan dolayı, kısıtlanması da önerilmiştir.^{9,10} ESWL'den sonra hasarı gösteren en sık histopatolojik bulgular, subkapsüler hematom, interstisyel kanama, tubulusların dilatasyonu, tubulus epitel hücrelerinde dejeneratif değişiklikler, fokal interstisyel nefrit, interstisyel ve kapsüler fibrozistir.^{11,12,13} ESWL'nin böbrekte yaptığı histopatolojik değişikliklerin, iskemi sonucu oluşan bulgularla benzerlik gösterdiği dikkat çekmektedir. İntrarenal damarların hasarına bağlı olarak lezyonun distalindeki böbrek parankiminde iskemi olduğu kabul edilmektedir.^{14,15} Bir organa gelen kan akımının çeşitli nedenlerle yetersiz hale

gelmesine veya durmasına iskemi denir. İskemi sonucunda doku hipokside kalır ve hipoksik doku hasarı ortaya çıkar. İskeminin uzun sürmesi sonucunda hücrelerin bütünlüğü kaybolur hatta hücrel ölüm meydana gelir. Reperfüzyon ise dokunun kanlanması yeniden başlamasıdır. İskemik bir dokuda kan akımının yeniden başlaması durumunda, özellikle dokuya gelip yerleşen polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından salınan serbest oksijen radikalleri (SOR) dokudaki yıkımı artırıcı etki yapar. Bu olaya reperfüzyona bağlı doku hasarı denir.¹⁶ İskemi sonucunda doku hipokside kalır ve hipoksik doku hasarı ortaya çıkar. İskeminin uzun sürmesi sonucunda hücrelerin bütünlüğü kaybolur, hatta hücrel ölüm meydana gelir.^{16,17,18,19}

İskemi sırasında aşırı serbest radikal üretimi yada antioksidan mekanizmalarda bozulma oksidatif strese yol açar. Oksidatif stres, oluşturduğu patofizyolojik süreçler sonucunda hücre hasarına neden olur. Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri dahil değişik reaktif moleküllerin bol miktarda üretildiği, oksidan ve antioksidan maddeler arasındaki bir dengesizlik durumudur.¹⁶

ESWL'den hemen sonra böbrekte geçici hasarı gösteren NAG, α -galaktozidaz, anjiyotensin konverting enzim, α -glutamil transferaz (GGT), α -2-mikroglobulin, alanin aminopeptidaz, LDH, glukozaminoglikan (GAG), immunoglobulin G, protein ve albumin gibi bazı enzim ve maddelerin idrardaki artışları rapor edilmiştir.^{20,21,22,23}

ESWL sonrası renal zedelenmenin lipid peroksidasyonuna bağlı olduğunu göstermiş ve bunu önlemek amacıyla antioksidan olarak, vitaminler, melatonin, mannitol, kaffeik asid, verapamil, allopurinol, indometasin, Prostaglandin E1, selenyum çalışılmıştır.^{24,25,26,27,28,29,30,31,32}

ESWL öncesi ve sonrası kısa ve uzun süreli renal hemodinami üzerine olan değişiklikler dikkate alındığında, renal fonksiyondaki değişikliklerin geçici olduğunu bildirenler yanında, uzun süreli etkileri olduğunu bildirenler de vardır.^{33,34,35} ESWL sonrası, hem tedavi uygulanan böbrekte hem de diğer böbrekte kan akımında azalma olduğu saptanmıştır. Hemodinamideki değişimler, renal parankimde geçici iskemiye ve tübüler fonksiyonda değişikliklere yol açar.^{36,37}

N-asetil beta-D-glikozaminidaz (NAG) yaklaşık olarak 130.000 dalton molekül ağırlığına sahip olup, idrara çıkan stabil bir glikolitik enzimdir. Özellikle böbrek proksimal tübül hücrelerindeki lizozomlarda yüksek miktarda bulunur.³⁸ İdrada NAG artışı renal tubuler foksiyon bozukluğunu gösterir. ESWL'den sonra diürez ve NAG atılımında belirgin artış olduğu gösterilmiştir, ayrıca ozmolalitede geçici düşme saptanmıştır. Bunlar ESWL'ye bağlı oluşan tübüler fonksiyon bozukluğunun göstergeleridir.^{39,40,41}

8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) oksidatif stresin; lipidler, proteinler ve DNA gibi biyolojik makromoleküller üzerinde değişiklikler oluşturarak, hücre hasarına neden olduğu bilinmektedir.^{42,43,44,45,46,47} İlk defa 1984 yılında Kasai ve Nishimura tarafından, oksidatif DNA hasarının bir belirteci olarak tespit edilmiştir.⁴⁸ 8-OHdG ölçümü, DNA'daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilmekte ve oksidatif DNA hasarını belirlemede en sık kullanılan yöntem olarak uygulanmaktadır.^{42,45}

Eritropoietin (EPO), eritropoez için gerekli olan önemli bir hematopoetik büyüme faktörü olup, 30,400 Dalton molekül ağırlığında, 165 aminoasit ve 4 karbonhidrat zincirinden oluşan glikoprotein yapısında bir hormondur. EPO, böbrekte proksimal tübüllerin yakınındaki interstisiyel hücrelerce salgılanır. Kan kaybı ve intrarenal kan akımındaki bozukluklar üretimini uyarır. ESWL hemoglobinden bağımsız olarak geçici bir EPO artışına neden olur. Bu artış doku hipoksisiyle sonuçlanan intrarenal mikrodolaşım bozukluklarına bağlanmaktadır.⁴⁹

Narın toplam ağırlığının yaklaşık %52 si yenilebilir kısmı olan meyve ağırlığı olup bunun %78 nar suyundan %22'si de çekirdek kısmından oluşmaktadır.⁵⁰ Saf Nar Suyu (NS), C vitamini ile antisianinler, punikalajin, ellajik ve gallik asit gibi polifenolik bileşikler içermektedir.^{51,52} Günümüzde kanser önleyici, antiproliferatif, apoptotik, HIV-I inhibitör, mikrobisit, kardioprotektif, antihiperlipidemik gibi önemli yararlı etkileriyle çok popüler olmuştur.^{53,54,55,56,57} Bunlara ilaveten birçok araştırmada nar ve nardan elde edilen yan ürünlerin güçlü bir serbest radikal süpürücü ve etkili bir antioksidan aktiviteye sahip olduğu belirtilmektedir.^{58,59,60}

Biz bu çalışmamızda ESWL sonrası oksidatif stressin göstergesi olarak, NAG, 8-OHdG, intrarenal mikrodolaşım bozukluğunu göstermek amacı ile eritropoetin

(EPO),renal fonksiyondaki değişim için kreatinin klirensi ve kan kreatini çalıştık. ESWL bağlı böbrek hasarına karşı Nar suyunun koruyucu etkisi olup olmadığını göstermeyi amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

İSKEMİ VE HİPOKSİYE BAğLI DOKU ZEDELLENMESİ

Bir organa gelen kan akımının çeşitli nedenlerle yetersiz hale gelmesine veya durmasına iskemi denir. İskemi sonucunda doku, hipokside kalır ve hipoksik doku hasarı ortaya çıkar. İskemi en sık görülen hücre hasar tipidir. İskeminin uzun sürmesi sonucunda hücrelerin bütünlüğü kaybolur ve hücre sel ölüm meydana gelir.^{14,16,18,19} Oksijen, hücre fonksiyonlarının temel gereksinimidir. Hipokside, ilk olarak, mitokondrial oksidatif fosforilasyonla sağlanan hücrenin aerobik solunumu etkilemektedir. Hipoksi sırasında ATP üretiminin azalması veya durması sonucu, ATP’az enziminin aktivitesi düşer. Hücrenin bir çok sistemi ATP kaybindan etkilenir. ATP’az aktivitesinin azalması hücre membranındaki Na-K pompasının yetersizliğine neden olur. Böylece hücre içinde Na birikir, K hücre dışına atılır. Hücre içinde biriken iyonlardan dolayı, hücre hipertonic hale gelir. İsoosmotik dengeyi sağlamak için hücre içine su girerek, hücre ölümü meydana gelir^{16,61,62,73}

Organizmada oksidatif mekanizmalar sonucu oluşan SOR’lerinin aşırı üretimi protein, lipid, karbonhidrat ve nükleotid gibi biyomolekülleri etkileyerek zararlı etki göstermeye başlar. Özellikle çoklu doymamış yağ asit (ÇDYA)’leri SOR’lerinin zararlı etkisinden daha kolay etkilenir. Bunun sonucunda lipid yapısında bozulmaya ve parçalanmaya yol açan lipid peroksidasyonuna neden olurlar. Membranlar ÇDYA’lerinden zengin oldukları için SOR etkisine açıktırlar ve membranda yapı ve fonksiyon bozuklukları oluşmaktadır.^{64,65,66}

Hipoksi sırasında hücre sel enerji metabolizması değişir. Oksijen seviyesi düştüğünden oksidatif fosforilasyon sona erer. Hücrede Adenozin Trifosfat (ATP) azalınca

Adenozin Monofosfat (AMP) birikir. AMP anaerobik şartlarda glikoliz ve glikojenden ATP sentezini artırarak hücreye enerji sağlar ve glikojen depoları hızla azalır. Sonuçta laktik asidoz, inorganik fosfat ve hidrojen, potasyum, birikimi ile sonuçlanarak hücre içi asidoz oluşturur.^{16,70,81} Granüllü endoplazmik retikulumdan ribozomlar ayrılır, polizomlar monozomlara parçalanır.

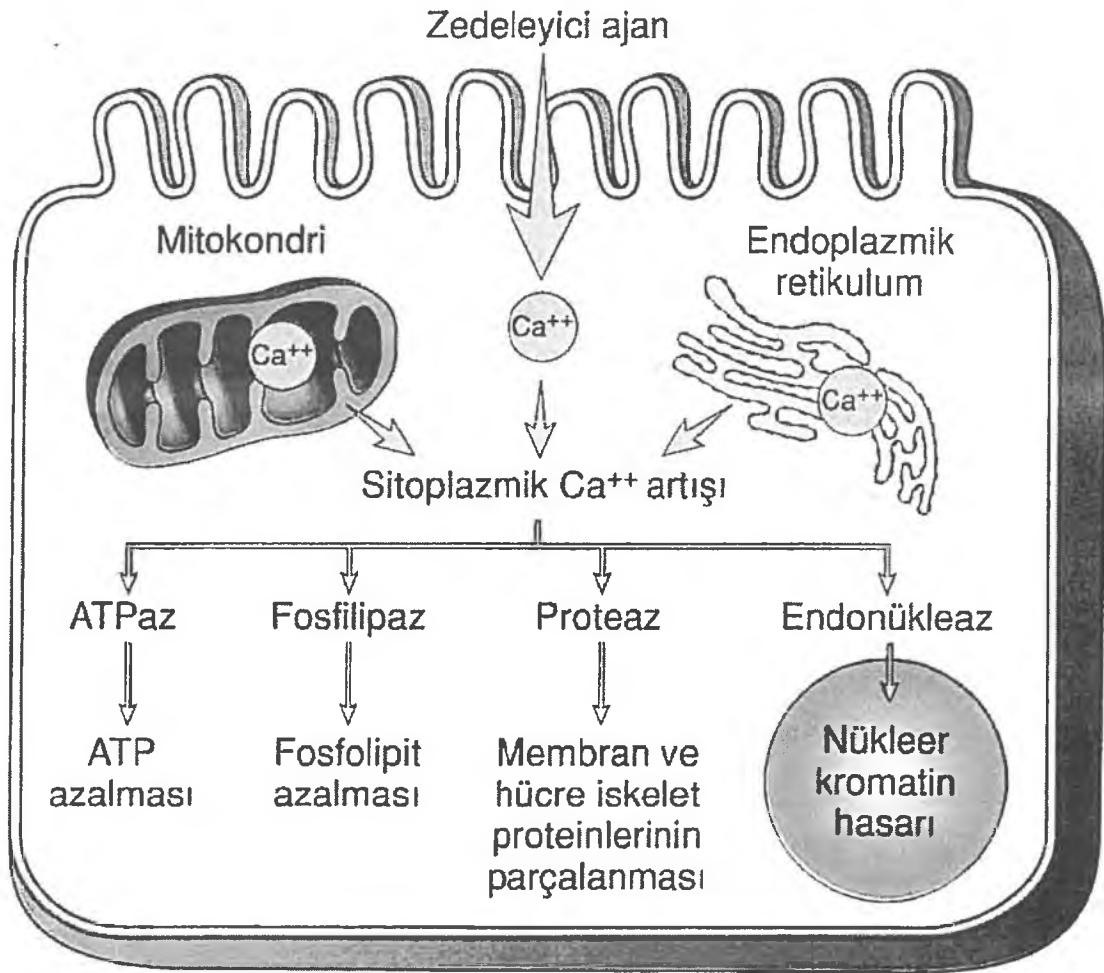
Hipoksinin devam etmesi durumunda membran geçirgenliği azalır. Bunun sonucunda, hücre yüzeylerinde şişkinlikler oluşur. Mitokondrionlarda şişme, hücre içi yoğunluk artışı, fonksiyon azalması meydana gelir. Endoplazmik retikulum da genişlemiştir. Oksijen verilmesi halinde bu bozuklukların hepsi geri dönüşümlüdür.^{16,61,62,63} Eğer iskemi devam ederse geri dönüşsüz zedelenmeye bağlı olarak, hücre ölümü oluşacaktır.^{16,70}

İki olay geri dönüşümsüz hücre zedelenmesini karakterize eder. Birincisi, kanlanma ve oksijenizasyonun tekrar sağlanmasına rağmen mitokondrial fonksiyonu geri döndürmede yetersizlik, ikincisi ise membran fonksiyonunda belirgin bozukluk gelişimidir.^{16,70}

Geri dönüşsüz zedelenme morfolojik olarak mitokondrilerde şiddetli şişme, plazma membranlarının aşırı yıkımı ve lizozomların parçalanması ile karakterizedir. Mitokondrial matrikste büyük ve kümeleşmiş amorf dansiteler gelişir. Membranlardan protein, enzim, koenzim ve ribonükleik asitlerin kaybı vardır. Ayrıca ATP sentezi için gerekli yüksek enerjili fosfatlar ve diğer metabolitler hücrenin dışarı sızdırılması nedeniyle kaybedilir. Bu dönemde pH düşmesine bağlı olarak lizozomların membranlarında zedelenme oluşur. Çeşitli enzimler lizozomların stoplazmasına geçerek asit hidrolazların aktivasyonu sonucu hücrenin komponentlerinin enzimatik sindirilmesine yol açar.

Reperfüzyon hasarının oluşmasında iki mekanizma söz konusudur. Bunlardan ilki serbest oksijen radikallerinin açığa çıkması, diğeri ise hidrolitik bir enzim olan fosfolipaz A2' nin iskemik dönemde kalsiyum etkisiyle aktive olarak membranlardaki yağ asitlerini parçalamasıdır.⁷² Fosfolipaz A2 hücre membranındaki yağ asitlerini fosfolipidlerden ayıran hidrolitik bir enzimdir. Fosfolipaz A2' nin etkisiyle lesitinden lizolesitin, sefalinden lizosefalin, fosfatidilkolinden lizofosfatidilkolin meydana gelir. Fosfolipaz A2 ayrıca prostaglandinlerin ve lökotrienlerin üretimini de uyarır. Lizolesitin çok sitotoksik bir maddedir. İskemide hücre zedelenmesinin patogeneğinde oksijen yetersizliğinin önemi

belirtilmekle birlikte kısmen artmış aktif oksijen türevleri de hücre ölümünün önemli araçlarındandır. Görüleceği gibi bu serbest radikal türevleri hücre üzerinde lipid peroksidasyonu ve diğer zararlı etkilere neden olur⁷³ Sitoplazmik serbest kalsiyum normalde ATP bağımlı kalsiyum taşıyıcıları ile oldukça düşük yoğunluklarda tutulur. İskemi veya toksinler hücre dışı kalsiyumun plazma membranından içeri akışına yol açar. Bunu hücre içi stoklardan kalsiyumun serbest bırakılması izler. Artan sitoplazmik kalsiyum sıra ile çeşitli fosfolipazları (membran hasarını ilerletir), proteazları (yapısal ve membran proteinlerini katabolize eder), ATPazları (ATP kaybını hızlandırır) ve endonükleazları (genetik materyali parçalar) aktive eder.¹⁶ (şekil 1).



Şekil 1: Hücre zedelenmesinde sitoplazmik kalsiyum artışının kaynakları ve sonuçları.

Hipoksinin ilk etkisi hücrenin aerobik solunumu yani mitokondrilerdeki oksidatif

fosforilasyonu üzerinedir. Oksijen basıncının azalması sonucu hücre içi ATP üretimi belirgin olarak azalır. ATP azalmasının hücre içindeki birçok sistemler üzerinde etkisi olur. Yukarıda tanımlandığı gibi sitoplazmik serbest kalsiyumda bir artış vardır. Ayrıca plazma membranının ATP enerjili sodyum pompasının aktivitesi azalır. Bunu sodyumun hücre içinde birikimi ve potasyumun hücre dışına çıkışı izler. Sodyum eriyiğinin net artışı, suyun izoozmotik artışı ile birlikte olup akut hücresel şişmeye neden olur. Bu şişme inorganik fosfatlar, laktik asit ve purin nükleozitleri gibi diğer metabolitlerin birikimi ile artan ozmotik yükü daha da artır. Hücre ATP de azalma ile birlikte adenosin monofosfatı (AMP) artma da fosfofruktokinaz enzimini uyarak glikojenden ATP üretimi ile hücrenin enerjisini temini amacıyla gelişen anaerobik glikoliz hızını artırır. Sonuç olarak glikojen hızla tükenir. Artan glikoliz de fosfat esterlerinin hidrolizi ile laktik asit ve inorganik fosfatların birikimine neden olarak hücre içi pH'nın düşmesine yol açar.¹⁶ Sonraki olay ribozomların granüllü endoplazmik retikulumdan ayrılması ve polizomlardan monozomların oluşumu ile protein sentezinde azalmadır. Bu aşamadan sonra iskemi hala devam ederse irreversible zedelenme gelişir. Morfolojik olarak irreversible zedelenmeye mitokondrilerin daha şiddetli vakuolizasyonu ve mitokondri matriksinde şekilsiz, kalsiyumdan zengin yoğunlukların birikimi eşlik eder.¹⁶ Membran hasarının birçok potansiyel nedeni vardır(şekil 2).

1-Membran fosfolipitlerinin ilerleyici kaybı: İskemiye bağlı kalsiyum artışı ile endojen

fosfolipazların aktivasyonu artan parçalanmaya yol açabilir.

2- Hücre iskelet anormallikleri: Hücre içi kalsiyumun artması ile aktive olan proteazlar hücre çatısına zarar verebilirler.

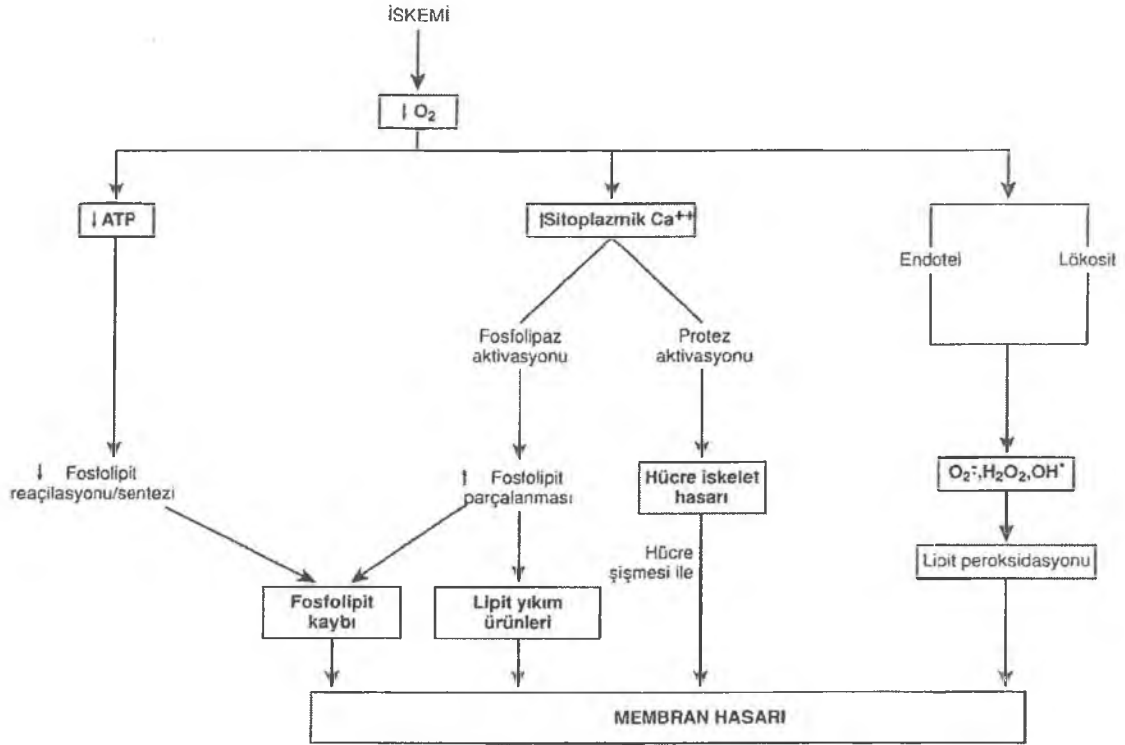
3- Toksik oksijen radikalleri: İndirgenmiş oksijen türevleri hücre membranına ve

elemanlarına zarar verirler. Bu gibi oksijen radikalleri iskemik dokularda, özellikle kan

akımının düzelmesinden sonra artar. Toksik oksijen türevlerinin büyük ölçüde reperfüzyon

sırasında zedelenme alanına gelen PMNL'ler tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir.

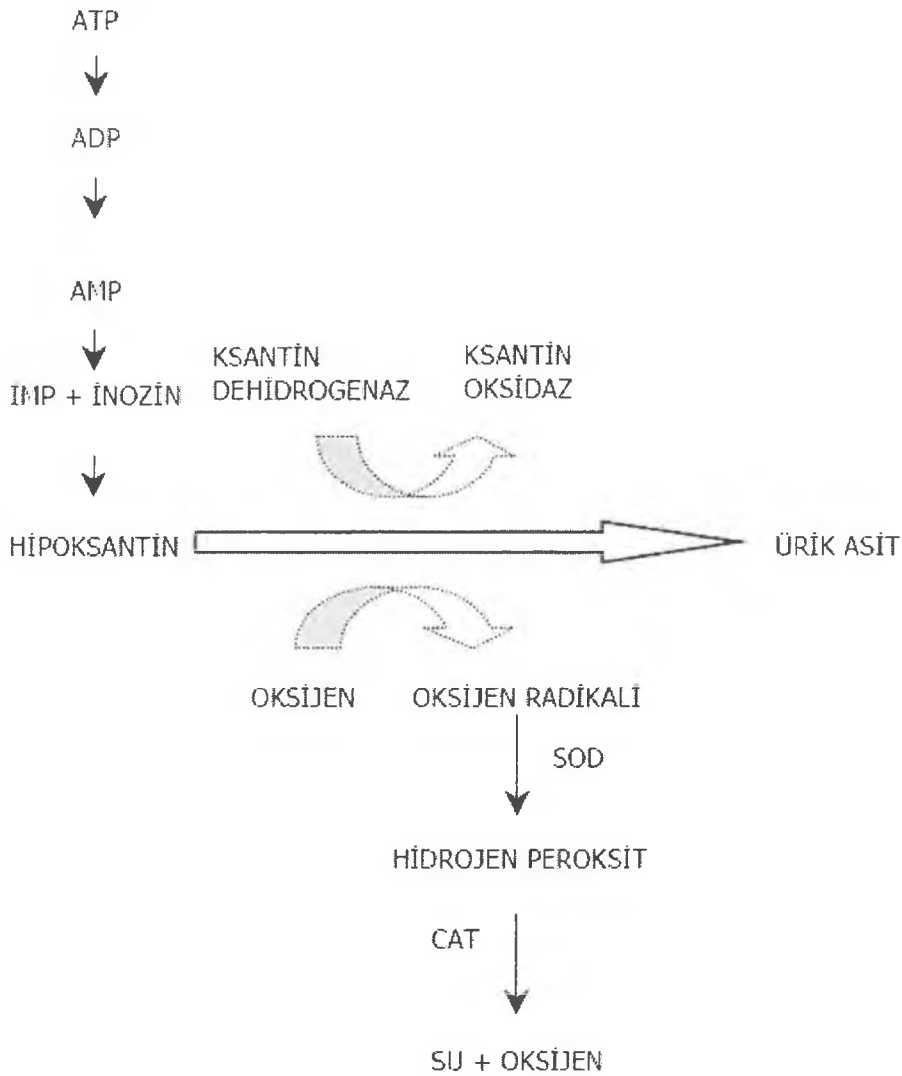
4- Lipit yıkım ürünleri: Fosfolipit parçalanması sonucu iskemik hücrelerde biriken bu katabolik ürünler membranlar üzerinde deterjan etkisi yapar. Membran hasarının mekanizmaları ne olursa olsun sonuç, yukarıda tanımlanan olaylarla kalsiyumun bol miktarda hücre içine girmesidir.¹⁶



Şekil 2: İskemide membran hasarının mekanizmaları.

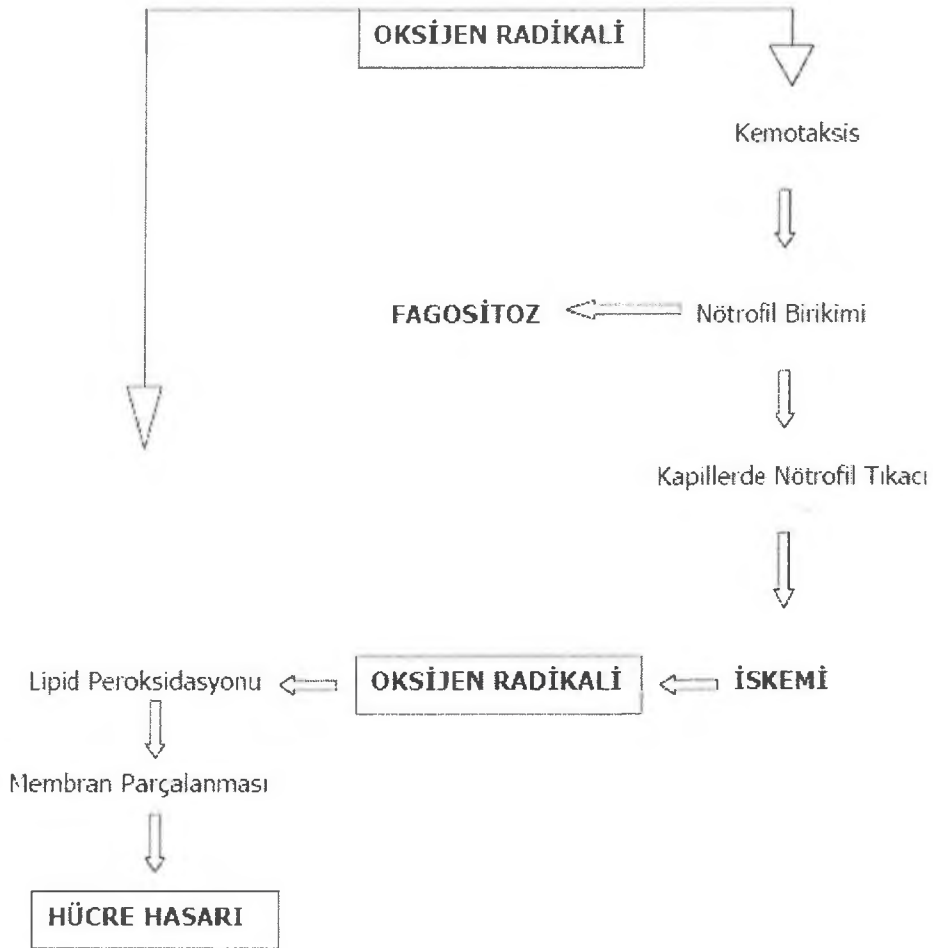
İskemide ATP sentezi durmakta fakat tüketimi devam etmektedir. ATP sırayla AMP ve son olarak da adenozine kadar parçalanır. Adenozin hızla hücre dışı ortama çıkarak burada inozin üzerinden hipoksantine çevrilir. Normoksik durumlarda hipoksantin ürik aside metabolize olur. Bu reaksiyonu ksantin dehidrogenaz enzimi katalize eder. Hipoksik durumlarda ise hipoksantin ürik aside metabolize olmadan iskemik dokuda birikir, ksantin dehidrogenaz enzimi ise ksantin oksidaza çevrilir. Reperfüzyon ile moleküler oksijenin dokuya gelmesiyle hipoksantin, ksantin oksidaz enzimi ile ürik aside çevrilirken serbest

oksijen radikali oluşur. Serbest oksijen radikali süperoksit dismutaz enzimi etkisiyle hidrojen peroksit ve oksijene dönüşür. Hidrojen peroksit ise katalaz enzimi etkisiyle su ve oksijene çevrilir.⁷⁴ (şekil 3) Serbest oksijen radikalleri hem dokuya doğrudan zarar vermekte hem de PMNL'lerin hasarlı dokuda birikmesini sağlamaktadır. Dokuya gelen aktive PMNL'ler myeloperoksidaz, elastaz, proteaz, kollajenaz, laktoferrin ve katyonik proteinler gibi enzimlerini açığa çıkarırlar. Bu enzimler hem dokudaki hasarı artırır, hem de daha fazla radikal oluşmasına neden olur.^{74,75} (şekil 4)



Şekil-3. İskemide pürin metabolizmasının gelişimi ve ksantin dehidrogenazın ksantinoksidaza çevrilmesi, reperfüzyonda oksijen radikalinin oluşumu.

Serbest oksijen radikalleri proteinler, polisakkaridler, nükleik asidler ve doymamış yağ asidleri gibi tüm biyolojik maddeler ile reaksiyona girebilmektedir. Oksijen radikalinin en karakteristik özelliği hücre membranındaki doymamış yağ asidlerinden metilen hidrojen atomunu ayırmasıdır. Bu reaksiyon hücre membranında lipid peroksidasyonunu başlatır ve ortaya konjuge dienler, lipid hidroperoksid radikalleri ve lipid hidroperoksidler gibi lipid türevi radikaller çıkar. Lipid peroksidasyonunun son ürünleri malondialdehit ve diğer aldehidler, hidrokarbon gazlar ve konjuge dienlerdir. ^{76,77}



Şekil-4: Serbest oksijen radikalinin dokudaki doğrudan ve dolaylı etkileri.

İskemi ve reperfüzyon hasarında ayrıca platelet aktive edici faktör (PAF) ve komplemanlar da rol oynamaktadır. SOR'nin endotel hücrelerini PAF üretimi yapmak üzere stimüle ettiği de gösterilmiştir. Poliansatüre yağ asitleri serbest radikal etkilerine duyarlı olmalarına karşın protein ve nükleik asitler bu zararlı etkilere karşı daha dirençlidirler. Bunun başlıca sebebi, şiddetli hasar oluşturunca zincirleme reaksiyonların protein ve nükleik asid moleküllerinde gerçekleşme ihtimalinin çok zayıf olmasıdır. Serbest radikaller DNA molekülüne çok yakın bir bölgede meydana geliyorsa, okside edici radikaller tarafından DNA molekülü kolaylıkla hasara uğratılabilmektedir.⁷⁹

Endotel koruyucu ajanlar

Endotel hücreleri tarafından oluşturulan 3 önemli koruyucu ajan prostasiklin, nitrik oksit ve adenzindir.⁸⁰ Prostatiklin vazodilatasyon yapan, nötrofil adherensini önleyen trombosit agregasyonunu inhibe eden ve lizozomal membranları stabilize eden potent bir eikosanoidir.⁸¹ Yarı ömrü 1-2 dakikadır ve etkilerini adenilat siklazı aktive edip böylece cAMP yapımını artırarak gösterir. NO, endotel hücrelerinde kalsiyum ve calmoduline bağımlı bir enzim olan NOS ile oluşturulur.⁸⁰ NO' in etkileri guanilat siklazın aktivasyonu ve böylece cGMP oluşumu ile düzenlenir.⁹² Biyolojik yarı ömrü prostasiklinden daha kısa olup 10-20 saniyedir. NO endotel hücreleri tarafından oluşturulan süperoksit radikallerini nötralize eder, vazodilatasyon yapar, trombosit adherensini inhibe eder.^{80,82,83} Endotel tarafından oluşturulan üçüncü koruyucu ajan adenzindir. Adenozin etkilerini adenilat siklazla eşleşmiş purinerjik reseptörlerin aktivasyonu ile oluşturur. Bunda guanozin trifosfat'a bağımlı bir mekanizma rol oynar.⁸⁰ Adenozin adenozin deaminaz ve adenozin kinaz enzimleriyle hızlıca metabolize olur. Prostatiklin ve NO gibi, adenozin de potent bir vazodilatördür. Endotelial hücrelere nötrofil adherensini azaltır ve nötrofil sitotoksitesini hafifletir.^{80,84}

Serbest Radikaller

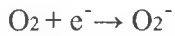
Serbest radikaller son yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulunması sebebiyle kolayca elektron alışverişi yapabilen moleküllerdir. Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transportu sırasında oluşur. Serbest radikaller organik veya inorganik moleküller şeklinde olabilirler. Cu²⁺, Fe³⁺, Mn²⁺ ve Mo⁴⁺ gibi geçiş metallerinin de

ortaklanmamış elektronları olduğu halde serbest radikal olarak kabul edilmezler. Fakat bunlar serbest radikal oluşum reaksiyonlarında katalizör olması sebebi ile önemlidir.

Reaktif oksijen türleri

A- Süperoksid Radikali :

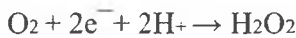
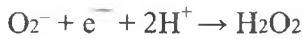
Doğal oksijen molekülünün bir elektron alması ile oluşur. En büyük kaynağı elektron transport zinciridir.



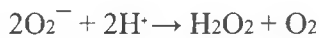
Süperoksid radikali bir serbest radikal olmakla birlikte hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metallerini indirgemesi bakımından da önemlidir.⁸⁵

B- Hidrojen Peroksit :

Moleküler oksijenin iki elektron veya süperoksidin bir elektron alması sonucu oluşan hidrojen peroksit, en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikaline kolayca yıkılır.



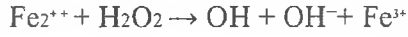
Hidrojen peroksit genellikle biyolojik sistemlerde süperoksidin dismutasyonu ile spontan olarak veya SOD katalizörlüğünde oluşur.



Hidrojen peroksit süperokside benzer, reaksiyondaki ortama bağlı olarak hem oksidan hem de redüktan gibi davranabilir.⁸⁵

C- Hidroksil Radikali :

Suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucu veya hidrojen peroksitin geçiş metalleri varlığında indirgenmesi ile (Fenton Reaksiyonu) oluşur. Yarılanma ömrü çok kısa olup son derece reaktiftir.⁸⁵



D- Singlet Oksijen

Ortaklanmamış elektron olmadığından radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Serbest radikal reaksiyonu sonucu gelişebileceği gibi serbest radikal reaksiyonunun başlamasına da yol açabilir. Oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde dönmesi sonucu oluşur.⁸⁵

Hücredeki serbest radikal kaynakları

A- Endojen Kaynaklar

1. Mitokondrial elektron transportu : Elektron taşıyıcıları oksijene elektron sızdırabilir.

Oksijen %1 oranında süperokside indirgenebilir.

2. Endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemleri (sitokrom p-450, sitokrom b5)

3. Peroksizomlar: Oksidazlar, flavoproteinler

4. Aktive fagositler ve makrofajlar

5. Otooksidasyon reaksiyonları: Fe^{2+} , adrenalin

6. Plazma membranı: Lipoksigenaz, prostoglandin sentetaz, fagositlerde NADPH oksidaz, lipid peroksidasyonu

7. Yaşlanma

B-Ekzojen Kaynaklar:

1. Aşırı oksijen konsantrasyonu (Hiperoksi)

2. Alışkanlık yapan maddeler: Alkol, uyuşturucu, sigara

3. Çevresel etkiler: Radyasyon, hava kirliliği
4. Stres: Streste katekolamin düzeyi artar. Katekolaminlerin oksidasyonu ise serbest radikal kaynağıdır.
5. Antineoplastik ilaçlar: Bleomisin, Doxorubicine, Adriamicine

Reaktif oksijen türevlerinin rolü:

Günümüzde serbest oksijen radikalleri terimi yerine, daha kapsamlı olan ve hem süperoksit, hidroksil gibi oksijen içeren radikallere hem de aslında radikal olmayan ancak reaksiyonları ile oksijen içeren radikallerin oluşumuna neden olabilen peroksit, singlet oksijen, hipoklorik asit gibi molekülleri içine alan reaktif oksijen ürünleri terimi daha yaygın olarak kullanılmaktadır.⁸⁶

Yukarıda da belirttiği gibi iskemik dokuların reperfüzyonu toksik SOR oluşumuna yol açar. Bunlar süperoksit anyonlar (O_2^-), hidroksil radikalleri ($OH^\bullet$), hipoklorik asit ($HOCl$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve nitrik oksitten derivate peroksinitrittir.⁸⁷ Oksijen kökenli serbest radikaller aracılığı ile oluşan hücre hasarında başlangıç olayı ksantin oksidaz kökenli süperoksit anyonlarının üretilmesidir.⁸⁸ İskemi sırasında sellüler ATP hipoksantin oluşturmak üzere degrade edilir. Normal koşullarda hipoksantin, ksantin dehidrogenaz yardımıyla ksantine oksidize edilir. Bununla birlikte iskemi sırasında ksantin dehidrogenaz ksantin oksidaza dönüştürülür. Substrat olarak nikotinamid adenin dinükleotid kullanan ksantin dehidrogenazın tersine ksantin oksidaz oksijeni kullanır ve bundan dolayı iskemi sırasında hipoksantin ksantine dönüşümünü katalize edemez ve bu da hipoksantin dokuda aşırı seviyelere çıkmasına yol açar. Reperfüzyonla oksijen tekrar sunulduğunda fazla miktardaki hipoksantin ksantin oksidaz ile reaksiyona girmesi toksik SOR oluşumu ile sonuçlanır.⁸⁶ Sellüler ve subsellüler membranların lipid peroksidasyonu da oksijen kökenli serbest radikallerin artırdığı hücre hasarında önemli bir mekanizmadır.⁷⁸ Hücre membranları içerisinde poliansatüre yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu, hücresel bütünlük ve fonksiyon kaybı ile sonuçlanabilir. Bu durum tek başına hidroksil radikalleri ile başlatılabileceği gibi, uygun bir şelatör varlığında O_2^- ile de başlatılabilir. Lipid

peroksidasyonu, bitişik yağ asiti moleküllerinde otokatalitik bir zincir reaksiyonu suretiyle lipid peroksil radikallerinin oluşumuna neden olabilir. OH⁻ radikalleri ilave olarak proteinler ve DNA'nın direk oksidasyonuna neden olabilir. Bu aşamada enzim inaktivasyonu ve DNA ipliklerinin kırılması söz konusudur.⁷⁸ Bu gibi DNA hasarı hem hücre ölümü hemde hücrelerin malign değişiminde rol alır. Serbest radikaller ayrıca sülfidril aracılı protein çapraz bağları oluşturarak parçalanmanın artmasına veya enzimatik aktivitenin kaybolmasına neden olur.

Serbest radikal reaksiyonları direkt olarak polipeptid parçalanmasına da yol açabilir. Proteinler serbest radikallere daha az hassas olup başlayan zararlı zincir reaksiyonunda hızlı ilerleme ihtimali daha azdır. Proteinler serbest radikal harabiyetinden aminoasit içeriğine bağlı olarak etkilenirler. Bu reaksiyonlar sonucu immunglobulin G ve albümin gibi fazla sayıda disülfid içerenlerin yapısı bozulur. HEM proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda etkilenir.¹⁶

Antioksidan Savunma:

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler.

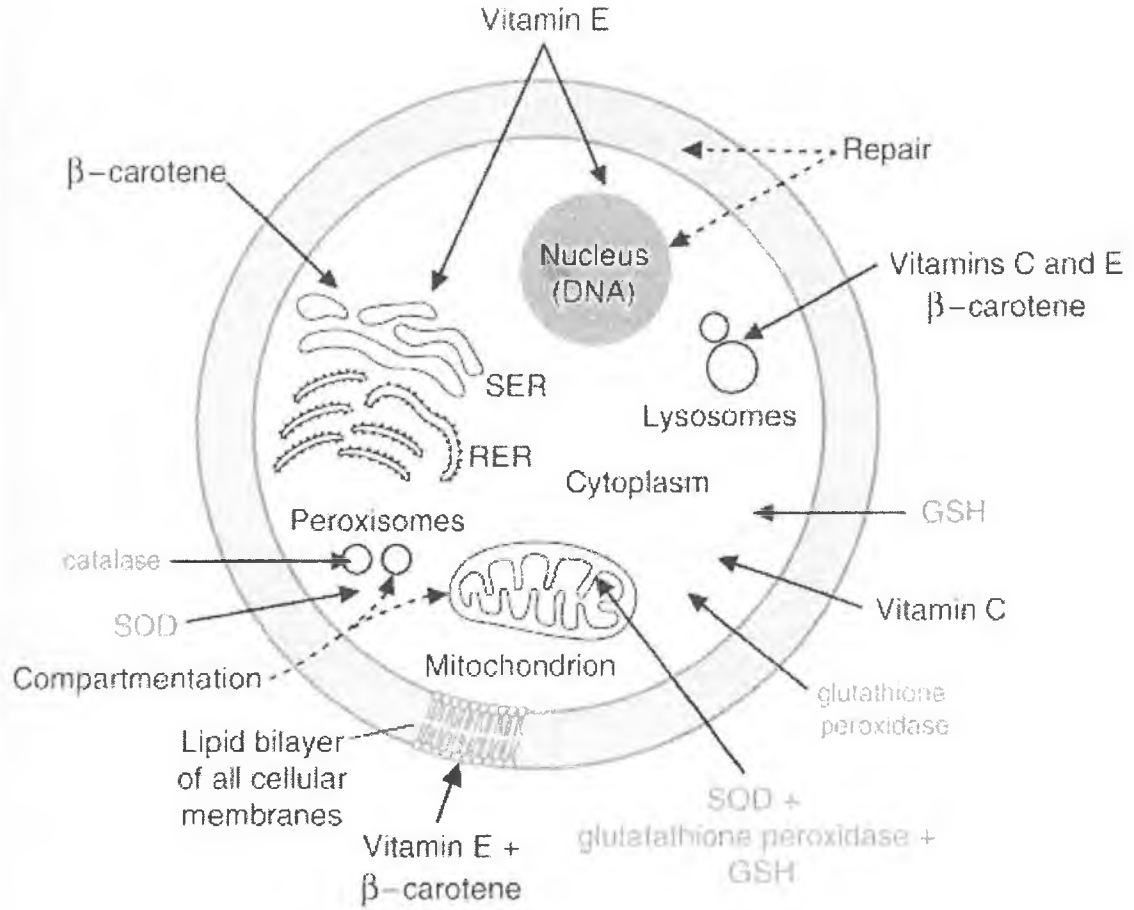
1) Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme toplayıcı etkidir. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.

2) Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme bastırıcı etkidir. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

3) Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki zincir kırıcı etkidir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.

4) Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması onarıcı etkidir. Antioksidanlar, endojen kaynaklı veya eksojen kaynaklı olabilirler. En etkili enzimatik antioksidanlar süperoksit dizmutaz, katalaz ve glutatyon eroksidazdır.^{89,90} Nonenzimatik antioksidanlar ise vitamin C, vitamin E, karotinoidler, tiol antioksidanlar (glutatyon, tioredoksin ve lipoik asit), doğal flavonoidler, pineal bez hormonları olan melatonin ve

diğer bileşiklerdir. Bazı antioksidanlar hidrofilik ortamda, bazıları hidrofobik ortamda, bazıları ise her iki ortamda etkilidirler. Örneğin vitamin C süperoksit ile sulu ortamda reaksiyona girerken vitamin E lipofilik fazda girer. Buna karşılık α -lipoik asit hem suda hem de yağda çözünebilir ve bu nedenle hücre membranında ve sitozolde çalışabilir.⁹¹(şekil 5)



Şekil 5 : Antioksidan savunma sistemleri

Tablo 1: Enzimatik ve nonenzimatik antioksidan savunma sistemleri

Enzimatik antioksidanlar	Etkileri
Sitokrom oksidaz sistemi	Hücrelerdeki O ₂ 'nin %95-99'nun detoksifikasyonu
Süperoksit dismutaz (SOD)	Süperoksit anyonunun detoksifikasyonu
Katalaz (CAT)	Hidrojen peroksitin detoksifikasyonu
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Hidrojen peroksitin detoksifikasyonu
Glutasyon redüktaz	Okside glutasyonun indirgenmesi
Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz	NADP'nin NADPH'a dönüşmesi
Nonenzimatik antioksidanlar	Etkileri
a-tokoferol	Zincir kırıcı antioksidan
b-karoten	Radikal tutucu
Askorbik asit	•OH radikali tutucu

Glutatyon	Hücre içi sülfidril tamponu
Albümin	Hem ve bakır bağlar
Seruloplazmin	Bakır bağlar
Haptoglobulin	Hemoglobin bağlar
Transferin	Dolaşımdaki demir iyonlarını bağlar
Ferritin	Dokudaki demir iyonlarını bağlar
Hemopeksin	Hem bağlayan proteindir
Bilirubin	Peroksil radikali tutucu
Ürat	Radikal tutucudur, metal iyonlarını bağlar
Glukoz	•OH radikali tutucudur
Sistein	Radikal tutucu
Koenzim Q	Antioksidanlarla etkilenebilir

Nar Suyu(NS):

Tarih ve mitolojide nar önemli yer tutmaktadır. Antik Yunan'da nar ölünün meyvesi olarak bilinmekteydi. Musavilikte yüksek dereceli din adamlarının kıyafetlerini süslerdi, Babil'de yeniden doğuşun meyvesi olduğuna inanılırdı. Pers'liler savaş alanında

yenilmezliğin sembolü olduğuna inanırlardı. Çin’de uzun yaşamı sembolize ederdi. Nar orta doğudaki birçok kültürün halk hekimliğinde hastalıklardan korunmak için kullanılmaktadır.⁹² Narın toplam ağırlığının yaklaşık %52 si yenilebilir kısmı olan meyve ağırlığı olup bunun %78 nar suyundan %22’si de çekirdek kısmından oluşmaktadır (50). Saf NS C vitamini ile antisiyaninler, punikalajin, ellajik ve gallik asit gibi polifenolik bileşikler içermektedir.^{51,52} Günümüzde kanser önleyici, antiproliferatif, apoptotik , HIV-I inhibitör, mikrobisit , kardioprotektif , antihiperlipidemik gibi önemli yararlı etkileriyle çok popüler olmuştur.^{53,54,55,56,57}

Bunlara ilaveten bir çok araştırmada nar ve nardan elde edilen yan ürünlerin güçlü bir serbest radikal süpürücü ve etkili bir antioksidan aktiviteye sahip olduğu belirtilmektedir.^{58,59,60} Her ne kadar Hippocrates, Soranus ve Dioscorides gibi hekimliğin ataları kadınlarda gebeliği önlemek amacı da narı önerse de günümüzde nar taneli yapısından dolayı kaçınılmaz bir şekilde fertilite ile ilişkilendirilmektedir.^{93,94}

Nar suyu polifenol grubu antioksidanlardan zengindir. Polifenoller diyetle en çok bulunan antioksidanlardır. Bu polifenoller arasında tannin ve antisiyaninler sayılabilir. Bu antioksidanlar vitamin-E, vitamin-C, Qenzim10 ve benzeri antioksidanlardan daha güçlüdür.⁹⁵ Nar suyunun lipid peroksidasyonuna karşı antioksidan kapasitesi olduğu gösterilmiştir. Polifenoller hücre içi ve hücre dışı üretilen reaktif oksijen türlerine karşı koruyucudur. Nar suyunun polifenol içeriği türe göre değişiklik göstermekte olup %0.2-1 arasındadır. Nar suyu, nitrik oksid sentez (eNO)’in biyolojik etkilerini güçlendiren güçlü antioksidan etkiye sahiptir.^{96,97, 98,99}

Faria ve ark NS’nun karaciğerdeki protein ve DNA oksidasyonuna ve sistemik oksidatif strese karşı koruyucu bir rolünün olduğunu bildirmektedirler.¹⁰⁰ Benzer şekilde Kaur ve ark yapmış oldukları bir çalışmada nar ekstraktının süperoksit anyonunu (O₂ .-) %53.3’e kadar, H₂O₂’i %30’a kadar, •OH radikalini %37’ye kadar ve nitrik oksit (NO)’i de %74.5’e kadar süpürebildiğini ve ayrıca •OH radikalinin neden olduğu hepatik lipid oksidasyonunu azalttığını ve GSH, GSH-Px ve CAT düzeylerini de koruduğunu bildirmektedirler.¹⁰¹ Rosenblat ve ark narın antioksidan etkisine bağlı olarak aterosklerozisin şiddetini azalttığını¹⁰², Pantuck ve ark ise NS’nun prostat kanserli erkeklerin serum oksidatif parametrelerinde önemli derecede azalmalara neden olduğunu bildirmektedirler.¹⁰³

8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)

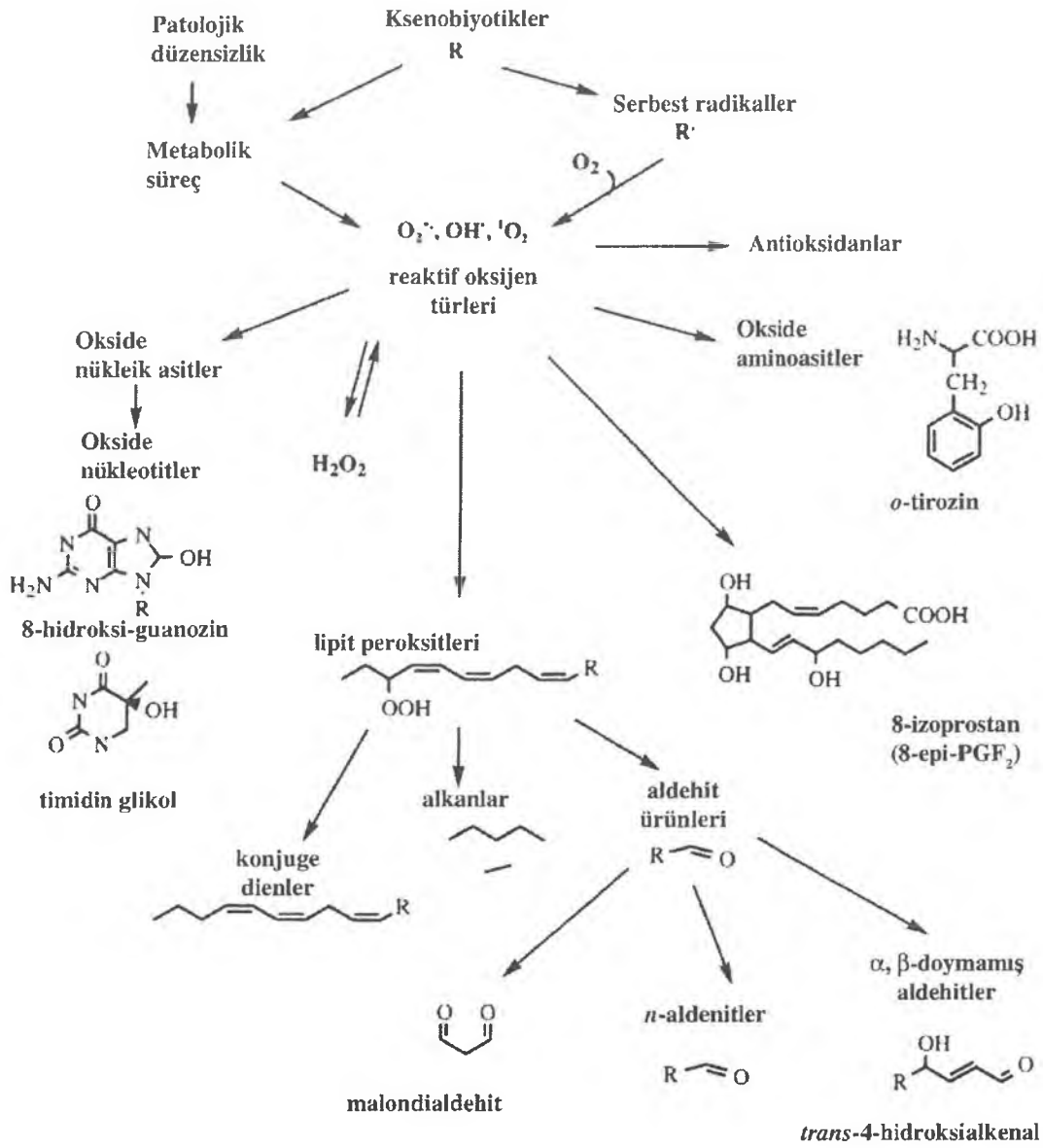
Oksidatif stressin; lipidler, proteinler ve DNA gibi biyolojik makromoleküller üzerinde değişiklikler oluşturarak, hücre hasarına neden olduğu bilinmektedir. SOR, DNA'da farklı mekanizmalar ile; baz ve şekerde lezyonlara, tek ve çift zincir kırıklarına, abazik bölgelere, DNA-protein çapraz bağlanması gibi bir takım modifikasyonlara neden olur.^{42,43,44,45,46,47} DNA'da SOR tarafından oluşan oksidatif hasar, yaşlanma, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, immun sistem hastalıkları, dejeneratif hastalıklar gibi doku fonksiyonlarının bozulması ile ortaya çıkan hastalıkların başlıca nedeni ve göstergesi olarak görülmektedir. Hücre ve dokularda oksidatif hasara uğramış, bir çok purin ve pirimidin lezyonunun tespiti ve miktar analizi yapılmıştır.

8-OHdG SOR'un DNA'da yaptığı yaklaşık 23 tane oksidatif baz hasar ürününden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilinenidir. Diğer DNA baz hasar ürünlerinin ise daha az mutajenik olmaları muhtemeldir.⁴⁵ İlk defa 1984 yılında Kasai ve Nishimura tarafından, oksidatif DNA hasarının bir belirteci olarak tespit edilmiştir.⁴⁸

Guanin DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip bileşiktir. Bu sebeple de SOR'un başlıca hedefidir.¹⁰⁴ DNA replikasyonu sırasında GC'den AT'ye dönüşüme neden olarak mutasyona eğilimi arttırır.^{43,45} Bu nedenle 8-OHdG ölçümü, DNA'daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilmekte ve oksidatif DNA hasarını belirlemede en sık kullanılan yöntem olarak uygulanmaktadır.^{43,45} SOR üretiminin artmasına sebep olan tüm etkenler, 8-OHdG oluşumuna yani oksidatif DNA hasarına katkıda bulunur. Oksijen radikali üreten ajanlar; (sigara dumanı, asbestos, x-ışınları, okside olmuş doymamış yağ asitleri), gama ışını, sigara dumanındaki polifenoller, paraquat, kainik asit, dietilbutilesterol, benzen, fecapenene, furocoumarin hydroperoxide, H₂O₂ + UV ve Ni bileşikleri gibi maddeler tarafından, deoxyguanosin'den (dG) 8-OHdG

oluşumu invitro olarak gösterilmiştir. Ayrıca kanserojen maddelerin verilmesinden sonra hayvan dokularında 8-OHdG düzeyinin artışına dair bir çok araştırma mevcuttur.^{105,106,107}

Metabolik aktiviteye bağlı artan oksijen tüketimi sonucu artmış OH üretimi, vücut moleküllerinde oksidasyona neden olur. Dokuların oksijen tüketimi ile 8-OHdG bazal düzeyi arasında doğrusal bir oran vardır. Oksidatif hasar ürünü olarak kabul edilen 'Deoxyguanosine-Malondialdehid' in idrardaki miktarı ile Kg canlı ağırlık başına tüketilen oksijen miktarı arasında doğrusal bir ilişki bulunması ve böbreklerde diğer organlara göre daha yüksek düzeyde 8-OHdG tespit edilmiş olması bu fikri desteklemektedir.^{108,109} Loft adlı bir araştırmacı tarafından sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada, vücut kütle indeksi arttıkça idrar 8-OHdG ekstraksiyon düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Erkeklerde (%29 fazla) ve zayıflarda 8-OHdG ekstraksiyon oranının yüksek çıkmasının olası nedeni olarak, metabolizmaya bağlı SOR üretimindeki artış sorumlu tutulmuştur.¹¹⁰ Shigenaga adlı araştırmacı, ratların 8-OHdG seviyesinin insanlara göre yüksek olmasının nedenini yüksek bazal metabolizmalarına bağlamıştır.¹¹¹



Şekil 6: Serbest radikal hasarı ürünleri: Serbest radikaller çeşitli makro moleküllerle

(örn: DNA, hücre membranları, proteinler) reaksiyona girerler ve sonunda pek çok farklı moleküllerin oluşmasına neden olurlar.

N-asetil beta-D-glikozaminidaz :

N-asetil beta-D-glikozaminidaz yaklaşık olarak 130.000 dalton molekül ağırlığına sahip olup, idrara çıkan stabil bir glikolitik enzimdir. Özellikle böbrek proksimal tubül hücrelerindeki lizozomlarda yüksek miktarda bulunur.³⁸ Yüksek molekül ağırlığı nedeniyle glomerülden filtre edilmez ve bu nedenle idrar konsantrasyonlarının artması proksimal

tübüler hasarı veya lizozomların bütünlüğünün kaybolduğunu gösterir. Proksimal tübüllerde bulunan eksozitoz/ endositoz transport sistemi, normal bireylerde lizozomal enzimlerin çok düşük miktarlarının atılımına neden olur. Endositoz/eksozitoz transport sistemi birbirine eşit ve zıt yönde gerçekleşen enerji bağımlı bir mekanizma aracılığıyla gerçekleşmektedir. Çeşitli nedenlere bağlı olarak bu sistem kolaylıkla tahrip olabilir ve sonuç olarak lizozomal enzim olan NAG fazla miktarda idrarla dışarı atılır. Doku ve vücut sıvılarına özgü NAG izoenzimlerinin bulunması değişik hastalıklarda bu enzimin klinik kullanımının önemini daha da artırmıştır.^{38, 112}

ESWL'den sonra diürez ve NAG atılımında belirgin artış olduğu gösterilmiştir, ayrıca ozmolalitede geçici düşme saptanmıştır. Bunlar ESWL'ye bağlı oluşan tübüler fonksiyon bozukluğunun göstergeleridir.^{39,40,41}

ERİTROPOİETİN

EPO, eritropoez için gerekli olan önemli bir hematopoetik büyüme faktörü olup, 30,400 Dalton molekül ağırlığında, 165 aminoasit ve 4 karbonhidrat zincirinden oluşan glikoprotein yapısında bir hormondur.^{113,114,115,116} Eritropoietin genlokusu 7.kromozom üzerindedir.¹¹⁷ Çoğu böbrekte (%90) ve kalanı (% 10) karaciğerde sentez edilir.^{113,114} Doku hipoksisi, EPO üretimi için başlıca fizyolojik uyarıdır ve dolaşan eritrosit sayısı ile ilişkilidir.^{49,116} EPO yapımı ile eritropoez arasında negatif geri besleme mekanizması vardır. EPO,böbrekte proksimal tübüllerin yakınındaki interstisiyel hücrelerce salgılanır. Kan kaybı ve intrarenal kan akımındaki bozukluklar üretimini uyarır. ESWL hemoglobinden bağımsız olarak geçici bir EPO artışına neden olur. Bu artış doku hipoksisiyle sonuçlanan intrarenal mikrodolaşım bozukluklarına bağlanmaktadır.⁴⁹

GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI (GFR)

GFR doğrudan ölçümü çok güç olduğundan, yerine çeşitli maddelerin kandan temizlenme hızı demek olan klirens hesabı yardımıyla dolaylı yoldan hesaplanır. Klirens ölçümü için kullanılacak olan ideal bir madde; dolaşımda serbestçe bulunmalı, glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre olmalı, nefron boyunca sekrete edilmemeli ve geri emilmemeli, sabit hızda endojen üretilmeli ve kolaylıkla ölçülebilir olmalıdır. En ideal

madde inülidir, fakat sık kullanılan yöntem kreatinin klirensidir. Kreatinin kas hücrelerinin yıkımı ile oluşur ve günde erkeklerde 20-26 mg/kg, kadınlarda 14-22 mg/kg idrarla atılır. Kreatinin klirensi ile bulunan değer gerçek GFR değerinden %15 daha fazladır. Bunun nedeni kreatininin tübüler sekresyonudur.¹⁷⁴

EXTRA-CORPOREAL SHOCK WAVE LİTHOTRİPSİ (ESWL)

ESWL'nin tarihçesi:

Günümüzde ESWL uygulaması üriner sistem taşlarının büyük bir çoğunluğunda uygulama kolaylığı ve yüksek başarı oranı nedeniyle ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Semptomatik taş hastalarının yaklaşık %80'inde uygulanmakta ve yüksek başarı oranları bildirilmektedir.^{118,119}

Böbrek taşlarının açık ameliyatla çıkarılması son 25 yıla kadar seçeneği olmayan bir işlem olarak uygulanıyordu. Çoğu kez küçük bir taş için bile bu tür girişimlere başvurmak gerekiyordu. Bu tür ameliyatların hastayı uzun süre günlük rutin aktivitelerinden ve işinden alıkoyması, uzun süre hastane yatak işgali ve ilaç giderlerinin yüksek maliyetlere ulaşması ürologları ve biofizikçileri yeni yöntem arayışlarına itmiş ve bunun doğal sonucu olarak yeni teknikler geliştirilmiştir.

Bir Alman uçak firması olan Dornier tarafından yağmur damlaları ve/veya mikrometeorlar tarafından oluşturulan şok dalgalarının uçak metalinde hasar meydana getirdiği gözlemlendi. Ortaya çıkan bu akustik hasarın, değişik kompozisyonlardaki iki maddenin şok dalgası ile karşılaşması ile ortaya çıkan destrüktif güçlere bağlı olduğu belirlendi. Daha sonra Dornier firmasının Münih Üniversitesi Araştırma Enstitüsü ile iletişime geçmesi ile 1970 yıllarında çalışmalara başlandı ve üriner taşlarda şok dalgalarının mükemmel yıkıcı kapasiteleri olduğu belirlendi. 20 Haziran 1980 yılında ESWL teknolojisinin ilk klinik uygulaması HMI cihazı ile yapıldı. Birkaç yüz hasta tedavi

edildikten sonra 1982 yılında HM2 litotriptörü geliştirildi ve 1983 yılında HM3 litotriptörü ortaya çıkartıldı. Yaklaşık 1000 hasta HM3 ile tedavi edildikten sonra 1984 yılında HM3 cihazı ticari olarak piyasaya çıkartıldı.^{120,121}

Yöntemin popülaritesi ve teknolojinin hızla bütün dünyada kabul görmesi, hastaların hızla yöntemi kabulü, kuşkusuz ESWL'nin güvenilir olması, şiddetli ve uzun süren yan etkilerinin olmamasından kaynaklanmaktadır. Ancak günümüzde ESWL'nin de anlamlı yan etkilerinin olduğu ve uygunsuz koşullarda ve riskli hasta gruplarında tehlikeli yan etkilere sebep olabileceği bilinmekte-dir. Litotriptörler ilk cihaz olan Dornier HM3 ten bu yana belirgin olarak gelişmişlerdir.¹²²

ESWL'nin temel prensipleri değişmemesine rağmen, teknolojik gelişmeler ve modifikasyonlar günümüzde kullanılan litotriptörlerin klinik uygulama alanlarını oldukça arttırmıştır. Orijinal HM3 Dornier litotriptörü ilk jenerasyon litotriptör olarak sınıflandırılır ve bütün litotriptörler arasında hala altın standart olarak bilinir. İkincil jenerasyon litotriptörler, enerji olarak elektromagnetik ve piezoelektrik kaynakları kullanmaları ile karakterizedir. Bu cihazlar daha büyük apertürlere sahip olduklarından daha az ağrıya sebep olurlar. Bir diğer özellikleri de temas ortamı olarak su ortamına ihtiyaç duymadıklarından 'kuru' ortamda uygulanabilmektedirler. Ancak yapılan çalışmalarda bu litotriptörlerde saptanan taşsızlık oranlarının daha düşük oldukları ortaya çıkmıştır. İkinci kuşak litotriptörlerin avantajlarını içeren ve daha iyi taşsızlık oranları saptayabilmek amacıyla üçüncü kuşak litotriptörler geliştirildi. Küçük ve mobil olmaları üçüncü kuşak litotriptörlerin temel avantajları olarak kabul edilmekteyse de daha az enerji üretmeleri ve daha düşük taşsızlık oranlarına sahip olmaları dezavantajları olarak ortaya çıkmaktadır. Günümüzde yaklaşık 29 üzerinde ESWL cihazı bulunmaktadır.^{118,119}

Şok Dalgalarının Fiziksel Özellikleri

Şok dalga jeneratörlerince üretilen ses dalgaları vücut dokuları gibi maddesel ortamlarda yayılma özelliği gösteren mekanik dalgalaradır. Dalga, maddesel ortamı oluşturan moleküllerin sıklaştığı (pozitif basınç) ve seyreklediği (negatif basınç) bölgelerin birbirini izlemesi ile ortamda yayılır. Basınç dalga cephesi yayılma hızı, ses dalgalarının bu ortamdaki yayılma hızını aştığında şok dalgaları oluşur. Şok dalgaları büyük genlikli ses

dalgaları veya diğer bir deyişle yüksek şiddetli ses dalgalarıdır. Şok dalgaları hızlı yükselen (nanosaniye düzeyinde) pozitif basınç pulsunu izleyen daha uzun süreli (mikrosaniye düzeyinde) negatif basınç bölümünden oluşur ve çok sayıda frekansı içerir.

123,124,125,126

ESWL'nin çalışma prensibi:

Cihazın bir parçası olan transdüser ya da litotriptör aracılığıyla şok dalgaları oluşturmak ve bunu ultrasonografi ve/veya röntgen yardımıyla üriner taş üzerinde odaklayıp şok dalgasından baskılanma, gerilme, kırılmaya neden olan güçlerle birlikte emilen enerjinin bu taşın yapısal elemanlarını birbirinden ayırarak parçalanmasını sağlamaktır. Böylece taşlar, 800-2000 kez oluşan yüksek frekanslı ses dalgaları (çarpma etkili) sayesinde daha küçük parçalara ayrılıp idrar yoluyla atılabilir hale getirilebilmektedir.¹²⁷

Cihazda ses dalgası çok sayıda kuartz kristallerinden oluşan transdüser tarafından üretilir. Kuartz kristalleri yüksek voltajlı elektrik uyarısına genişerek yanıt verirler. Elektrik uyarısından sonra kristaller eski durumuna döner, yeni bir elektrik uyarısı ile yeniden genişleme başlar. Bu genişleşip daralma sırasında moleküler sürtünmeden yüksek frekanslı ses dalgaları (şok dalgaları) ortaya çıkar. Şok dalgaları vücuda disk şeklinde bir araçla veya sadece hastanın taşının bulunduğu bölgenin su içine girdiği küçük bir havuz aracılığı ile iletilir.

ESWL'nin etki mekanizması

ESWL'de esas olan temel prensiplerin değişmemesine rağmen teknolojideki gelişmeler sayesinde ürolitiyaziste ESWL kullanımının güvenliği ve etkinliği artmıştır. ESWL'deki yeni teknolojik gelişmeleri anlamamız, maksimal taş fragmentasyonuna ulaşmamıza ve yan etkilerini en aza indirmemize katkıda bulunmaktadır.¹¹⁸

Taş kırıcıların Karakteristikleri

Litotriptörler:

1) Enerji kaynağı (jeneratörü),

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) ile karakterizedir. Bir litotriptörü diğerinden ayıran gerçek fiziksel karakteristik şok dalgası üretim yöntemidir.^{1,2, 118}

Bir litotriptörü diğerinden ayıran gerçek fiziksel karakteristik özellik, şok dalgası üretim yöntemidir. İlk piyasaya sürülen cihazlardan biri olan Dornier HM3 litotriptöründe bir su altı şok dalgası jeneratörü, odaklama için semielipsoid refraktör, dalgalarla taşı buluşturmak için 1000 litrelik su küveti ve lokalizasyonu için biplanar floroskopi mevcuttur. Teknolojik gelişmeler bu elemanların modifikasyonu ile sonuçlanmıştır.¹¹⁸

Enerji kaynağı:

Elektrik enerjisi ile çalışarak değiştirilebilen seviyelerde yüksek gerilimli güç üreten ve bundan da şok dalgası üretim sisteminde şok dalgası oluşturabilen kaynaktır.^{1,2,118}

Şok dalgası jeneratörleri noktasal kaynak jeneratörleri ve yaygın kaynak jeneratörleri olmak üzere sınıflandırılırlar. Noktasal kaynak jeneratörlerinin (spark gap/ elektrohidrolik, mikroeksploziv ve lazer şok dalga jeneratörleri) enerji kaynakları tek bir noktadan (F1) köken alır ve yansıyan enerjiyi istenilen fokal noktada (F2) odaklayabilmek için bir odaklayıcı aparat kullanırlar. Yaygın kaynak jeneratörleri (piezoelektrik ve elektromagnetik jeneratörler) ise enerjilerini geniş bir ön yüzden başlatıp distal bir noktada odaklaştırırlar.^{127,128}

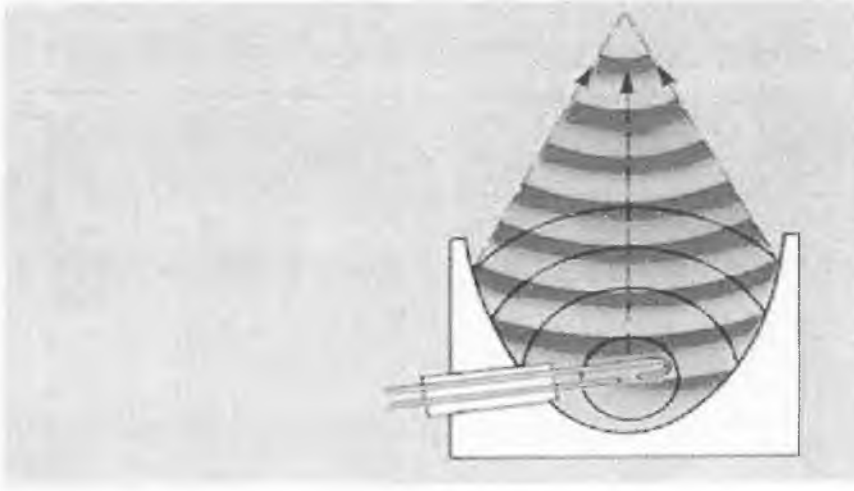
Şok dalgası üretim sistemleri

Şok dalgaları farklı biçimde üretilmektedir:

A- Kıvılcım aralığı (Spark Gap Sistemi):

Enerji üretiminde noktasal kaynakları kullanmaktadır. Bu sistem ilk jenerasyon litotriptörlerde kullanılmıştır. Bir su banyosunun tabanına yerleştirilen elektrotlar arasında 15-25 kV potansiyel farkı altındaki elektriksel deşarj sonucu suyun plazmaya

dönüştürülmesi ve meydana gelen patlayıcı etkiyle şok dalgası oluştururlar Bu şok dalgaları elipsoid refraktörlerce F2 fokal odağına konsantre edilir. Piyasada ticari olarak HM3, HM4, MFL-5000, MFL-9000, sonalith-2000, Sonalith3000 gibi cihazlar mevcuttur. Bu sistemin dezavantajı şok dalga enerjisinin yüksek değişkenlik göstermesi ve gittikçe azalmasıdır.^{129,130,131}(Şekil 7 A)



Şekil 7 A: Spark gap sistem

B- Piezoelektrik Litotriptörler:

Piezoelektrik litotriptörlerde şok dalgaları, seramik elementlerin yüksek frekanslı ve yüksek voltajlı enerji pulsarı ile uyarılmaları sonucu ani boyut değişimine uğramaları ile üretilir. Piezoseramik elementlerin boyut değişimi ultrases ve sonuçta bu enerji primer odak bölgesine yönelmiş şok dalgaları oluşturur. Küresel bir çerçevenin tabanına yerleştirilen çok sayıda çevireçten oluşan piezoelektrik litotriptörler küresel odaklama mekanizması sonucu, deri yüzeyinde çok geniş bir alana yayılan şok dalgalarının çok küçük bir odak bölgesinde yoğunlaşmasını sağlarlar.¹²⁷

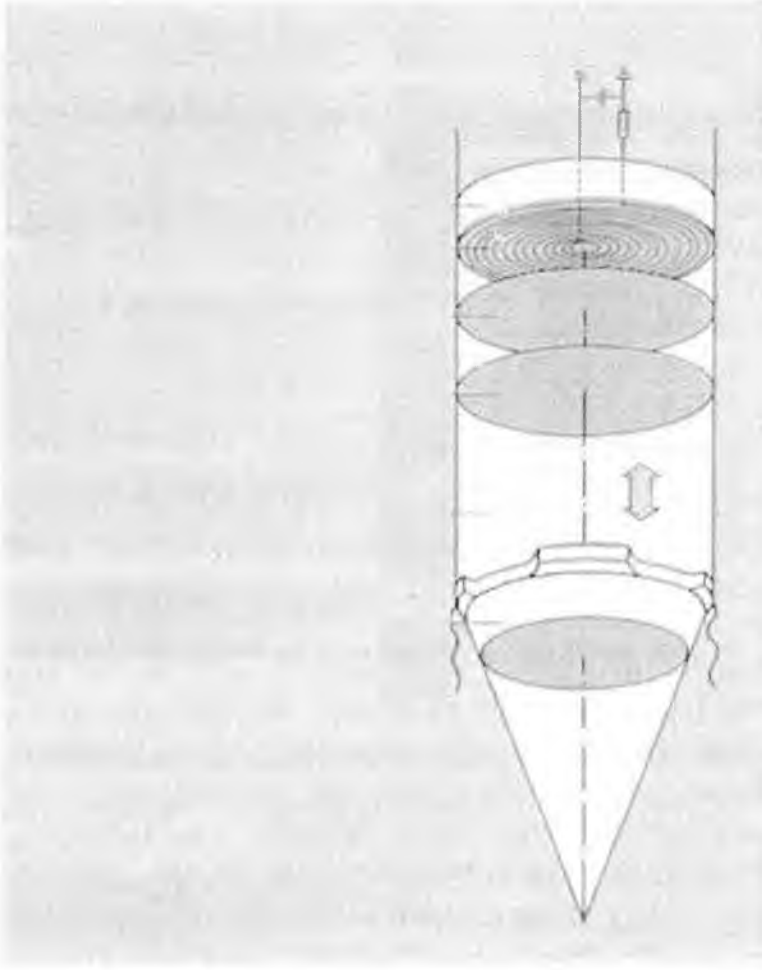
Yaygın kaynaklar kullanılmaktadır. Bu sistemde şok dalgaları, piezoseramik elementlerin yüksek frekanslı ve yüksek voltajlı (2000-6000 volt) elektrik akımı ile uyarılmaları sonucu üretilir. Piezoelektrik litotriptörlerinde bu metod kullanılmaktadır. Dezavantajı, şok dalgası üretim cihazının çapının fazla geniş olmasıdır.^{118,127,132}



Şekil 7 B. Piezoelektrik sistem

C- Elektromagnetik (EM) Litotriptörler:

Yaygın kaynaklar kullanılmaktadır. Bu cihazlarda şok tüpü içine (elektromanyetik alan) yerleştirilen elektriksel iletken metalik bir membranın bir bobinden geçen 5000-20000 volt arasındaki elektrik akımı ile titreştirilmesi sonucu şok dalgaları üretilir.¹²⁷ Su ile dolu şok tüpünde oluşan bu şok dalgaları bir akustik mercek ile odaklanarak bir bölgede yoğunlaştırılır. Bu sistemde şok dalgasını oluşturan cihazın çapı 10 cm civarındadır. Şok dalgası enerjisi %3'ten daha az değişime uğrayarak tekrar üretilmektedir.^{129,132} Bu yöntem Siemens Lithostar cihazlarında ve Modilith marka cihazlarda kullanılmaktadır.¹¹⁸ (Şekil 7 C)



Şekil 7 C: Elektromagnetik sistem

Aktarım ortamı (şok dalgalarının vücuda aktarılması):

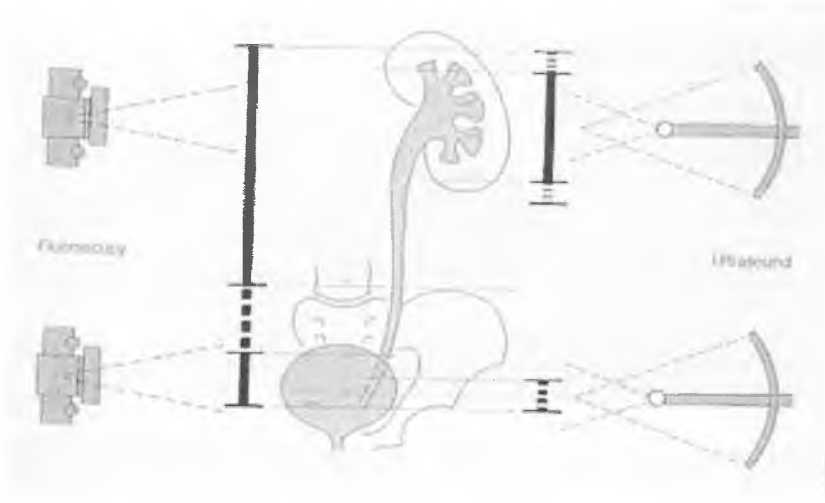
Şok dalgalarının bir ortamdan diğer ortama geçişlerinde yansıma ve kırılmaya uğramaları, bu ortamlar arasındaki akustik empedans farklılığına bağlıdır. Daha fazla akustik empedans daha fazla şok dalgasının kırılmasına ve yansımasına yol açmaktadır. Şok dalgalarının vücuda girişlerinde geçecekleri ortamın farklı akustik empedans özellik göstermemesi istenmektedir. Vücudun %75'ini su oluşturduğu için vücut içerisindeki dokular ile su yaklaşık aynı akustik özelliğe sahiptir. Bundan dolayı da şok dalgalarını kaynaktan vücuda ulaştırmada su ortamının kullanılmasına neden olmuştur.^{119,127,129} Şok dalgaları kaynaktan su ortamı aracılığı ile vücuda ulaştırıldığında ya kayba uğramamakta veya çok az kayıp oluşmaktadır.¹²⁷ İlk kullanılan Dornier HM3 cihazlarında bu amaçla

1000 litrelik su havuzları kullanılmıştır. Islak bir işlem olması ve ciddi kardiyovasküler yan etkilerinin ortaya çıkmasından dolayı bunun yerine günümüzde hastaya temas ettirilen küçük su dolu balon ve arada teması sağlayan membran jeli kullanılmaktadır.^{119,127} yeni jenerasyon litotriptörlerinin bazılarında küçük bir havuzcuktan direkt su-deri yüzeyi teması sağlanmaktadır.¹¹⁹

Taş odaklama sistemi (taşın lokalizasyonu):

Şok dalgasının odaklanması her bir enerji kaynağı için farklıdır. Şok dalgasının çıktığı yer ve fokal alan önemli faktörlerdir. Şok dalga çıkış yeri (apertür), odaklayıcı apparatusun genişliği (reflektör, şok tüpü veya reflektör tabağı) olarak tarif edilir. Şok dalga temas ortamı (coupling) litotriptör tarafından oluşturulan şok dalgasının kaybolmaksızın hastaya aktarılması için gerekmektedir.. Kaynaktan vucuda ulaştırılan şok dalgasının maksimum düzeyde taşın üzerine yoğunlaştırılması ve çevre dokularınında minimal zarar görmesi için taşın odaklanması gereklidir.^{127,132} Taşın lokalizasyonu floroskopi veya ultrasonografi (US) ile yapılmaktadır. Vücuttaki taşların görüntülenmesinde ve konumunun saptanmasında ultrasonografi ve radyografi (floroskopik odaklama) bilinen iki yöntemdir. Görüntüleme sadece uygulanan enerjinin odak noktasının ve taşın lokalizasyonu için değil, hastanın gereğinden fazla şok dalga enerjisi etkisinde kalmaması açısından da önemlidir. Birçok böbrek taşının US ile lokalizasyonu mümkündür. US'de taşın disintegrasyonu için kriter, taş gölgesinin genişlemesi, taş refleksinin artması ve sonuçta taş gölgesinin kaybolmasıdır. US ile taşın lokalize edilmesinin bazı avantajları vardır. Bunlar: X-Ray'e maruz kalmama, semiopak veya nonopak taşların lokalize edilebilmesi, ESWL tedavisi sırasında taşın veya fragmanların hareketinin görülmesi ve daha ekonomik olmasıdır. Dezavantajları ise bazı bölgelerde taş lokalizasyonunun zor olmasıdır. Kraniyal yerleşimli böbreklerin üst kaliks taşlarında 12. kotun superpoze olması nedeniyle vizualizasyonu zor olabilir. Sonografik olarak en çok problem olan üreter yerleşimli taşlardır. Sadece dilate ve 1/3 üst üreter veya intramural taş lokalize edilebilir. Bu da tüm üreter taşlarının % 40-60'ını oluşturur. Çift J stent veya nefrostomi tüpü olanlarda lokalizasyon problem olabilir. Fragmanların veya artefaktların superpozisyonuna bağlı olarak taşın büyüklüğünün saptanması yeterli olmaya Son zamanlardaki cihazlarda her ikisi de kullanılmaktadır. Taşın odaklanması USG ile daha çabuk ve daha kolay olduğu için ultrasonografi daha avantajlı görülmektedir.^{119,127}

(Şekil 8)



Şekil 8: Böbrek ve üreter taşlarının USG ve/veya Floroskopi ile odaklanabilecek bölgeleri

Taşın parçalara ayrılmasının (fragmentasyon) Fiziksel Özellikleri

- 1-Basınç çatlağı
- 2- Spallasyon (çekirdek reaksiyonu)
- 3- Akustik kavitasyon
- 4- Dinamik yorgunluk

Şok dalgaları iki ortam yüzeyinin akustik empedansları arasındaki farklılıklara bağlı olarak kırılma ve yansıma göstermektedir. Akustik empedans her hangi bir ortamın karakteristiğidir ve ortamın dansitesi ve ses hızı ile ilgilidir. Havanın dokuya göre çok farklı akustik empedansı vardır. Bu nedenle bütün litotriptörlerde gazı alınmış su kullanılır, böylece su içindeki hava kabarcıklarının şok dalgasını tutması engellenmektedir.^{129,132}

En farklı akustik empedans, taş ve onu çevreleyen idrar arasında olduğundan şok dalgası daha çok kırılma ve yansımaya uğramaktadır. Bunun da taşın parçalanmasına sebep olduğu düşünülmektedir. En küçük akustik empedansın ise su yastıkçığı suyu ile vücut dokusu arasında olduğuna, bunun da doku hasarını önlediğine inanılmaktadır. Yüzde yetmiş beşi sudan oluşan vücut içinde şok dalgaları çok az bir kayba uğrayarak dokulardan geçip, dakikadaki kan hacminin beşte birini alan kanla dolu böbrekte idrarla çevrili taşla ulaşmaktadır.

Parçalanma mekanizması taşa odaklanan şok dalgasının pozitif basınç komponenti ile başlamaktadır. Direkt olarak taşın ön yüzüne ulaşan şok dalgasının bir kısmı yansıtılırken, büyük kısmı taş içine geçerek emilir. Şok dalgalarının taşa geçen bölümü kısmen taşın arka yüzüne de yansır. Ayrıca şok dalgası taşa ulaştığında taşın ön yüzeyinde güçlü pozitif bir basınç oluşur. Basınçlı giriş (darbe) taştan geçtiğinde (önden arkaya) taştaki önceden mevcut defektlerin komşuluğunda lokal gerilme alanları oluşturur. Tanecik sınırları, kaviteler, inklüzyonlar ve diğer benzeri defektler basınç çatlaklarına sebep olur.

Basınç dalgasının, taşın kırılmasına sebep olabileceği ikinci bir mekanizma ise spallasyondur. Basınç dalgası taşa girdiğinde, karşılaştığı direncin etkisiyle farklı taraflara yansıtılır. Basınç dalgası yansıtıldıkça, gerilim dalgası haline dönüşür. Bu işlemin tekrarlaması sonucunda gerilme dalgası, taşın gerilme direncinin üzerine çıkarsa, bir nükleasyon ve sonuçta tek parça olan mikro çatlak büyümeleri oluşur, bu da spallasyon adı verilen taş bölünmesine sebep olur ve taşın yüzeyi genişleyerek daha küçük parçalara ayrılır. Çökme düzlemi, uygulanan gerilime dik lokalizasyondadır. Bu mekanizmanın çok önemli olduğu düşünülmektedir, zira böbrek taşları, birçok gevrek materyallerde olduğu gibi, gerilim kuvvetleri altında basınç (sıkıştırılmış) kuvvetlerine nazaran daha kolay göçerler. Taş kırılmasını oluştururken spallasyon etkinliğine katkıda bulunan faktörler taşın büyüklüğü, şekli ve fiziksel özellikleri (Mesela; kırık mukavemeti, akustik hız, yoğunluk ve boşluk boyutları) olmaktadır. Taşa yüksek enerjili tek şok dalgası verilmesi, taşın büyük parçalara ayrılmasına neden olurken, daha düşük enerjili tekrarlayan şok dalgaları taşın çok küçük parçalara ayrılmasına neden olur.^{129,132}

Taşın yüzeyine temas eden şok dalgası taşın arka yüzeyi tarafından geri yansıtılır. Böylece şekil 9'da görülen A ve B alanlarında şok dalgasının etkisi meydana gelirken, C alanında ise herhangi bir değişim olmaz.^{133,134} Odaklanmış olan şok dalgasının pozitif basınç komponentine ek olarak negatif basınç komponenti (gerilme kuvveti) de taş parçalanmasına neden olmaktadır. Eğer gerilme kuvveti yeterince güçlü ise ortamın kuvvetini aşabilmekte ve sıvılarda ortaya çıkan ve akustik kavitasyon adı verilen fenomeni meydana getirmektedir. Bu akustik kavitasyon taş yüzeyinde mikroerozyonlara yol açmaktadır. Diğer taraftan aynı fenomen bazen doku hasarına da neden olabilir.¹³⁵

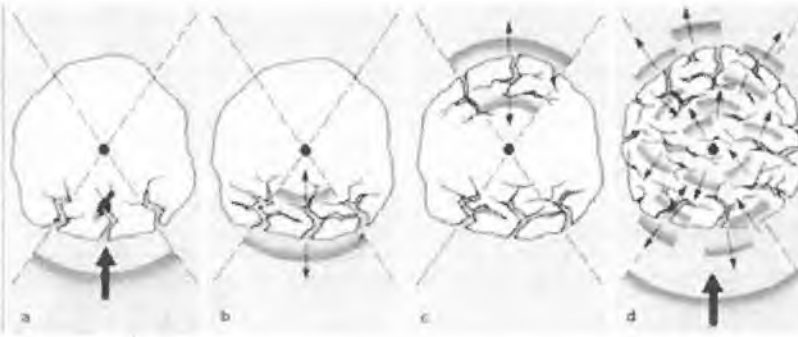
ESWL’de taş kırılmasındaki potansiyel mekanizma kaviatsyondur. Daha yapışkan gliserol solüsyonu içine deneysel olarak yerleştirilen taşlarda şok dalgaları ile kavitasyon aktivitesi oluşturulamadığından fragmentasyon oluşturulamamaktadır.^{136,137}

Darbeyi izleyen bölümdeki negatif basınç, nükleasyon bölgelerinde kabarcıkların oluşmasına sebep olmaktadır, zira sıvı gerilim altındadır. Bu nükleasyon bölgesi sıvı içindeki inhomojenitedir. Gerilim altında serbest gazın oluşumuna sebep olur. Eski basınç dalgası altında, kabarcık içerisindeki basınç, sıvının buhar basıncının altına düşer, kabarcık buharla dolar ve büyüklüğü hızla artar. (Hemen hemen 3 katına çıkar). Bu kabarcıklar büyüdükçe yaklaşık olarak 200 m saniyede büyüklükleri değişerek şiddetli bir şekilde çökerler ve yüksek sıcaklıklar ve basınçlar ortaya çıkarırlar.

Taş parçalanmasının nihai mekanizması taş kırılmasını dinamik kırılma işlemi olarak tanımlamaktadır, burada ESWL’nin sebep olduğu hasar işlem süresince birikir ve taşın kırılması ile sonuçlanır.

Kalsiyum taşları gibi sert solid taşlar, sistin taşları gibi yumuşak taşlara göre daha kolay parçalanabilir. Sistin taşları için çok daha yüksek enerjili şok dalgası ve süresi gerekir. Kalsiyum okzalat monohidrat ve sistinden ibaret taşların kırılması güçtür. Struvit taşları kalsiyum okzalat taşlarına göre daha kolay kırılabilir.¹¹⁹

Şok dalgası basınç alanının, pozitif ve negatif basınç maksimum değerleri, puls süresi, odak bölgesinin boyutları/biçimi gibi karakteristiklerinin çok iyi anlaşılması çevre dokuları potansiyel zararlardan korunurken taşların parçalanmasındaki etkinliği arttıracaktır. Bu nedenle bu parametrelerin çok iyi belirlenmesi gerekmektedir.^{138,139} (Şekil 8)



Şekil 9 . Şok dalgaları ile taşın kırılması

Şok Dalgalarının Biyolojik Etkileri :

Yüksek enerjili şok dalgalarının biyolojik etkilerinden söz ederken dalga ve uygulama ile ilgili temel özelliklerin ve biyolojik sistemin çok iyi tanımlanmış olması gerekir. Uygulamada belirtilmesi gerekli temel parametreler toplam şok dalga sayısı, puls frekansı ve SG litotriptörler için kullanılan elektrodun niteliğidir. Biyolojik sistem dikkate alındığında ise hücre türü, hücrenin içinde bulunduğu büyüme fazı ve ortam özellikleri (pH, sıcaklık, oksijen saturasyonu, nem, ozmolalite, vb) gibi konular sonuçlar açısından önemlidir.^{123,140} Şok dalgalarının hücresel zararları çok spesifik gözükmemektedir. Hücre organellerinden en fazla zarar gören mitokondrilerdir. Endoplazmik retikulumda genişleme, ikincil lizozomlarda artma, periferik hücresel süreçlerde kayıp, hücre zarı morfolojisindeki değişiklikler diğer etkiler olarak sıralanabilir.

Şok dalgalarının hücresel zararlardan sorumlu fiziksel karakteristikleri çok iyi tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, en küçük pozitif ve negatif basınç genliğine sahip EM litotriptörler, SG ve PZ litotriptörlerden daha az hücresel zarara neden olmaktadır. Uygulanan toplam şok dalga sayısı önemli parametrelerden diğeridir ve klinik uygulamada bu sayı 2000-2500 dolayındadır. Uygulamanın bir defada ve yüksek dozda yapılmasının periglomerüler ve intratübüler fibröz alanını artırması yüzünden böbrek zararını azaltmak üzere, çok sayıda küçük dozlarla yapılması önerilmektedir.¹²⁷

ESWL de tedavi prensibi:

Sıklıkla böbrekte lokal olarak veya daha çok, üst üriner sistemde bulunan taşlar için kullanılır. Taşın lokalizasyonu ve büyüklüğü uygulanan seans sayısını değiştirir. Her seans süresi ortalama 45-50 dakika sürer. ESWL, toplam taş kitlesinin 3 cm den büyük olduğu durumlarda tedavi süresinin uzaması ile komplikasyon riskinin de artması nedeniyle öncelikle tercih edilmez ve genellikle de başarılı olmaz. Böyle durumlarda tedavi, cerrahi olarak taşın çıkarılmasıyla yapılmalıdır. Ayrıca taşın şekli ve cinsi de önemlidir. Kalsiyum oksalat dihidrat taşları kolaylıkla parçalanır, ancak kalsiyum monohidrat, kalsiyum dihidrat, sistin ve matriks taşları çok sert olduğundan parçalanması zordur ve bunların tedavisinde ESWL az tercih edilir.^{3, 127,141}

Uygulama esnasındaki ağrıyı azaltmak için anestezi maddeleri enjekte edilebilir. Kırılmış taş parçaları üriner bölgeyi geçerken rahatsızlığa yol açabilir. Bu gibi durumlarda, 1 cm den büyük taşların obstrüksiyona neden olmaması için üretere kateter yerleştirilerek küçük üriner taş partiküllerinin rahat geçmesi sağlanabilir.^{3,142} Bununla beraber bu uygulama, taşın hızlı olarak geçişini engellediğinden nadir tercih edilir. Uygulama sonrası en fazla 3 günlük antibiyotik ve analjezik kullanımı önerilebilir, fakat daha uzun süreli kullanıma gerek yoktur. Başarı oranı %50 ile %90 arasındadır. Taşın yerine, cinsiyetine, uygulama tekniğine ve uygulayan kişinin tecrübe seviyesine göre bu oran değişmektedir. Genelde ESWL ile tedavide, hastaların yaklaşık %75'i 3 ay içinde parçalanmış küçük taşları düşürebilir. Hangi şiddetteki şok dalgasının güvenli olduğu net değildir. Bu nedenle komplikasyonlara yol açabilir. Çok çeşitli ESWL varyasyonu bulunmaktadır. Hastalar genellikle seans sonrası normal aktivitelerine birkaç gün içinde dönebilmektedirler.^{3,128}

Şok dalgalarının tetiklenmesi:

Kardiak aritmilerin önlenmesi amacıyla şok dalgaları elektrokardiografik olarak tetiklenmektedir. Şok dalgası QRS kompleksindeki R dalgasının oluşmasından 20 ms. sonra otomatik olarak tetiklenmektedir. Kardiak ritim bozukluğu oluştuğunda ESWL cihazı uyarmaktadır.^{1,143, 144} ESWL uygulanan kişinin solunumuna bağlı olarak böbreğin hareket etmesinde şok dalgalarının taşın üzerine odaklanmasını zorlaştırmaktadır. Bundan dolayı solunum hareketlerine uyum sağlayan yeni jenerasyon litotriptörleri kullanılmaktadır.^{1, 144}

Anestezi

ESWL ile anestezinin uygulanmasının rolü ilk ESWL deneyimlerinden bu yana oldukça değişmiştir. ESWL sırasında, basit analjeziden genel anesteziye kadar değişik şekillerde anestezi gereği olabilir.¹²³ Anestezisiz, IV analjezi, IV analjezisedasyon, genel anestezi, epidural anestezi, kısa etkili parenteral sedatif-narkotikler (alfentanil, midozolam) ile uygulamalar bildirilmiştir. ESWL anında anestezi gereksinimini azaltan bir yaklaşım da

topikal ajanların kullanılmasıdır. Lidokain ile prilokain'in karışımı olan EMLA krem bunlara en iyi örneği teşkil etmektedir.¹⁴³

Akut renal yan etkileri artıran risk faktörleri:

Yaş, obezite, küagülopatiler, soliter böbrek, trombostopeni, diyabet, korener kalp hastalığı, hipertansiyon varlığı, uzamış tromboplastin zamanı ve aspirin kullanımıdır.

Olası kronik değişiklikler, hakkında çok az şey bilinse de potansiyel uzun dönem etkiler meydana çıkabilmektedir. Bunlar sistemik kan basıncında artış, renal fonksiyonda azalma ve taş rekürrensinde artma olarak sayılabilir.

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

ESWL'nin yan etkileri:

ESWL ile tedavi edilen böbreklerin hepsinde olmasa bile, çoğunda yan etkiler gözlenebilmektedir. Son 15 yıl içerisinde böbrek hasarına yönelik pek çok çalışma yapılmıştır.^{1,145} Meydana gelen hasarların geçici ve orta derecede olduğuna inanılmaktadır. ESWL sonrası böbrekteki akut morfolojik değişiklikler künt travmayı andırmaktadır.^{123,146}

ESWL sonrası MR ve CT kullanılarak yapılan morfolojik araştırmalarda hastalarının % 63-85'inde tedaviden sonraki 24 saat içerisinde ortaya çıkan ve 1 ay içerisinde düzelebilen renal yaralanma bulguları (%24 hastada kortikomedüler ayırım kaybı, %32 hastada perirenal sıvı, %24 hastada subkapsüler hematoma, %15 hastada renal kistlerde hemoraji) gözlenmiştir.^{147,148} Bununla birlikte ESWL uygulanan hastaların %30'unda efektif plazma akımında orta derecede azalma olduğu tespit edilmiştir.^{123, 148} Ayrıca, ESWL öncesi ve sonrası yapılan renal fonksiyon çalışmaları; ESWL'nin glomerüler filtrasyon hızı (GFR) üzerine etkisinin olmadığı, sodyumun fraksiyonel

ekskresyonuna, ya da idrarı konsantre etme yeteneğine bir etkisinin olmadığını göstermiştir.¹⁴⁷

ESWL parankimal organlara uygulandığında mikrovaskülasyonda şok dalgalarına bağlı olarak fokal ve diffüz kanamalar meydana gelir.¹⁶⁴ Hasar bölgeleri yakınındaki ince cidarlı damarların ve küçük arterlerin glomeruler ve peritubuler kapillerlerin duvarlarında yırtılmalar meydana gelir. Bu durum hem tedavi edilen hem de edilmeyen böbreklerde ölçülen vazokonstrüksiyon ile bağlantılıdır. Venöz trombüsler, genelde hemoraji bölgelerinde bulunan interlobuler ve arkuat damarlarda görülür. Bu damarlardaki aşırı endotel hasarı belirtileri, endotel hücrelerin kaybı ve sayısız polimorfonükleer hücrelerin hemen birikmesi ve bu damarların luminal yüzeyine plateletlerin aktive olmasıdır; bu durum bir vaskulitisi gösterir.

Şok dalgaları, organlardaki vasküler zedelenmeye ek olarak hedef organın parankim hücrelerinde de hasar oluşturabilir. Örneğin safra kesesinde ESWL safra taşları için kullanıldığında, epitelde nekroz ve duvarda laserasyon meydana getirdiği görülebilmektedir. ESWL uzun kemiklerde, periost ve kemik iliğinde kanama alanları meydana getirerek trabekula ve büyüme plağında nekroza neden olabilir. Büyüme plağındaki şok dalgalarının etkisinin büyümeyi geciktirdiğini göstermekle birlikte ciddi periost kanamaları yeni kemik oluşumunu da stimüle edebilir. Sinir fonksiyonları ESWL'nin kavitasyon aktivitesi nedeniyle etkilenmektedir.¹⁴⁷

ESWL'nin en belirgin komplikasyonu hematüri olup %2-4 oranında rastlanmaktadır.^{4, 149,150} Bunun parçalanmış taşın üroepitelyumda yaptığı zedelenmeye, ya da renal vasküler sistem ve parankimdeki zedelenmeye bağlı olduğu bildirilmiştir.¹ Hematüri ESWL'den bir kaç gün sonraya dek devam edebilir. Hipertansiyonlu hastalarda daha sık görülmekte olup, böbrekteki hasarın kalıcı olup olmadığı araştırma konusudur.^{3,149} Hayvanlarda ESWL uygulamalarında hemoraji miktarı değişken olup tek bir bölgeden kaynaklanabilir. Ayrıca perirenal yağ dokusu, subkapsüler bağ dokusu veya tubuler parankimden de kaynaklanabildiği gibi birden fazla bölgeden de oluşabilmektedir.

Sıklıkla kontüzyon benzeri lezyonlar ve şok dalgalarının uygulandığı bölgelerde şok dalgasının şiddetine bağlı oluşan ve kısa sürede kaybolan ekimozlar görülebilir.¹⁴⁹ Genellikle venler ve kapiller zedelenmeye arterlerden daha yatkındırlar. ESWL ile görülen venöz yaralanma interlobuler ve arkuat venleri tutar.

Bu gözlemlerin çoğunluğu böbreğin tüm kısımlarını ve çevreleyen dokuların şok dalgalarına karşı hassas olduklarını, ancak mikrovaskulasyonun en fazla etkilendiğini göstermektedir. Ayrıca şok dalgası mikrovaskülerite ile birlikte nefrona ve kollektör kanallarına kolaylıkla zarar verebilmektedir. Masif hemoraji bölgelerinin yakınındaki nefronlar hasar belirtileri gösterir. Bu değişiklikler hücrelerde vakuolar değişiklikler, tubuler dilatasyon, tubuluslarda kast oluşumu (hyaline benzer kırmızı kan hücreleri) ve hafif tubuler nekrozdan ibarettir. İlk yaralanma vasküler hasar olarak görülmektedir. Hücresel değişiklikler ile ilgili elektron mikroskopik çalışmalarında apikal stoplazmalarında vakuolizasyon, apikal mikrovilluslarda kaybolma, geniş elektron yoğun stoplazmalar ve karyopiknoza ilaveten mitokondrilerde şişme görülebilmektedir. Böbreklerdeki strüktürel değişikliklere ek olarak ESWL sonrası sellüler ve vasküler zedelenmeyi gösteren serum üriner enzimlerin yükseldiği gösterilmiştir. Tubuler fonksiyon paraanminohippurik asit ekstraksiyonu ile ölçüldüğünde, tedavi edilen böbrekte önemli bir azalma olduğu, tedavi edilmeyenlerde olmadığı tespit edilmiştir.¹⁵¹

ESWL sonrasında muhtemel kronik renal değişiklikler konusunda bilgilerin az olmasına rağmen üç potansiyel uzun süreli yan etki ortaya çıkmaktadır:

- 1-Sistemik kan basıncındaki hızlanan artış
- 2-Renal fonksiyonda azalma
- 3-Taşın rekürrens oranında artmadır.

Bu üç etkinin hepsinin akut yaralanmanın F2'deki skar gelişimi ile bağlantılı olduğu görülmektedir.¹⁴⁸ Kronik morfolojik değişiklikler incelendiğinde diffüz interstisyel fibrozis, fokal kalsifikasyon bölgeleri, nefron kaybı, dilate damarlar, korteksten medullaya uzanan hiyalinize asellüler skarlar, glomerüler hyalinizasyon ve skleroz, interstisyel inflamasyon ve ödem, geniş hemotom alanları, rüptüre, obstrükte olmuş arter ve venler, peritubuler ve glomerüler kapillerlerde yırtılma olduğu görülmektedir. Bu değişikliklere bağlı olarak fonksiyon gösteren renal bölümün % 0.01-20 arasının skar formasyonu nedeniyle kaybolduğu görülmüştür. Yeni bir çalışmada Brown ve arkadaşları yeni geliştirdikleri mikrodializ tekniği ile ESWL sonrası renal zedelenmenin lipid peroksidasyonuna bağlı olduğunu göstermişlerdir.^{8,118}

Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında şok sayısı, kısa periodlar, yüksek voltaj, litotriptörün cinsi, böbrek boyutu, juvenil ya da erişkin olması travmanın derecesini arttıran faktörler olarak belirlenmiştir.¹¹⁸ Klinik araştırmalar makroskopik hematürinin ESWL sonrası en sık karşılaşılan bulgu olduğunu göstermiştir. ESWL sonrası MRI ve CT ile değerlendirilen hastaların %63-85'inde morfolojik renal etkilenmenin bulguları saptanmış olmakla birlikte bu hastaların çoğunun asemptomatik olduğu rapor edilmiştir.^{150,151 152} Radyolojik değişiklikler renal parankimde lokalize olmuş hafif kontuzyonlardan transfüzyonu gerektiren ciddi kanama ile birlikte ortaya çıkan büyük hematomlara kadar değişmektedir. Bu tür hemorajiler bir akut renal bozukluk oluşturabilir ve erken teşhis edilmemesi durumunda ölümlere dahi sebep olabilir. Radyolojik olarak gözlenebilen bu bulgular renal dilatasyon, kortikomeduller demarkasyon hattının kaybı, perirenal yağ dokusundaki düşük sinyal intensite değişiklikleri, Gerota fasya kalınlaşması hematomlar ve perirenal yağlı plandaki değişikliklerdir. Bu değişiklikler böbrek çevresindeki hemoraji ve ödeme bağlıdır. Ödem, genellikle tüm böbreği ilgilendirmesine karşın, hemoraji daha çok fokaldır.¹¹⁸ Perirenal ödem genellikle birkaç gün içerisinde kaybolmaktadır; ancak subkapsüler ödem ya da hematoma kaybolması 6 hafta ile 6 ay (ya da daha fazla) sürebilir. Hemorajinin büyüklüğü tahmin edilebilir, yeri fokaldır ve sebep olunan yaralanma tipleri açısından (özellikle vasküler hasar) özgündür. Hemoraji üç genel bölgede perirenal, subkapsüler ve intraparakimal bölgede görülmektedir. Perirenal yağlı bölge, hemorajinin en sık görüldüğü yerdir. Subkapsüler hemorajinin kapsülün uzunluğu boyunca diffuz olarak yayıldığı yada farklı hematomaları oluşturduğu bilinmektedir. İntraparakimal hemoraji bölgeleri genellikle üçgen şeklindedir, kortikomeduller birleşim noktasında en ciddi duruma gelmekte ve papiller bölgeden kapsüle doğru uzanım göstermektedir. İnsanlarda gözlenen akut histopatolojik değişiklikler çarpıcı bir şekilde ESWL uygulanan hayvanlarda da gözlenmiştir.¹³³

ESWL'den hemen sonra orta büyüklükteki arter ve venlerde endotelial zedelenme görülebilir. Özellikle arkuat venler şok dalgalarına çok hassastır. ESWL'den 1 ay sonra küçük interstisyel fibrozis alanlarında glomerüler sklerozis ve atrofi görülür. Arkuat venlerde hyalinizasyon meydana gelmektedir. Genelde renal parankim hemen hemen normaldir. Bu gözlemlerin çoğunluğu böbreğin tüm kısımlarının ve çevreleyen dokuların şok dalgalarına karşı hassas olduklarını ancak mikrovaskulasyonun en fazla etkilendiğini göstermektedir.

ESWL'ye bağlı olarak nadiren abdominal bölgede damar rüptürleri ve seans sırasında uygun pozisyon verilememesine bağlı paralizi ve kırıklar görülebilir.^{1,118,153} GİS yan etkileri; hepatik enzim yükselmeleri, pankreatit, insidental biliyer koliğe neden olabilen safra kesesi taşlarının fragmantasyonu, kolondaki mukozal erozyonlar sıklıkla ve hemen hemen kendi kendini sınırlayabilmektedir.

ESWL'den hemen sonra böbrekte geçici hasarı gösteren NAG, α -galaktozidaz, anjiyotensin konverting enzim, α -glutamil transferaz (GGT), α -2-mikroglobulin, alanin aminopeptidaz, LDH, glukozaminoglikan (GAG), immunoglobulin G, protein ve albumin gibi bazı enzim ve maddelerin idrardaki artışları rapor edilmiştir.^{20,21,22,23} ESWL'nin böbrekte yaptığı hasara bağlı olarak, geçici hipertansiyon ve kalp ritim bozuklukları gözlenebilmektedir.¹⁴⁸ Son veriler, ESWL'nin yararı göz önüne alındığında, ESWL sonrası kan basıncındaki kısmi yükselmenin önemsiz olduğunu göstermektedir. Tek böbrekli hastalarda ESWL'den sonraki beş yıl içerisinde, artan serum kreatinin düzeyleri olduğu bildirilmektedir.¹¹⁸

ESWL ncesi değerlendirme:

Dikkatli anamnez ve fizik muayeneden sonra taşın sayısı, boyutları ve lokalizasyonu belirlenmelidir. İVP ve/veya USG ile taşın distalindeki obstrüksiyon, proksimaldeki dilatasyon değerlendirilmelidir. Radyolojik incelemeler ESWL uygulanmasından kısa bir süre önce yapılmış olmalıdır. Çünkü taşların sayıları, boyutları, lokalizasyonları ve yaptığı patolojiler zaman içerisinde değişim gösterebilmektedir.^{1,118}

Vital bulgular değerlendirilmelidir. (Nabız, ateş, kan basıncı) Kontrendikasyon olup olmadığı araştırılmalı ve pacemakerli hastalardan kordiyoloji konsultasyonu istenmelidir. Rutin olarak BUN, kreatinin, hemogram, kuagülasyon testleri ve rogram tetkiki yapılmalı ve sonuçlara göre tedavi planı yapılmalıdır. Hastalar yapılacak işlem ve komplikasyonları hakkında bilgilendirilmelidir. Böbrek anomalisi (Atnalı böbrek, kaliks divertikülü v.s) bulunan olgularda ESWL ile tedavi, yüz güldürücü değildir. Hastaların taştan temizlenme oranı %20-62 olarak bildirilmektedir.^{1,154,155}

ESWL Sonuçları:

Bu tedavinin esası şok dalgalarının taşın üzerine odaklanacak şekilde gönderilmesidir. Bugün için böbrek taşlarının çok büyük bir kısmı ESWL ile tedavi edilebilir. ESWL için ideal taş, pelvis içinde ve boyutu 2 cm'ye kadar olan taşlardır. Daha büyük ve multibl olanlarda da ESWL yapılabilir, ancak istenmeyen yan etkileri fazladır. Taşın cinsi ESWL'yi etkiler. Sistin taşları ve kalsiyumfosfat dihidrat (Brushite) taşları kırılması güç taşlardır. Ürik asit taşları çok yumuşak olduğu için çok kolay kırılır. Ancak nonopak oldukları için USG ile kırılmalıdırlar.^{156, 157} İki cm'den büyük veya staghorn taşlarda ESWL öncesi endoskopik olarak üreteral kateterizasyon veya üreteral Double-J (pigtail) stent konulmalıdır. Staghorn taşların tedavisinde hala bir tartışma mevcuttur. Bunlarda yalnızca ESWL ile tedavide taşsızlık oranı %31-55 olup, birçok araştırmacı perkütan nefrolitotripsi + ESWL önermiştir.^{158,159} Ayrıca staghorn taşlarda toplayıcı sistem dilate ve intrarenal anatomik değişiklikler varsa ilk olarak perkütan girişim yapılmalıdır.¹⁶⁰ Kombine tedavide taşsızlık oranı %60'tan %10'a düşürülmektedir. Taşın büyüklüğüne ve taşın bulunduğu kalikse göre taşlar %48 ile %98 oranında ESWL ile temizlenebilir. Üst orta kaliks taşlarında taşların temizlenme oranı %70-90 iken alt kaliks taşlarında %50-60'tır.^{156,161,162} Bu oranın düşük olmasında alt pol anatomisi önemli rol oynamaktadır.¹⁵⁶ Alt pol kaliksleri farklı olarak %60 oranında ayrı ayrı drene olurken diğer üst ve orta pol kaliksleri birleşerek direne olurlar. Diğer bir faktör ise alt pol ile pelvis renalis arası açıdır. Bu açı 90 dereceden küçük ise drenaj zorlaşmaktadır.^{156,162} Alt kaliks taşlarının ESWL ile tedavisinde infundibulopelvik açı arttıkça, taş boyutu küçüldükçe ve infundibuler uzunluğun genişliğine oranı azaldıkça başarı belirgin olarak artmaktadır.¹⁵⁶

Üreter üst ve orta bölümündeki taşların ESWL ile temizleme oranı %85-92 gibi yüksek oranlarda iken alt üreter taşlarında %65-70 gibi daha düşük oranlardadır.^{163,164}

Günümüzdeki durum:

Günümüzde ESWL, üst kaliks, orta kaliks, böbrek pelvisi ve üst üreter taşlarında birinci tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Gebelik, düzeltilmemiş kuagulopati ve

aktif üriner enfeksiyonu kesin kontrendikasyon olarak kabul edilir. Tedavi seçiminde üroloğun tecrübesi ve hasta tercihi de oldukça önemlidir.¹⁶⁵

Alt pol böbrek taşlarının tedavisinde oldukça tartışmalı olmakla beraber 1 cm'den küçük taşlarda, ESWL'nin tercih edilmesi gereken metod olduğu bildirilmiştir. Üst üreter taşlarındaki ESWL'nin yüksek başarı oranları ve diğer alternatif tedavilerin potansiyel istenmeyen yan etkileri ESWL'yi, bu grupta, primer tedavi modalitesi olarak ön plana çıkarmaktadır. Orta üreter ve alt üreter taşlarında ise trend daha küçük üreteroskopların ve daha etkin intrakorporal litotriptörlerin geliştirilmesi ve daha az güçlü ve daha küçük alanlara odaklanan litotriptörlerin geliştirilmesi ile üreteroskopi yönündedir.¹⁶⁵ Bununla birlikte batı ülkelerinde üreter alt uç taşı tedavisinde URS ve ESWL'nin başarı oranları arasında belirgin fark yok iken tercihte maliyet farklılıkları belirleyici olmaktadır.^{166,167} Fakat ülkemizde maliyet analizi açısından yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.¹⁶⁶

Endikasyonları	
Böbrekte tek veya multibl taşlar (<2cm)	
Üreterde tek veya multibl taşlar	
Soliter böbrek taşları	
Enfeksiyon taşları	
Kısmi veya tam staghorn taşlar	
Cerrahi yüksek risk taşıyan hastaların taşları	
Kontrendikasyonları	
Mutlak	Göreceli
Gebelik	Pace makerli hastalar (Kardiyolog gözetiminde olmayan)
Düzeltilmemiş kuagulopati	Aorta ve renal arter kalsifikasyonları
Aktif üriner enfeksiyon	Düzeltilemeyen hipertansiyon
Taşın distalinde obstrüksiyon	İskelet anomalileri
Nonfonksiyone böbrek	Anatomik anomalili böbrek ve/veya üreter (Kaliks boynu darlığı, üreteropelvik bileşke darlığı, üreteral darlık, infravezikal darlık)
Obezite (>135)	Fonksiyonel üreteral mobilite bozukluğuNonopak taş veya büyük ya da kompleks taşlar
Abdominal aort anevrizması	Kardiyak aritmi varlığı

Tablo 2. ESWL'nin endikasyonları ve kontrendikasyonları ^{1, 147,167}

ESWL sonrası değerlendirme:

İşlem sonrasında hastalar hemodinamik ve fiziksel olarak stabil olana kadar doktor kontrolü altında olmalı ve oluşabilecek rahatsızlıklarda gerekli tedaviler yapılmalıdır. Medikal tedavi ile kontrol edilemeyen ağrı, ateş, karın ağrısı, tekrarlayan bulantı, kusma gibi üriner sistem obstrüksiyon semptomları oluştuğunda en yakın sağlık kurumuna muracaat etmeleri gerektiği söylenmelidir. Ayrıca biyokimyasal araştırma için ESWL sonrasında idrarlarında tespit edebilecekleri taş parçalarını toplamaları hastalardan istenmelidir.¹

Kırılan taş parçalarının üreterden geçişi sırasında oluşabilecek ağrılar açısından hastalar uyarılmalıdır. ESWL sonrası sıvı alımı artırılmalıdır. İki hafta sonra yatarak çekilen boş batın grafisi veya USG ile üriner sistem ve kırılan taş parçaları değerlendirilmelidir. Operasyon öncesi konulan D-J stentler varsa hastaya mutlaka bildirilmeli ve genellikle ilk ay içinde alınmalıdır.^{1,158}

Kırılan taş parçaları üreterin herhangi bir yerinde özellikle 1/3 üreter alt kısmında birikebilir (Stein strasse). Hastalar asemptomatik ise sık tekrarlanan yatarak boş batın grafileri ile takip edilmeli ve gerektiğinde perkütan nefrostomi ile drenaj sağlanarak hidronefroz dekompresse edilmelidir. Sonuç başarısız olursa endoskopik retrograt işlemler ile taş parçaları düşürülmelidir.^{1,2,168,169}

Başarılı bir ESWL tedavisinde hedef, taşın tam parçalanması ve taş parçalarının idarla tamamen atılmasıdır.¹⁴³ ESWL'de başarı; böbrekteki taşın büyüklüğüne, böbrek toplayıcı sisteminin şekline, kalikslerin anatomik düzenlemesine, taşın kompozisyonuna, taşın lokalizasyonuna, önceden geçirilmiş renal veya üreteral cerrahiye, üreteral anatomiye, böbrek fonksiyonuna, hastanın ambulasyonuna ve hidrasyon potansiyeline bağlıdır.^{1,170,171} Başarı yani stone-free postoperative 3. ayda yapılacak radyolojik tekikler sonucuna göre değerlendirilebilir.¹

3. Materyal-Metod:

Nar Suyunun Hazırlanması:

Çalışmamızda kullanılan nar suyu, İstanbul Teknik Üniversitesi, Kimya-Metaluroji Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü Laboratuvarlarında gıda tüzüğüne uygun standartlarda hazırlandı. Taze narlar yıkandıktan sonra, iç, dış kabukları ve çekirdekleri ile beraber pres ile sıkıldı. Filtrasyon işlemini kolaylaştırmak ve pektin jel oluşumunu önlemek için pektinaz enzimi ile muamele edildi. Daha sonra filtrasyon işlemi gerçekleştirilip, postörize edildi ve kurutuldu. Yaklaşık 1 kg nardan 400 gr ekstre elde edildi. 10 gr nar ekstersi, 90 ml içme suyu ile sulandılarak 3000 devirde 20 dakika süre ile santrifüj edildi. Hazırlanan bu konsantrasyon her 100 ml'sinde 10 gr nar suyu içermektedir.^{95, 172, 173}

Çalışma dizaynı

Böbrek taşı nedeniyle ESWL uygulanacak hastalardan üç grup oluşturuldu. Her gruba 30 hasta alındı. Hastalara . PCK Stonelith-V5 Litotriptör ile şok dalgası değeri 18-24 kV(ortalama 20) aralığında 2000-2500 (ortalama 2100) atış yapıldı. ESWL öncesi değerlendirme: Dikkatli anamnez ve fizik muayeneden sonra taşın sayısı, boyutları ve lokalizasyonu belirlendi. İVP ve/veya USG ile taşın distalindeki obstrüksiyon, proksimaldeki dilatasyon değerlendirildi. Radyolojik incelemeler ESWL uygulanmasından kısa bir süre önce yapılmış olmasına dikkat edildi. Vital bulgular değerlendirildi. (Nabız, ateş, kan basıncı). Rutin olarak BUN, kreatinin, hemogram, koagülasyon testleri yapıldı. Hastalar yapılacak işlem ve komplikasyonları hakkında bilgilendirildi. Hipertansiyonu, diyabeti, sigara kullanımı, malignitesi ve idrar yolu enfeksiyonu olan ve daha önce ESWL gören veya böbrek taşı nedeniyle ameliyat olmuş, tedaviyi kabul etmeyenler ve kontraendikasyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

ESWL öncesi 1 hafta boyunca tüm hastaların sebze ve meyveden fakir bir diyet uygulandı. Grup 1 (kontrol grubu)'deki hastalara sadece ESWL tedavisi uygulandı. Grup 2 (çalışma grubu)'deki hastalara ESWL'den 2 gün önce 30 ml/kg/gün hazırlanan nar suyu karışımı 2 gün oral alınması önerildi. Grup 3(plasebo grubu)'teki hastalara ESWL'den 2 gün önce 30 mg/kg/gün su oral 2.gün alınması önerildi. Oksidatif stres DNA lezyonunu gösteren lipid peroksidasyonun belirteçleri ve ESWL'den sonra tübüler hasar göstermek amacı ile: Her üç gruptaki hastalardan ESWL'den 3 gün önce ve hemen sonra 24 saatlik

idrar toplandı ve spot idrar numunesi alındı. Tam idrar tetkiki ve 24 saatlik idrarda NAG, ozmolalite, hacim, kreatinin, 8OHdG bakıldı. ESWL'den 2 gün önce ve 3 saat sonra 12 saatlik açlık sonrasında tüm hastalardan venöz kan örnekleri alındı. Kuru tüpe 3 ml periferik venöz kan örneği alınarak aynı gün hastanemizin biyokimya laboratuvarında üre, kreatinin ve EPO düzeylerine bakıldı. Kreatinin klirensi için 24 saatlik idrar toplanarak $Kr.Kl(mg/dk) = \frac{\text{İdrar kreatini (mg/dl)} \times 24 \text{ saatlik idrar volmu (ml) }}{\text{serum kreatini (mg/dl)} \times 1440}$ formülü ile hesaplandı.¹⁷⁴

Eritropoetin:Biomerica (according to IVDD 98/79/EC MDSS Burckhardstrasse 1 30163 Hannover, Germany) marka kitle katologa uygun olarak spektrometrik yöntem ile çalışıldı.

8-OHdG: Northwest (Vancouver,WA 98662 product NWK-0HDG01) marka kitle katologa uygun olarak elisa yöntemi ile çalışıldı.

NAG Diazyme:(12889 Gregg curt Poway CA 92064,USA) marka kitle katologa uygun olarak elisa yöntemi ile çalışıldı.

İstatistiksel Analiz:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi

4. BULGULAR

Tablo 3: 8- O HdG ile ilgili değerlendirmeler

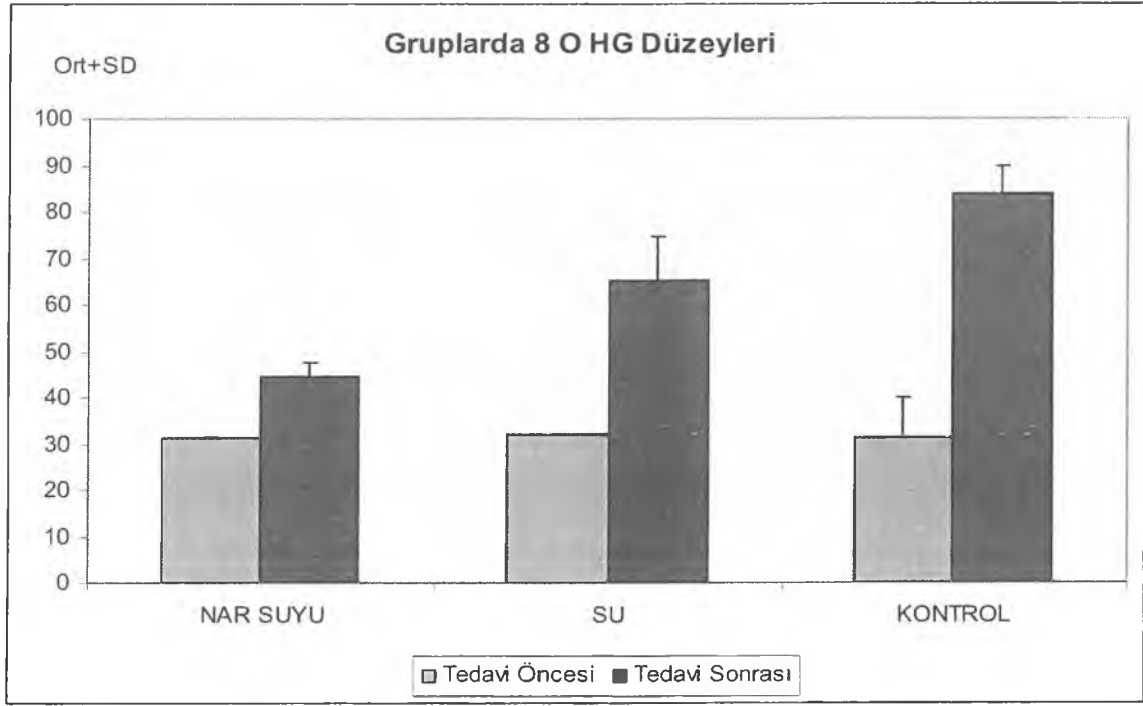
	NAR SUYU	SU	KONTROL	
8 O HG	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	⁺ p
Tedavi Öncesi	31,23±10,24	32,21±10,38	31,32±8,72	
Tedavi Sonrası	44,40±13,13	65,45±19,12	83,71±16,17	
⁺⁺ p	0,001**	0,001**	0,001**	
% değişim	47,85±39,45 (38,77)	110,52±43,66 (111,10)	178,25±55,91 (166,54)	0,001**
⁺ Kruskal Wallis test ⁺⁺ Paired Samples t test **p<0,01				

Nar suyu grubunda; tedavi öncesine göre tedavi sonrası 8 O HG düzeylerinde görülen ortalama 13,16±7,71 düzeyindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,01).

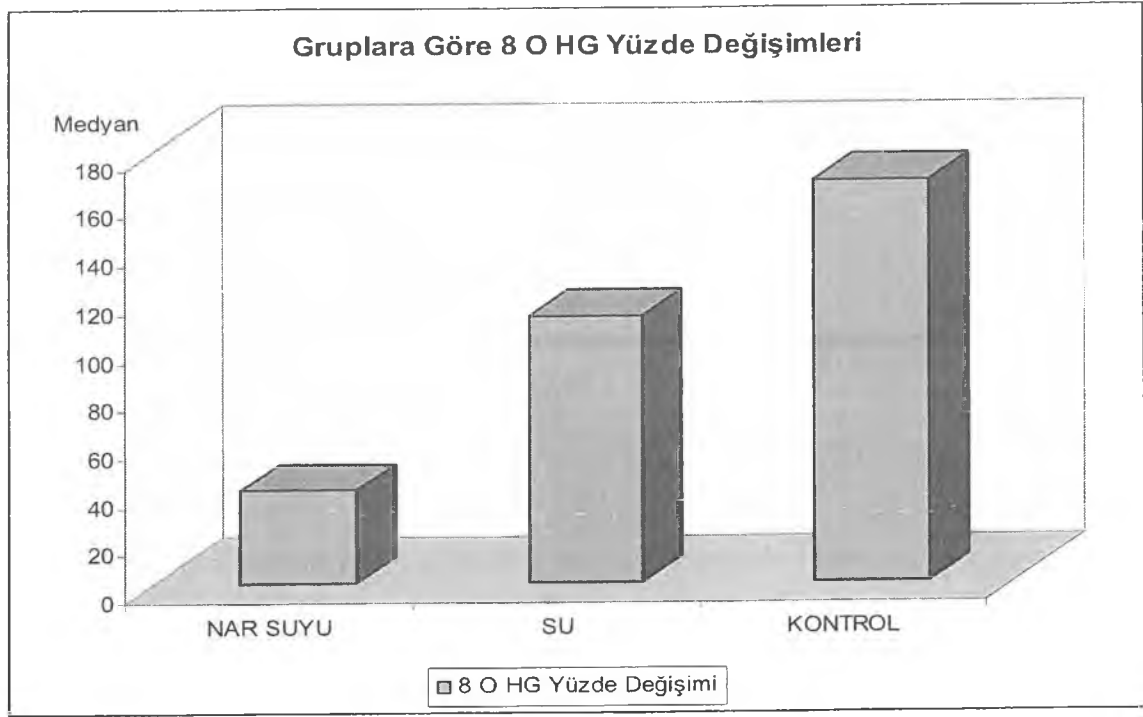
Su grubunda; tedavi öncesine göre tedavi sonrası 8 O HG düzeylerinde görülen ortalama 33,24±12,82 düzeyindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,01).

Kontrol grubunda; tedavi öncesine göre tedavi sonrası 8 O HG düzeylerinde görülen ortalama 52,39±10,49 düzeyindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,01).

Gruplara göre 8 O HG düzeylerinin yüzde değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda kontrol grubunda meydana gelen yüzde değişim nar suyu ve su gruplarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek (p:0,001; p:0,001; p<0,01); su grubunda meydana gelen yüzde değişim de nar suyu grubundan yüksek (p:0,001; p<0,01) olarak saptanmıştır.



Şekil 10: Gruplarda tedavi öncesine göre tedavi sonrası 8 -OHdG düzeyleri dağılımı



Şekil 11: Gruplara göre 8 -O HdG yüzde değişimleri dağılımı

Tablo 4: NAG ile ilgili değerlendirmeler

	NAR SUYU	SU	KONTROL	
NAG	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	⁺ p
Tedavi Öncesi	6,995±5,64	4,69±3,79	4,92±3,0	
Tedavi Sonrası	10,40±4,58	19,56±6,75	24,12±5,78	
⁺⁺ p	0,001**	0,001**	0,001**	
% değişim	158,39±216,47 (59,05)	444,38±631,67 (201,80)	956,85±1540,66 (349,75)	0,001**

⁺Kruskal Wallis test

⁺⁺Paired Samples t test

**p<0,01

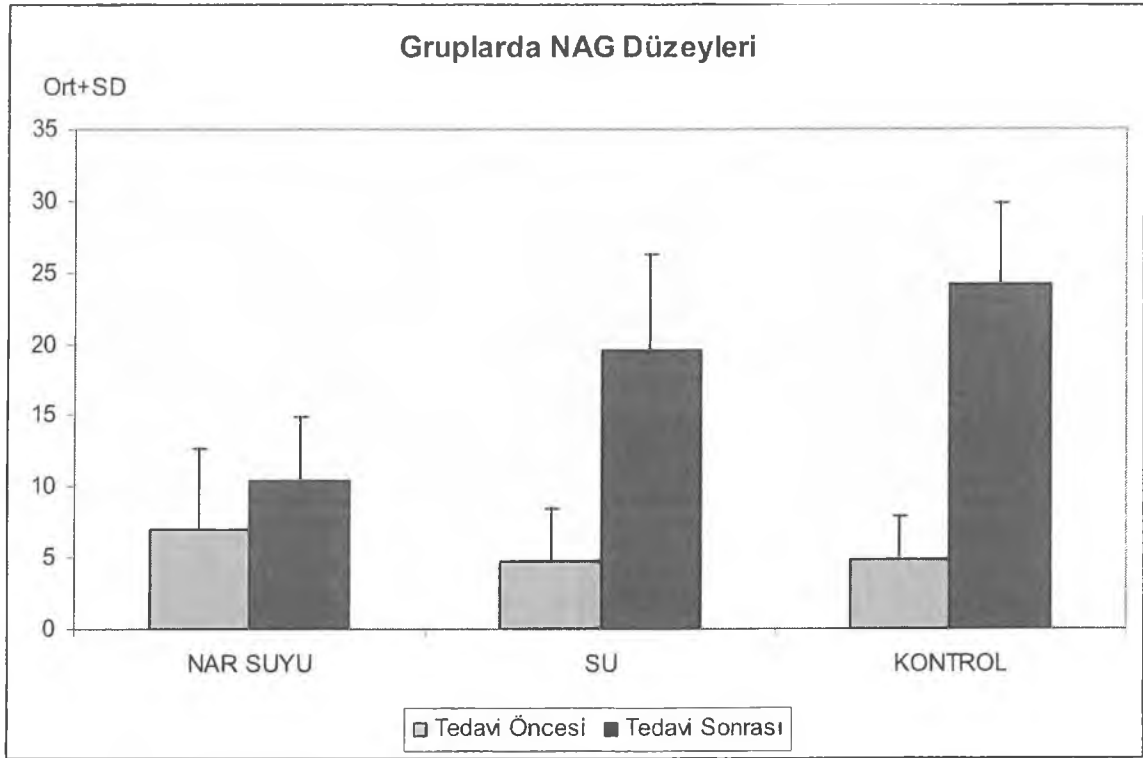
Nar suyu grubunda; tedavi öncesine göre tedavi sonrası NAG düzeylerinde görülen ortalama 3,44±5,21 düzeyindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,01).

Su grubunda; tedavi öncesine göre tedavi sonrası NAG düzeylerinde görülen ortalama 13,07±5,50 düzeyindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,01).

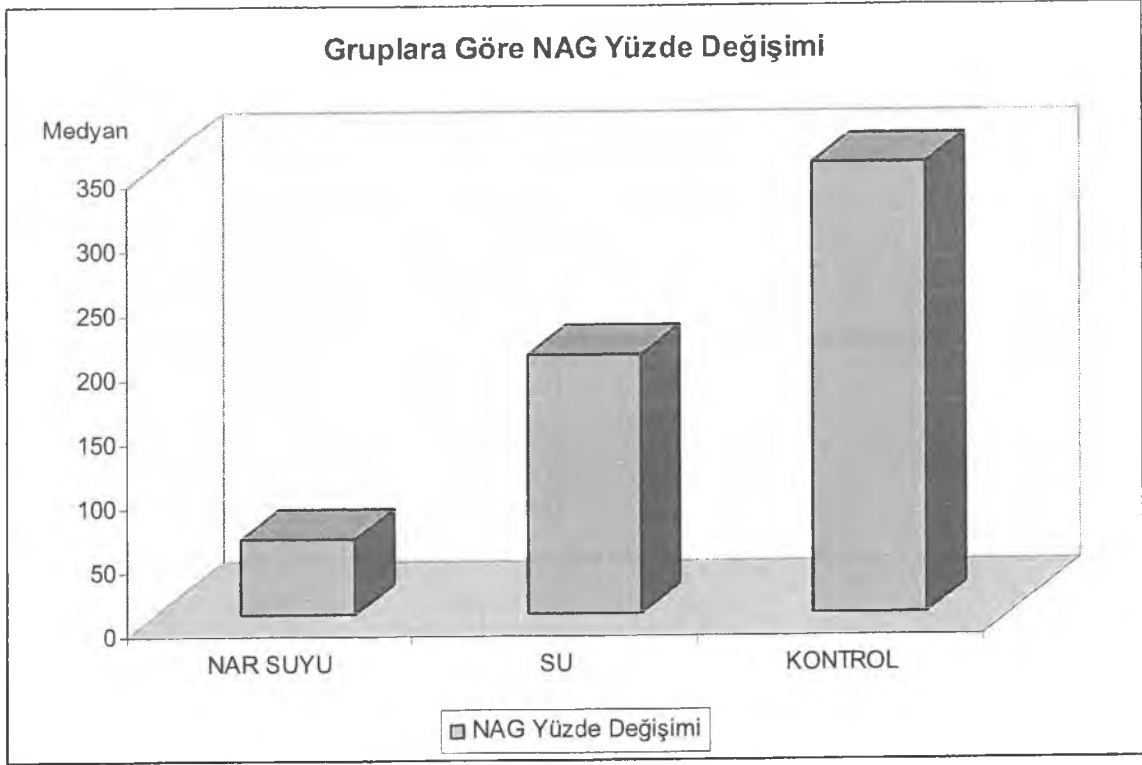
Kontrol grubunda; tedavi öncesine göre tedavi sonrası NAG düzeylerinde görülen ortalama 19,20±5,21 düzeyindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,01).

Gruplara göre NAG düzeylerinin yüzde değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda kontrol grubunda meydana gelen yüzde değişim nar suyu ve su gruplarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek (p:0,001; p:0,001;

$p<0,01$); su grubunda meydana gelen yüzde değişim de nar suyu grubundan yüksek ($p:0,001$; $p<0,01$) olarak saptanmıştır.



Şekil 12: Gruplarda tedavi öncesine göre tedavi sonrası NAG düzeyleri dağılımı



Şekil 13: Gruplara göre NAG yüzde değişimleri dağılımı

Tablo 5: EPO ile ilgili değerlendirmeler

	NAR SUYU	SU	KONTROL	
EPO	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	⁺ p
Tedavi Öncesi	39,03±9,26	35,75±7,13	36,67±4,95	
Tedavi Sonrası	75,61±18,52	75,69±13,01	74,04±10,51	
⁺⁺ p	0,001**	0,001**	0,001**	
% değişim	98,52±51,62 (84,41)	120,67±64,56 (118,79)	106,13±43,19 (102,95)	0,115

⁺Kruskal Wallis test

⁺⁺Paired Samples t test

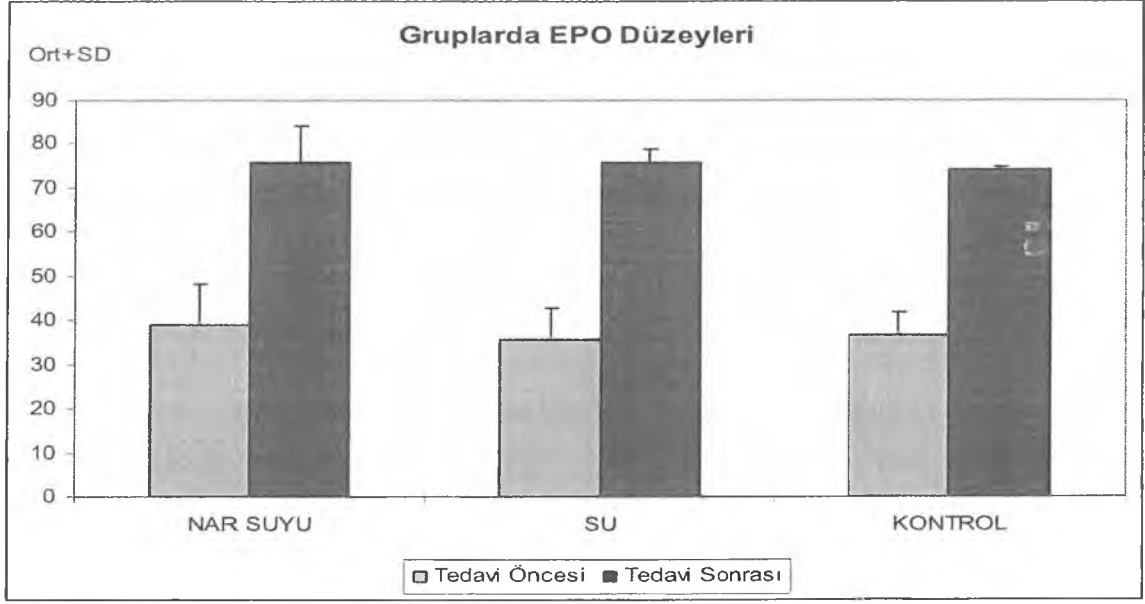
**p<0,01

Nar suyu grubunda; tedavi öncesine göre tedavi sonrası EPO düzeylerinde görülen ortalama 36,57±16,14 düzeyindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,01).

Su grubunda; tedavi öncesine göre tedavi sonrası EPO düzeylerinde görülen ortalama 39,93±14,45 düzeyindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,01).

Kontrol grubunda; tedavi öncesine göre tedavi sonrası EPO düzeylerinde görülen ortalama 37,37±11,99 düzeyindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,01).

Gruplara göre EPO düzeylerinin yüzde değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).



Şekil 14: Gruplarda tedavi öncesine göre tedavi sonrası EPO düzeyleri dağılımı

Tablo 6: Klirens ile ilgili değerlendirmeler

	NAR SUYU	SU	KONTROL	
KLİRENS	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	⁺ p
	(Medyan)	(Medyan)	(Medyan)	
Tedavi Öncesi	175,5±1,85	175,8±1,60	175,5±1,85	
Tedavi Sonrası	172,53±1,71	173,16±1,64	172,53±1,71	
⁺⁺ p	0,001**	0,001**	0,001**	
% değişim	-1,68±0,63 (-1,16)	-1,49±0,52 (-1,14)	-1,68±0,63 (-1,16)	0,166

*Kruskal Wallis test

⁺⁺Paired Samples t test

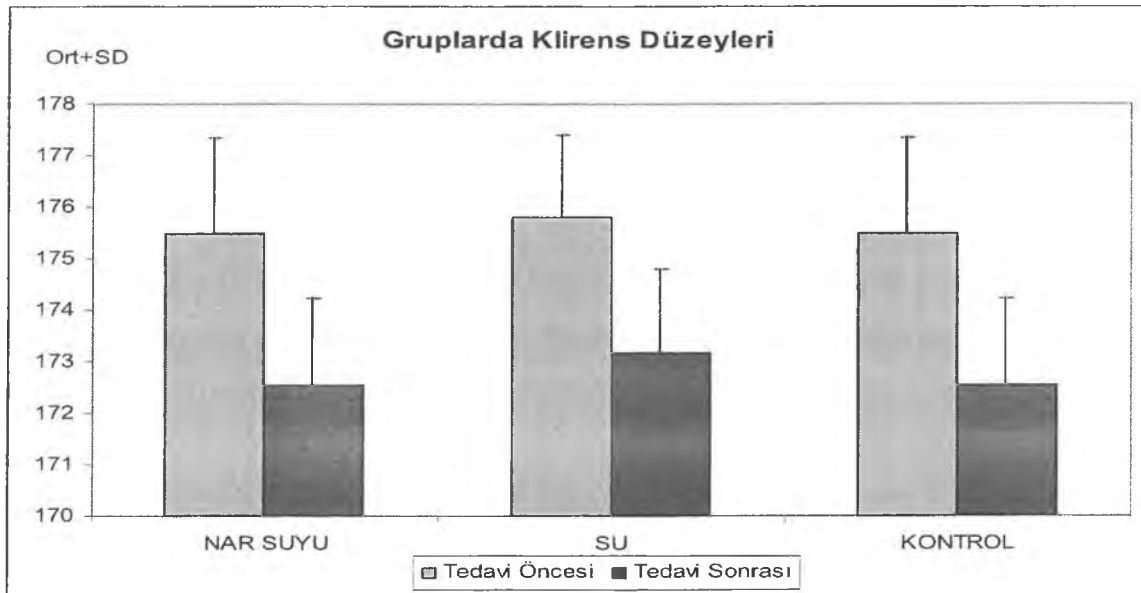
**p<0,01

Nar suyu grubunda; tedavi öncesine göre tedavi sonrası klirens düzeylerinde görülen ortalama $2,96 \pm 1,12$ düzeyindeki düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,01$).

Su grubunda; tedavi öncesine göre tedavi sonrası klirens düzeylerinde görülen ortalama $2,63 \pm 0,92$ düzeyindeki düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,01$).

Kontrol grubunda; tedavi öncesine göre tedavi sonrası klirens düzeylerinde görülen ortalama $32,96 \pm 1,12$ düzeyindeki düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,01$).

Gruplara göre klirens düzeylerinin yüzde değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).



Şekil 15: Gruplarda tedavi öncesine göre tedavi sonrası klirens düzeyleri dağılımı

5. TARTIŞMA

ESWL üriner sistem taşlarının efektif noninvaziv tedavisi olarak kabul görmüştür¹ Ancak ESWL'nin popülaritesi, bu teknolojinin tamamen güvenli ve yan etkisiz olduğu yanlış kanısına dayandırılmıştır. Açıkça görülmüştür ki ESWL böbrek ve çevre dokuda akut ve kronik değişikliklere neden olmaktadır. Renal morfoloji ve fonksiyonu üzerindeki akut değişiklikler künt travmaya benzemektedir.^{1,2 167} Hayvan çalışmaları, damarların şok

dalgalarına özellikle hassas olduğunu, fokal ve diffüz hemoraji oluştuğunu göstermiştir. Vasküler hasara ek olarak şok dalgaları hedeflenen organın parankimal hücrelerinde de hasar oluşturmaktadır.¹

Yapılan birçok çalışmada ESWL'nin hayvanlarda akut ve kronik dönemde yaptıkları değişiklikler mikroskopik olarak incelenmiştir. Akut dönemde glomerül rüptürü, intertübüler ve arkuat arter yırtılması, ince duvarlı venlerde ve intimalarında zedelenme, interlobuler ve stellat venlerde dilatasyon, venoz trombus, tubuler dilatasyon gözlenmiştir. Elektron mikroskopik incelemelerde ise hücre vokuolizasyonu, mikrovili ve silia kaybı, hücre nekrozu ve tübüler duvar yırtılması saptanmıştır.² Kronik dönemde histolojik olarak, interstisyel, perivasküler, kortikomedüller, periglomerüler ve intratübüler fibrosis, tübüler atrofi, glomerüler yıkım, nefron kaybı, kapsüler kalınlaşma ve orta büyüklükteki arteriyollerin duvarlarında kalınlaşma, hasarın olduğu yerde fokal kalsifikasyon, korteksten medüllaya uzanan myelinize aselüler skarlar, hiyalinizasyon, interstisyel inflamasyon ve ödem geniş hematomlar, ven ve arteriyel blokaj ve rüptürü görülmüştür.^{1,2)}

Şok dalgalarının böbrek üzerindeki mekanik etkileri özellikle MR ile incelenmiştir. Baumgartner ve ark. olguların yaklaşık %74'ünde böbrekte şişme, perinefritik, subkapsüler ve intrarenal sıvı kolleksiyonu olduğunu göstermişlerdir.¹⁵² Rubin ve ark. ESWL sonrası CT ile yapılan kontrollerde hastaların %70'inde periferik ödem, %15'inde subkapsüler hematoma, %4'ünde ise daha büyük perinefrik kolleksiyonlar saptamışlardır.¹⁷⁵

ESWL'nin böbrekte yaptığı histopatolojik değişikliklerin, iskemi sonucu oluşan bulgularla benzerlik gösterdiği dikkat çekmektedir. İntrarenal damarların hasarına bağlı olarak lezyonun distalindeki böbrek parankiminde iskemi olduğu kabul edilmektedir.^{14,15} İskemi sonucunda doku hipokside kalır ve hipoksik doku hasarı ortaya çıkar. İskeminin uzun sürmesi sonucunda hücrelerin bütünlüğü kaybolur, hatta hücre ölüm meydana gelir.^{16,17,18,19} SOR üretimi normal fizyolojik bir olaydır. Bununla birlikte bunların sentezindeki artışlar hücrelerde oksidasyona ve DNA hasarına yol açmaktadır.²⁰⁰

Serbest radikal önleyicileri, reperfüzyon komponenti tarafından oluşturulan toplam hasarın büyük kısmında etkili olmaktadır. Lipid peroksidasyonunu önlemede başarılı bir zamanlama olması için antioksidanların reperfüzyon öncesinde ya da başlama anında verilmesi önemlidir.^{176,177,178} Çalışmamızda antioksidan olan NS ESWL'den 2 gün önce verilmeye başlanmıştır.

Helbock ve ark., yaşlı ratların karaciğer 8-OHdG düzeyinin, genç ratlardan 2.75 kat daha fazla bulunduğunu belirtmiştir.¹⁷⁹ Shigenaga Yaşlanmada; karaciğer, böbrek ve bağırsaklardan izole edilen DNA'lardaki 8-OHdG'in bazal seviyesinin yaklaşık iki kat arttığı fakat beyin ve testis dokusunda değişmediği tespit edilmiştir.¹⁸⁰ Hirano ve Dandona ise diğerlerinden farklı olarak, doku 8-OHdG seviyesinde yaşa bağlı değişiklikler gözlemediklerini belirtmiştir.^{181,182} Farinati ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, oksidatif DNA hasarı birikiminin yaş, sigara ve alkol kullanımına bağlı olarak değişmediği belirtilmiştir. Korelasyondaki bu eksikliğin nedeni olarak, çalışmadaki kontrollerin sağlıklı olmamasından kaynaklandığını açıklamıştır. Bu yüzden yaş, sigara ve alkol kullanımı ile 8-OHdG düzeyi arasındaki ilişkinin maskelenmiş olabileceğini belirtmiştir.¹⁸³ Loft ve ark. sağlıklı kişilerde yaptığı çalışmada, idrar 8-OHdG düzeyini sigara içenlerde yaklaşık %50 yüksek bulmuştur.¹⁸⁴ Huang ve ark. hemodialize bağlı gelişen kistik böbrek hastalığının bir komplikasyonu olan renal kanserlerin oluşum mekanizmasında, oksidatif DNA hasarının rolünü araştırmak için yaptığı bir çalışmada, 8-OHdG ile hemodializ arasında direkt bir ilişkinin bulunmadığını belirtmiştir. Kist içinde üretilen SOR'un bundan sorumlu olabileceğini ve hemodializ hastalarında, artmış 8-OHdG düzeylerinin kanser riskini arttırabileceği belirtilmiştir.¹⁸⁷ Antioksidant olarak Vitamin-E takviyesi yapılmış kronik hemodializ hastalarında oksidatif DNA hasarının azaldığı tespit edilmiş ve hemodializ komplikasyonlarından olan ateroskleroz, amiloidozis ve kanser riskinin azalmış olduğu belirtilmiştir.¹⁸⁸

Hinokio ve ark. komplikasyonlu İnsuline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus (NIDDM) hastalarında, idrar ve lökosit 8-OHdG seviyesinin, komplikasyonsuz hastalardan daha yüksek olduğunu belirtmiş. Hiperglisemi ile indüklenen artmış oksidatif stresin, diabetik komplikasyonların oluşumunda rol oynadığını belirtmiştir.³⁶ Chan ve ark. NIDDM' li hastalarda yaptığı bir araştırmada 8-OHdG artışı ile HbA_{1c}, lipid düzeyi, diabet periyodu, albumin ekstraksiyon oranı arasında bir ilişki bulunmadığını belirtmiştir. Ayrıca proliferatif retinopatili hastalarda 8-OHdG düzeyinin, nonproliferatif retinopatili ve retinopatisi olmayan hastalara göre önemli oranda yüksek bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada 8-OHdG' in mikrovasküler komplikasyon gelişimine katkıda bulunabileceği ve diabetik komplikasyonların önlenmesinde antioksidan tedavinin potansiyelinin araştırılması gerektiği belirtilmiştir.¹⁸⁹ Chao ve ark. yüksek irtifanın etkisine yönelik yapmış olduğu bir çalışmada, 8-OHdG seviyesinin oksijen tüketimine bağlı olarak arttığını

ve bu kişilere antioksidan verilmesinin oksidatif DNA hasarını azalttığını belirtmiştir.⁴⁰ Cand ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada, dişi Wistar ratlarının karaciğer ve böbrek Superoksit dismutaz, Katalaz ve Glutasyon peroksidaz gibi antioksidan enzim aktivitelerinde, yaşa bağlı bir azalma saptanmış ve bunun oksidatif DNA hasarının artmasına neden olabileceğini belirtmiştir.¹⁹⁰

Çalışmamızda ESWL'den sonra tüm grupların idrarlarında 8-OHdG düzeylerinin artmış olduğu ve bu artışın istatistik olarak anlamlı olduğunu gösterdik ($p<0,01$). Bunu ESWL'nin lipid peroksidasyonunu sonucu oksidatif DNA hasarının artmasına yorumladık. Gruplar arasında istatistik olarak farkı anlamlı bulduk ($p<0,01$). Grup II NS verilen grupta artışın en az olduğu gösterdik ($p<0,01$). Bunu NS antioksidan olarak kullanıldığında oksidatif DNA hasarından koruduğu gösterdik Grup I ve III farkın istatistik olarak anlamlı olduğunu gösterdik ($p<0,01$). ESWL önce hidrasyonun oksidatif DNA hasarını azalttığını gösterdik. ($p<0,01$).

Antioksidanlar, genellikle SOR ve lipid peroksidasyon oluşumunu iyileştiren, ortadan kaldıran ve baskılayan bileşiklerdir. Bilinen biyolojik antioksidanlar olan glutasyon, glutasyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz (SOD) serbest radikallerin ortadan kaldırılması ve baskılanmasında önemli bir role sahiptir.^{192,193,194}

Faria ve ark NS'nun karaciğerdeki protein ve DNA oksidasyonuna ve sistemik oksidatif strese karşı koruyucu bir rolünün olduğunu bildirmektedirler.¹⁰⁰ Kaur ve ark yapmış oldukları bir çalışmada nar ekstraktının süperoksit anyonunu (O_2^-) %53.3'e kadar, H_2O_2 'i %30'a kadar, $\bullet OH$ radikalini %37'ye kadar ve nitrik oksit (NO)'i de %74.5'e kadar süpürebildiğini ve ayrıca $\bullet OH$ radikalinin neden olduğu hepatik lipid oksidasyonunu azalttığını ve GSH, GSH-Px ve CAT düzeylerini de koruduğunu bildirmektedirler.¹⁰¹ Rosenblat ve ark narın antioksidan etkisine bağlı olarak aterosklerozisin şiddetini azalttığını göstermişler ve bunu güçlü antioksidan etkiye yorumlamışlardır.¹⁰² Pantuck ve ark ise NS'nun prostat kanserli erkeklerin serum oksidatif parametrelerinde önemli derecede azalmalara neden olduğunu bildirmektedirler.¹⁰³ Polifenoller hücre içi ve hücre dışı üretilen reaktif oksijen türlerine karşı koruyucudur. Nar suyunun polifenol içeriği türe göre değişiklik göstermekte olup %0.2-1 arasındadır.⁹⁵ Nar suyu, nitrik oksid sentez (eNO)'in biyolojik etkilerini güçlendiren güçlü antioksidan etkiye

sahiptir.^{96,97,98,99} Damarlarda yeterli miktarda NO sentezlenemezse vazodilatasyon azalmakta, antioksidan vitamin düzeyleri düşmekte, ateroskleroz ve vaskülopatiler gelişmektedir. NO her türlü akut olayda (travma, stres, akut enflamasyon gibi) salınarak hem doku koruyucu hem de zarar verici bir etki gösterebilir.¹⁹⁵ Nardan elde edilen fenolik bileşikler, vitamin C, vitamin E ile melatonin , likopen değişik organlarda lipid peroksidasyonun oluşturduğu çeşitli yıkımları önlemek için bir antioksidan olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.^{96,97,98,99}

Çalışmamızda ESWL'den sonra tüm grupların idrarlarında 8-OHdG düzeylerinin artmış ($p<0,01$) ve gruplara arasında artışı farkı olduğu ve artış farklarının istatistik olarak anlamlı olduğunu gösterdik. Bu fark en az düzeyde artan çalışma grubu olan NS grubundaydı. Bunu antioksidan olarak NS verilmesinin oksidatif DNA hasarını azalttığını yorumladık. Grup I ve III arasında artış farkının hidrasyonun oksidatif DNA hasarını üzerinde azaltıcı etkisi olabileceğini yorumladık.

Marcellan ve ark. EWSL sonrası kanda NAG artışını göstermişler ve bunu böbrekteki fizyopatolojik değişiklere bağlamışlardır.¹⁹⁶ Karlin ve ark. çalışmalarında, 20 ESWL uygulanan olgu da 4 tübüler enzim değerdendirmişler. Bunlardan beta-galactosidase ve angiotensin-converting enzim düzeylerindeki yükselmeyi istatistiksel olarak anlamlı bulurlarken gamma-glutamyltransferase ve NAG düzeylerindeki yükselmeyi istatistiksel olarak anlamsız buldular. Karlin ve arkadaşları çalışmalarının sonuçlarını ESWL'nin renal hasarının sınırlı olduğu biçiminde değerdendirdiler¹⁹⁷. Karlson ve arkadaşları ise 12 soliter böbrekli olguda ESWL sonrasında Beta-2 Mikroglobulin düzeyinde belirgin olarak artma olduğunu, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadılar. ESWL den sonra Beta-2 Mikroglobülinin anlamlı düzeylerde artması proksimal tübüler disfonksiyonu göstermektedir. Tedavi sonrasında artmış glomeruler filtrasyonla birlikte proteinlerin inkomplet reabsorbsiyonu oluşmasına bağlamışlardır.²¹

Wilbert ve arkadaşları ESWL sonrasında Beta-2 Mikrobülin düzeylerinde anlamlı yükselme saptamışlardır . Bu yükselmeyi ESWL'den sonra artan oksidatif strese yorumlamışlardır.¹⁹⁸

Atahan ve arkadaşların çalışmalarında ise elektromanyetik litotriptör ile tedavi edilen 42 olgunun idrarlarında protein ve glikozaminoglikan ve IgG düzeyleri çalışılmıştır. ESWL den 1 gün sonra bu maddelere ait olarak istatistiksel anlamlı yükselmeler

saptanırken 1.ayda bu yükselmelerin normale döndüğü görülmüştür. Sonuçlar ESWL nin böbrek fonksiyonlarına etkisinin geçici ve önemsiz olduğunu göstermektedir.¹⁹⁹ Kishimoto ve ark ESWL'den sonra idrar tedavi öncesine göre NAG artışını göstermişlerdir. Bunu ESWL'den sonra proksimal tüpül üzerine yaptığı hasara bağlamışlardır.³⁹

Özguner ve ark. yaptıkları hayvan çalışmada ESWL sonrası oksidatif strese bağlı böbrekteki tubuler hasar önlemek için antiosksidant olarak kaffeik asid fentanil ester (CAPE) vermişlerdir . Tavşanları iki gruba ayırıp, bir gruba CAPE başlanmıştır. Her iki grupta da ESWL öncesi ve sonrası idrarda NAG, malodialdehit (MDA) bakmışlardır. Sadece ESWL gurubundaki artış, CAPE verilen gruna göre aha fazla olduğunu göstermişlerdi. Bunu ESWL'nin oksidatif sterse bağlı olarak böbrek tübüllerindeki hasara meydana geldiği ve bunun antioksidanlara önlenebileceğini göstermişlerdir.²⁷

Serel ve ark. ESWL öncesi iki gruba ayırarak yaptıkları çalışmada, bir gruba antioksidant olarak melatonin vermişler ve MDA artışın kontrol grubunda daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Bunu melatonin ESWL sonrası oksidatif stresten koruduğu ileri sürmüşlerdir.²⁵

Biri ve ark. yaptıkları hayvan çalışmalarında ESWL öncesi antioksidant olarak C ve E vitamin kombinasyonu vermişler ve taşanların böbrek dokusundaki değişimleri incelemişlerdir. Antioksidant alan grupta NAG ve MDA artışın daha az olduğunu göstermişlerdir Antioksidan almayan tavşanların böbrek dokusunda OH radikalının daha fazla artığını göstermişlerdir. Bunu ESWL yol açtığı oksidatif stresten kaynaklandığını göstermişlerdir. ESWL öncesi antioksidant kullanımın bu zararları en aza indereceğini bildirmişlerdir.²⁴

Munver ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında iki grup oluşturmuşlar ve ESWL öncesi ve sonrası dializ yaparak sonuçları değerlendirmişlerdir. 1 gruba ESWL öncesi allopurinol başlanmış ve diğer grubu kontrol olarak almışlardır. Kontrol grunybda SOR artışının, allopurinol gubuna göre fazla olduğunu göstermişlerdir.Bunu ESWL'den sonra oluşan SOR engellemede antioksidan kullanımının etkili olduğunu söylemişlerdir.³⁰

Li ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında tavşanları iki gruba olarak ayırmışlardır. Bir gruba kontrol grubu diğer grubada antioksidant olarak astragalosides vermişlerdi. ESWL öncesi ve sonrası kanda MDA , kreatinin, idarar NAG bakmışlardır. ESWL sorası 1

saatte, kontrol grubundaki artışların astragalosides grubuna göre fazla olduğunu göstermişlerdir. Bunu ESWL sonra oksidatif stresten kanaklı tubuler hasarın yol açtığını göstermişlerdir. Bu hasarın antioksidant kullanımıyla azalacağı bildirmişlerdir.²⁰⁰

Çalışmamızda tüm gruplarda herhangi bir antioksidant alımını engellemek için 1 hafta boyunca yeşil sebze ve meyveden fakir diyet uygulandı. ESWL'den 2 gün önce antioksidan olarak NS 2mg/kg/ gün olarak p.o başlandı. Tüm gruplara ESWL sonrası alınan idrarda NAG düzeyinin artışı izlendi ($p<0,01$). NAG düzeyindeki artışın ESWL sonrası oluşan oksidatif stresin böbrekteki tubuler hasara bağlı olduğuna yorumladık. Gruplar arasında artış farkı istatistik olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). En çok idrarda NAG artışı kontrol grubunda izlendi ($p<0,01$). Grup II 'deki artışın diğer gruplara göre daha az olduğunu gösterdik ($p<0,01$). ESWL'den sonra gelişen oksidatif stresin antioksidant olarak kullanılan NS tarafından azaltılabileceğini gösterdik. Grup I ve III arasındaki farkın ESWL öncesi hidrasyonun da böbrekteki tübüler hasar üzerinde azalmış bir etkisi olduğunu gösterdik($p<0,01$).

ESWL öncesi ve sonrası yapılan renal fonksiyon çalışmaları; ESWL'nin glomerüler filtrasyon hızı (GFR) üzerine etkisinin olmadığı, sodyumun fraksiyonel ekskresyonuna, ya da idrarı konsantre etme yeteneğine bir etkisinin olmadığını göstermiştir. ESWL parankimal organlara uygulandığında mikrovaskülyasyonda şok dalgalarına bağlı olarak fokal ve diffüz kanamalar meydana gelir) Hasar bölgeleri yakınındaki ince cidarlı damarların ve küçük arterlerin glomeruler ve peritubuler kapillerlerin duvarlarında yırtılmalar meydana gelir. Bu durum hem tedavi edilen hem de edilmeyen böbreklerde ölçülen vazokonstrüksiyon ile bağlantılıdır.¹⁴⁷

Derchi ve ark. ESWL sonrası yapılan doppler USG'de rezidiv indeksin 1 saat sonra arttığını ve 24 saat sonra normale döndüğünü göstermişler ve bunuda sok dalgalarının böbreklerdeki vazokontrüksiyona bağlamışlar.²⁰¹

Beyni ve ark. yaptıkları çalışmada ESWL öncesi kalsiyum kanal blokörü olan verapamil kullanmışlardır. Verapamil gibi kalsiyum kanal blokörleri, lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan serbest radikaller'in yol açtığı, patolojik iyon geçişini engelleyerek, membran koruyucu bir etki göstermektedirler. Ek olarak kalsiyum kanal blokörleri, renal

parankimdeki artmış vasküler direnç azaltıp, kan akımını tekrar arttırarak, azalmış renal fonksiyonu da restore etğini bildirmişlerdir.²⁰² Karlsen ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında köpeklerde ESWL'den 2 saat sonra renal plazma akımı (RPF) ve GFR düşme olduğu göstermişler ve bunun renal parankimde artış olan vasküler dirençe bağlı olduğunu söylemişlerdir.⁴⁰

Willis ve ark. domuzlar üzerindeki yaptıkları hayvan çalışmasında 3 grup oluşturmuşlardır. Grup I sadece ESWL uygulamış Grup II verapamil başladıktan sonra ESWL uygulamış ve grup III sham olarak izlemiştir. Çalışmada her iki böbreğin GFR ve RPF bakmışlardır. Grup I ESWL uygulanan böbrekte 1 saat sonra GFR ve RPF düşme izlenmiş , diğer böbrekte GFR değişme olmadığı RPF düşme olduğu göstermişlerdir. Bu değişimlerin 24 saat sonra düzeldiğini göstermişlerdir. Verapamil verilen grupta ESWL uygulana böbrekte 1 saat sonra GFR ve RPF düşme tespit etmişler, diğer böbrekte GFR ve RPF artış oduğunu göstermişleridir. Bunu ESWL sırasında oluşan vazokonstriksiyona bağlamışlardır.²⁰³

Strohmaier ve ark yaptıkları çalışmada ESWL hemoglobinden bağımsız olarak geçici bir EPO artışını göstermişlerdir. Bu artış doku hipoksisiyle sonuçlanan intrarenal mikrodolaşım bozukluklarına bağlanmaktadır.⁴⁹

Çalışmamızda tüm gruplarda bakılan kreatinin klirensinin düştüğünü ve bu düşüşün istatistik olarak anlamlı bulduk($p<0,01$). Yine tüm gruplarda ESWL öncesine göre EPO değerinin yükseldiğini ve bu yüksekliğin istatistik olarak anlamlı bulduk($p<0,01$). EPO yüksekliği ve GFR düşüşünün gruplara arasında fark yoktu ($p>0,05$). Antioksidant olarak kullandığımız NS EPO yüksekliğine ve GFR düşmesinde etkisi olmadığını gösterdik. ESWL'den 3 saat sonraki EPO yüksekliği ve GFR'deki düşüşün böbrek parankiminde olan vazokontrüksüyon ve intrarenal mikrodolaşım bozukluklarına bağlı olduğunu yorumladık.

6. Çalışmamız sonucunda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

- Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi sanıldığıının aksine invaziv bir tedavi metodudur, ancak diğer tedavi metodlarına göre daha az invaziv olduğu da bir gerçektir.

- ESWL böbrek üzerindeki harabiyetini iskemi-reperfüzyon olarak oksidatif stres, direk darbe etkisiyle vazokontrüksiyon ve bunun sonucu olarak intrarenal mikrodolaşım bozukluğuna yol açmaktadır.
- NS, ESWL'den önce verildiğinde oksidatif stres göstergeleri olarak kabul ettiğimiz 8-OHdG ve NAG'da kontrol ve plasebo gruba göre daha az artmasıyla antioksidant olarak kullanılabilir
- ESWL'den önce bol sıvı alımını sağlanan hastalarda, kontrol grubuna göre 8-OHdG ve NAG'da daha az artış gösterdik. Bu sonuca göre bol sıvı alımı ESWL'ye bağlı oksidatif stresten korunmada yardımcı olarak kullanılabilir.
- GFR'deki azalmanın ve EPO yükselmesinin oksidatif stresten bağımsız olarak vazokontrüksiyon ve bunun sonucu olarak intrarenal mikrodolaşım bozukluğuna bağlı olduğunu gösterdik.
- ESWL'nin böbrek üzerindeki etkilerini azaltmak için antioksidant bir ajanın vadilatör bir ajanla beraber kullanılması ve bunun kontrol gruplarına göre karşılaştırılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Biçgi O. Ekstrakorporeal Şok Dalga Litotripsinin Tavşan Böbrek ve Komşu Organları Üzerindeki Etkileri. Uzmanlık Tezi, Atatürk Üniv. Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Erzurum. 1999.
2. Atahan Ö, Alkibay T, Bozkırlı İ. Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi. Üroloji Bülteni 1993; 4: 67-72.
3. Timur H. ESWL Uygulanan Hastaların İdrar Glikozaminoglikan Düzeyleri Yönünden Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Atatürk Üniv. Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum. 2004.
4. Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. Lancet 1980; 2(8207): 1265-1268
5. Lingeman JE, Newman DM., Mertz J.H.O. Extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1986; 135: 1134.

6. Biri H, Güven T, Yel M. Ekstrakorporeal şok dalga litotripsisinin tavşan böbrek ve komşu organları üzerindeki akut morfolojik ve histopatolojik etkileri. Üroloji Bülteni 1996; 7: 146.
7. Aksoy Y, Malkoç I, Atmaca AF, Aksoy H, Altınkaynak K, Akçay F. The effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on antioxidant enzymes in erythrocytes. Cell Biochem Funct 2006; 24(5):467-9.
8. Munver R, Delvecchio FC, Kuo RL, Brown SA, Zhong P, Preminger GM. In vivo assesment of free radical activity during shock wave lithtripsy using a microdialysis system: the renoprotective action of allopurinol. J Urol 2002; 167: 327-334.
9. Kude JV, Williams CH, Millner MR. Renal morphology and function immediately after extracorporeal shock-wave lithotripsy. AJR 1985; 145:305.
10. Rubin JI, Arger PH, Pollack HM. Kidney changes after extracorporeal shock wave lithotripsy: CT evaluation. Radiology. 1987; 162:21.
11. Tavlı L, Vural Ö, Güngör S, Acarer E. Histopathological Evaluation of Protective Effects of Verapamil, Allopurinol and Indomethacin of Renal Tissue Damage Following Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. T Klin J Med Sci 1997; 17: 36-38.
12. Fajardo LL, Hillman BJ, Weber J. Microvascular changes in rabbit kidneys after extracorporeal shock wave treatment. Invest Radiol 1990; 25: 664-669.
13. Yurdakul T, Karalezli G, Dizbay SS. Long-term morphological changes following ESWL in the rabbit kidney. Türkiye Tıp Derg 1994; 2: 99.
14. Fegan JE, Hausmann DA, Alexander M. Preservation of renal architecture during extracorporeal shock wave lithotripsy. J Endourol 1991; 5: 273-276.
15. Ozan E, Koyutürk L, Sapmaz T. Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarında Antioksidan Olarak Prostoglandin E₁ (PGE₁) Kullanımının İncelenmesi. Fırat Tıp Dergisi 2004; 9: 67-71.
16. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Temel patoloji. Çevikbaş U(Çeviren) 7. Baskı. Nobel Kitabevi. İstanbul. 2003.

17. Kandilci BK, Gümüşel B. Akciğerlerde iskemi-Reperfüzyon Hasarı ve İskemik Önkoşullama. Hacetepe Üniv. Eczacılık Faköltesi Dergisi 2005; 25: 35-49.
18. Siemionow M, Arslan E. Ischemia-reperfusion injury: A review in relation to free tissue transfers. Microsurgery 2004; 424: 468-475.
19. Gündoğdu T. Barsakta İskemii-Reperfüzyon Hasarında Pirolidin Dithiokarbamat ve Sulfasalazinin Koruyucu etkisi. Uzmanlık Tezi, SSK Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi I. Cerrahi Kliniğı, İstanbul. 2004.
20. Atahan Ö. Ekstrakorporeal şok dalga litotripsisinin akut etkileri. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniv. Tıp Faköltesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara. 1992.
21. Karlsen SJ, Berg KJ. Acute changes in renal function following extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with a solitary functioning kidney. J Urol 1991; 145: 253.
22. Vahlensieck W Jr, Kürz HJ, Steinbauer H. Side effects of extracorporeal piezoelectric shock wave lithotripsy (EPL).Urol Res. 1990; 18: 53.
23. Kidney Stones: Medical and surgical management, edited by F.L. Joe, M.J. Favus, C.Y.C. Pak J.H.Parks and G.M Pireminger. Lippincott-Raven publishers: Chapter. Philadelphia.1996; 23: 549-568.
24. Biri H,Ozturk HS, Buyukkoçak S, Kacmaz M, Cimen MY. Antioxidant defense potential of rabbit renal tissue after ESWL : proctective effects of antioxidant vitamins.Nefron 1998; 79:181-185.
25. Serel TA, Özgüner F, Soyupek S: Prevention of shock wave induced renal oxidative stres by melatonin: an experimental stuyd. Urol Res 2004 32:69-71.
26. Ogiste JS, Nejat RJ, rashid HH, Greene T, Gupta: The role of mannitol in alleviating renal injury during extracorporeal shock wave lithotripy. J Urolol 2003 169:875-877-9.
27. Ozguner F, Armagan A,Koyu A,Calışkan S, Koylu H. A novel antioxidant agent caffeic asid phenethyl ester prevents shock wave-induced renal tubuler oxidative sters. Urol Res. 2005; 33:239-243.

28. Strohmaier WL, Bichler KH, Koch J, Balk N, Wilbert DM. Protective effect of verapamil on shock wave induced renal tubular dysfunction. J Urol 1993; 150:27-29.
29. Tavlı L, Vural Ö, Güngör S, Acarer E. Histopathological Evaluation of Protective Effects of Verapamil, Allopurinol and Indomethacin of Renal Tissue Damage Following Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. T Klin J Med Sci 1997; 17: 36-38.
30. Munver R, Delvecchio FC, Kuo RL, Brown SA, Zhong P, Preminger GM. In vivo assesment of free radical activity during shock wave lithotripsy using a microdialysis system: the renoprotective action of allopurinol. J Urol 2002; 167: 327-334.
31. Ozan E, Koyutürk L, Sapmaz T. Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarında Antioksidan Olarak Prostaglandin E₁ (PGE₁) Kullanımının İncelenmesi. Fırat Tıp Dergisi 2004; 9: 67-71.
32. Walter LS, Inge CB, Annette A, Sven L, Barl-Horst B. Selenium reduce high energ shock waveinduced renal injury in rats . Urol Res 2002;30:31-3.
33. Gilbert BR, Riehle RR, Vaughan ED Jr. Extracorporeal shock wave lithotripsy and its effect on renal function. J Urol 1988; 139: 482.
34. Williams CM, Kaude JV, Newman RC, Peterson JC, Thomas WC. Extracorporeal shock wave lithotripsy: long-term complications. Am J Roentgenol 1988; 150: 311.
35. Strohmaier WL, Schranzhofer A, Bichler KH. Influenceof extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) on erythropoietin production in the kidney. Eur Urol Meetings 2007; 2(1): 11.
36. Gilbert B, Riehle R, Vaughan D. Extracorporeal shock wave lithotripsy and its effect on reanal function. J Urol 1988; 139: 482.
37. Ackaert KSJW, Schröder FH. Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) on renal tissue. A review. Urol Res 1989; 17: 3.
38. Furuhashi N, Shiba K., Naro N. N acetyl β -D- glucosaminidase, Nippon Rinsho 1995; 53(5): 1267-76.

39. Kishimoto T, Senju M, Sugimoto T. Effect of high energy shock wave exposure on renal function during extracorporeal shock wave lithotripsy for kidney stones. *Eur Urol* 1990; 18: 290.
40. Karlsen SJ, Smevik B, Stenstrom J, Berg KJ. Acute physiological change following exposure to extracorporeal shock waves. *J Urol* 1990; 143: 1280-1284.
41. Willis RL, Evan AP, Connors BA, Reed G, Fineberg NS, Lingeman JA. Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy to one kidney on bilateral glomerular filtration rate and PAH clearance in minipigs. *J Urol* 1996; 156: 1502-1506.
42. Dandona P, Thusu K, Cook S, Snyder B. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet* 1996; 347: 444-5.
43. Dizdaroglu M, Karakaya AE. *Advances in DNA damage and repair*. Kluwer Academic/Plenium Publishers. Newyork. 1999;67-87.
44. Teoule R. Radiation-induced DNA damage and its repair. *Int J Rad Biol* 1987; 51:573-89.
45. Senturkler S, Dizdaroglu M. The effect of experimental conditions on the levels of oxidatively modified bases in DNA as measured by GC/MS:How many modified bases are involved?Prepurification or not?. *Free Radic Biol.&Med.* 1999;27:3/4 370-80.
46. Dizdaroglu M. Facts about the artifacts in the measurement of oxidative DNA base damage by gas chromatography-mass spectrometry. *Free Rad Res* 1998;29: 551-63.
47. Dizdaroglu M. Chemical determination of oxidative DNA damage by gas chromatography-mass spectrometry. *Methods in Enzymology* 1994; 234: 3-16.
48. Kasai H, Nishiura S. Hydroxylation of deoxyguanosine at the C-8 position by ascorbic acid and other reducing agents. *Nucl Acids Res* 1984; 12: 2137-45.
49. Strohmaier WL, Schranzhofer A, Bichler KH. Influence of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) on erythropoietin production in the kidney *Eur Urol Meetings* 2007; 2(1): 11

50. El-Nemr SE, Ismail IA, Ragab M. Chemical composition of juice and seeds of pomegranate fruit. *Nahrung* 1990; 34:601-606.
51. Seeram NP, Adams LS, Henning SM. In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tanin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 360-367.
52. Lansky EP. Beware of pomegranates bearing 40% ellagic acid. *J Med Food* 2006; 9: 119-122.
53. Afaq F, Saleem M, Krueger CG, Reed JD, Mukhtar H. Anthocyanin- and hydrolyzable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF- κ B pathways and inhibits skin tumorigenesis in CD-1 mice. *Int J Cancer* 2005; 113: 423-433.
54. Lansky EP, Harrison G, Froom P, Jiang WG. Pomegranate (*Punica granatum*) pure chemicals show possible synergistic inhibition of human PC-3 prostate cancer cell invasion across MatrigelTM. *Invest New Drugs* 2005; 23: 121-122.
55. Neurath AR, Strick N, Li Y-Y, Debnath AK. *Punica granatum* (pomegranate) juice provides an HIV-I entry inhibitor and candidate topical microbicide. *BMC Infect Dis* 2004; 4: 1-12.
56. Sumner MD, Elliott-eller M, Weidner G. Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart diseases. *Am J Cardiol* 2005; 96: 810-814.
57. Fuhrman B, Volkova N, Aviram M. Pomegranate juice inhibits oxidized LDL uptake and cholesterol biosynthesis in macrophages. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 570-576.
58. de Nigris F, Williams-Ignarro S, Lerman LO. Beneficial effects of pomegranate juice on oxidationsensitive genes and endothelial nitric oxide synthase activity at sites of perturbed shear stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 4896-4901.
59. Balasundram N, Sundram K, Samman S. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chem* 2006; 99: 191-203.

60. Rosenblat M, Hayek T, Aviram M. Anti-oxidative effects of pomegranate juice (PJ) consumption by diabetic patients on serum and on macrophages. *Atherosclerosis* 2006; 187: 363-371.
61. Grotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res* 1998; 39: 1529-1542.
62. Lin E, Lowry SF, Calvano SE. The systemic response to injury. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC, editors. *Principles of surgery*. 7th edition. McGraw-Hill. New-York. 1999.
63. Semenza GL. Cellular and molecular dissection of reperfusion injury ROS within and without. *Circ Res* 2000; 86: 117-118.
64. Halliwell B, Chirio S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement and significance. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 715-724.
65. Kurtuluş H, Eskiocak S, Tütüncüler F. Deneysel Sistemik Hipoksi Geliştirilmiş Yenidoğan Ratlarda N-Asetilsistein Uygulamasının Etkileri. *Türk Biyokimya Dergisi*, 2003; 28: 40-44.
66. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan-oksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim Dergisi* 1998; 11: 336-341.
67. Cheeseman KH. Mechanisms and effects of lipid peroxidation. *Mol Aspects Med* 1993; 14(3): 191-197.
68. Chang CI, Liao JC, Kuo L. Arginase modulates nitric oxide production in activated macrophages. *Am J Physiol* 1998; 274: 342-348.
69. Braissant O, Gotoh T, Loup M. L-arginine uptake, the citrulline-NO cycle and arginase II in the rat brain: an in situ hybridization study. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 70: 231-241.
70. Sayan H. Nitrik oksid donör ve inhibitörlerinin periferik sinir iskemi reperfüzyon hasarına etkileri. Doktora tezi, Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara. 2001.

71. Ertan T, Soran A, Kılıç M. Kan Malondihaldehit (MDA) ve total antioksidan seviyesinin önemi. Cerrahi tıp bülteni 2001; 2: 154-167.
72. Udassin R., Vromen A., Haskel Y. The time sequence of injury and recovery following transient reversible intestinal ischemia. J Surg Res 1994; 56: 221-225.
73. Koltuksuz U., Özen S., Uz E., Aydınç M., Karaman A., Gültek A., Akyol Ö., Gürsoy MH., Aydın E. CAPE prevents intestinal reperfusion injury in rats. J Ped Surg.1999; 1458-1462.
74. Otamiri T.Oxygen radicals, lipid peroxidasyon, and neutrophil infiltration after smallintestinal ischemia and reperfusion. Surgery 1989;105:593-597..
75. Musemeche CA., Henning SJ., Baker JL. İnflamatory enzyme composition of the neonatal rat intestine: İmplications for susceptibility to ischemia. J Ped Surg 1993 28:778-791.
76. Van Ye TM., Roza AM., Pieper GM. İnhibition of intestinal lipid peroxidation does not minimize morphologic damage. J Surg Res. 1993; 55:553-558.
77. Arfors KE., Lundberg C., Lindbom L. A monoclonal antibody to the membrane glycoprotein complex CD18 inhibits polymorphonuclear leukocyte accumulation and plasma leakage in vivo. Blood 1987 69:338-40.
78. Cantürk N.Z, Sayek İ. Cerrahi araştırma kitabı. Nobel tıp kitabevleri 2005.
79. Kayalı R, Çakatay U. Basic mechanisms of protein oxidation. Cerrahpaşa J med 2004; 35:83-89.
80. Lefer AM, Lefer DJ. Pharmacology of the endothelium in ischemia reperfusion and circulatory shock. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1993; 33: 71-90.
81. Moncado S, Vane JR., Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood vessel walls. N Engl J Med 1979; 300: 1142-7.
82. Murad F. Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation. J Clin Invest 1986; 78,1-5.
83. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncado S. Nitric oxide release accounts fort he biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327:524-6.

84. Cronstein BN, Levin RJ., Belanoff J., Weissman G., Hirschorn R. Adenosine: an endogenous inhibitor of neutrophil mediated injury to endothelial cells. *J Clin Invest* 1986;78 -760-70
85. Erden M. Serbest Radikaller. *T.Klin. Tıp Bilimleri Dergisi*.1992 ;201-207.
86. Beckman JS., Chen J., Ischiropoulos H., Crow JP. Oxidative chemistry of peroxynitrite. *Meth Enzymol* 1994;33:229-40.
87. Carden D.L., Granger D.N. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000; 190:255-66.
88. Semenza GL. Cellular and molecular dissection of reperfusion injury ROS within and without. *Circ Res* 2000; 86: 117-118.
89. Dawn BM, Allan DM, Colleen MS. *Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach*.Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland.1996.
90. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. MIMOZA Yayınları. Konya. 1995.
91. McCall MR, Frei B. Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? *Free Rad Biol Med* 1999; 26: 1034-1053.
92. Gurib-Fakim A. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Mol Aspects Med* 2006; 27: 1-93.
93. Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, et al.Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice.*Am J Clin Nutr* 2000; 71:1062-76.
94. Rice-Evans CA, Miller NJ, Bolwell PG,Bramley PM, Pridham JB. The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. *Free Radic Res* 1995;22:375-83.
95. Rice-Evans CA,Miller NJ, Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic Biol med* 1996;20:993-56.

96. van Acker SA, van den Berg DJ, Tromp MN. Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free Radic Biol Med* 1996;20:331-42.
97. Moneam NM, el Sharaky AS, badreldin MM. oestrogen content of pomegranate seeds. *J Chromatogr* 1998;438:438-42.
98. Faria A, Monteiro R, Mateus N, Azevedo I, Calhau C. Effect of pomegranate (*Punica granatum*) juice intake on hepatic oxidative stress. *Eur J Nutr.* 2007; 46: 271-278.
99. Kaur G, Jabbar Z, Athar M, Alam MS. *Punica granatum* (pomegranate) flower extract possesses potent antioxidant activity and abrogates Fe-NTA induced hepatotoxicity in mice. *Food Chem Toxicol.* 2006; 44: 984-993.
100. Rosenblat M, Volkova N, Coleman R, Aviram M. Pomegranate byproduct administration to apolipoprotein deficient mice attenuates atherosclerosis development as a result of decreased macrophage oxidative stress and reduced cellular uptake of oxidized low-density lipoprotein. *J Agric Food Chem.* 2006; 54: 1928-1935.
101. Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N. Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12: 4018-4026.
102. Dandona P, Thusu K, Cook S, Snyder B. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet* 1996; 347: 444-5.
103. Dizdaroglu M, Karakaya AE, *Advances in DNA damage and repair.* Kluwer Academic/Plenum Publishers. Newyork. 1999;67-87.
104. Teoule R. Radiation-induced DNA damage and its repair. *Int J Rad Biol* 1987; 51:573-89.
105. Senturkler S, Dizdaroglu M. The effect of experimental conditions on the levels of oxidatively modified bases in DNA as measured by GC/MS: How many modified bases are involved? Purification or not?. *Free Radic Biol. & Med.* 1999;27:3/4 370-80.
106. Dizdaroglu M. Facts about the artifacts in the measurement of oxidative DNA base damage by gas chromatography-mass spectrometry. *Free Rad Res* 1998;29: 551-63.

107. Dizdaroglu M. Chemical determination of oxidative DNA damage by gas chromatography-mass spectrometry. *Methods in Enzymology* 1994; 234: 3-16.
108. Kasai H, Nishiura S. Hydroxylation of deoxyguanosine at the C-8 position by ascorbic acid and other reducing agents. *Nucl Acids Res* 1984; 12: 2137-45.
109. Hirano T, Yamaguchi R, Asami S, Iwamoto N, Kasai H. 8-Hydroxyguanine levels in nuclear DNA and its repair activity in rat organs associated with age. *The Journal of Gerontology* 1996;51: 303-305.
110. Price R.G. Measurement of N acetyl β -D- glucosaminidase and its isoenzymes in urine methods and clinical applications, *Eur. J. Clin. Biochem.*; 30: 693-705, 1992.
111. Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ. Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by in situ hybridization. *Blood* 1988; 71: 524 – 527.
112. Krantz SB. Erythropoietin. *Blood* 1991; 77:419-434.
113. Wang FF, Kung SC, Goldwasser E. Some chemical properties of human erythropoietin. *Endocrinology* 1985; 116:2286-2292.
114. Glöckner G, Scherer S, Schattevoy R. Large-Scale Sequencing of Two Regions in Human Chromosome 7q22: Analysis of 650 kb of Genomic Sequence around the EPO and CUTL1 Loci Reveals 17 Genes. *Genome Res* 1998; 8: 1060-1073.
115. Goldberg MA, Dunning SP, Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene: Evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science* 1998; 242:1412.
116. Armağan A. Sıçanlarda ekstrakorporeal şok dalgalarının penil hemodinami ve histopatolojisine etkileri. Uzmanlık tezi, İstanbul Üniv. Tıp Fakültesi, Uroloji Anabilim dalı, İstanbul. 2003.
117. Lingeman JE. Extracorporeal shock wave lithotripsy. development, instrumentation and current status. *Urol Clin of North Am* 1997; 24: 185-21.
118. Marshall LS. Extracorporeal shock wave lithotripsy. *Smith's General Urology* (Tanagho EA, McAninch JW, ed.) 13th Ed. California, Lange Medical book, 299-307.

119. Lingeman JE. Extracorporeal shock wave lithotripsy. development, instrumentation and current status. Urol Clin of North Am 1997; 24: 185-211.
120. Chow GK, Strem SB: Extracorporeal shock wave lithotripsy. Update on Technology. Urol. Clin. North Am., 27: 315-322, 2000.
121. Lingeman JE, LifshPitz, DA, Evan A. Surgical management of Urinary Lithiasis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Eds.) Campbell's Urology. 8. Ed. Philadelphia, W.B. Saunders Comp.2002; 3361-3451.
122. Cason PL. Diagnostic ultrasound-Physical principles and equipment, CRC Handbook of Medical Physics, 2: 81, 1984.
123. Preminger GM: Shock wave physics, Am. J. Kidney diseases XVII, 431-435, 1991.
124. Stoller LM, Smith's General Urology. In: Tanagho EA, ed. Smith Genel Üroloji. 14 ed. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.1999;305-313.
125. Lingeman JE, LifshPitz, DA, Evan A: Surgical management of Urinary Lithiasis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Eds.) Campbell's Urology. 8. Ed.Philadelphia, W.B. Saunders Comp.2002; 3361-3451.
126. Preminger GM: Shock wave physics, Am. J. Kidney diseases XVII, 431-435, 1991.
127. Demirtaş M. Üriner sistem taşlarının vücut dışı şok dalgalarıyla kırılmasında başarıyı etkileyen faktörler.Hacettepe Üniv. Tıp fakültesi, Ankara, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara.1994;46-47.
128. Allen TD. Spence HM. Matrix Stone. J Urol 1966; 95: 284.
129. Witten FR, Morgan JW, Foster JG, et al. 2,8-Hydroxyadenine urolithiasis.: Review of the literature and report of case in the United States. J Urol. 1983; 130: 938.
130. Eisenberger F.Miller K., Rassweiler J. Stone therapy in Urology, New York, Thieme Medical Publishers, Inc. 1991.
131. Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. Lancet 1980; 1265-1268.
132. Schmiedt E, Chaussy CH. Extracorporeal shock wave lithotripsy of kidney and ureteric stones. Int Urol. Nephrol 1984; 16(4): 273.

133. Crum LA. Cavitation microjets as a contributory mechanism for renal calculi disintegration in ESWL. *J Urol* 1988; 140: 1587.
134. Zhong P, Chuong CJC, Lu FK, Preminger GH. High-speed photography of shock wave-bubble-stone interaction during shock wave lithotripsy. *J Urol* 1994; 251: 248.
135. Coleman AJ, Saunders JE, Crum LA. Acoustic cavitations generated by an extracorporeal shock wave lithotripter. *Ultrasound Med Biol* 1987; 13: 69-76.
136. Beck EM, Riehle RA Jr: The fate of residual fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Monotherapy of infection stones. J.Urol* 1991; 145: 6-10.
137. Drago JR, Nesbitt AJ, Smith JJ, et al: ESWL treatment of urinary calculi. *Urology* 1989; 400-404.
138. Tailly G: Experience with the Dornier HM4 and MPL 9000 Lithotriptors in urinary stone treatment. *J. Urol* 1990; 622-627.
139. Gonzalez Enguita C, RodriguezM, Cifuentes JL. ESWL-resistant lithiasis. *Actas Urol Esp* 1999; 2383: 247-255.
140. Sfaxi M, Miladi M, Ben Hassine L. Treatment of ureteral Stones by ESWL. Incations and results in 201 cases. *Prog Urol* 2003; 13: 50-53.
141. Atala A, Steinbock GS. Extraeorporeal shock wave lithotripsy of renal calculi. *Am J Surg* 1989; 157.
142. Spirmak JP, Resnick MI. Urinary stones. In tanagho EA, McAninch JW (eds.) *Smith's General Urology*. Appleton, Lange. California.1991;271-278.
143. Cass AS, Onstad G. Colonic mucosal ecchymoses after extracorporeal shock wave lithotripsy for upper ureteral calculus. *J Urol* 1988; 140: 1012.
144. Brown SA, Munver R, Delvecchio FC. Microdialysis assessment of shock wave lithotripsy-induced renal injury. *Urology* 2000; 56: 364-368.
145. Cathignol D, Mestas JL, Gomez F. Influence of water conductivity on the efficiency and the reproducibility of electrohydraulic shock wave generation. *Ultrasound Med Biol* 1991; 17: 819.

146. Kaude JV, Williams CM, Millner MR. Renal morphology and function immediately after extracorporeal shock-wave lithotripsy. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145: 305-313.
147. Bar K, Kawecki J, Nowak A. Complications after extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) and methods of management of such cases. *Wiad Lek* 1993; 46: 157-160.
148. Lechevailler E, Siles S, Ortega FC. Comparison by SPECT of renal scars after extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *Prog Urol* 1993; 3: 979-987.
149. Knapp Pm, Kulb TB, Lingeman JE. Extracorporeal shock wave lithotripsy-induced perirenal hematomas. *J Urol* 1988; 139:700-703
150. Baumgartner BR, Dickey KW, Ambrose SS. Kidney changes after extracorporeal shock wave lithotripsy: appearance on MR imaging. *Radiology* 1987; 163: 531-534.
151. Van der Eecken H, Schatteman P, Carpentier P. Major intraabdominal complications following extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. *Eur Urol* 2002; 42: 635-636.
152. Eisenberg F, Schmidt A. ESWL and the future of stone management. *World J Urol* 1993; 11: 2.
153. Chen WC, Lee YH, Huang JK. Experience using extracorporeal shock wave lithotripsy to treat urinary calculi in problem kidneys. *Urol Int* 1993; 51: 32.
154. Günlüsoy B, Değirmenci T, Yener H. İzole alt kaliks taşlarının beden dışı şok dalga ile taş kırma (ESWL) tedavisinde infundibulopelvik anatomisinin ve açının etkileri. *Türk Urol Derg* 2005; 31: 240-245.
155. Graff J, Diederichs W, Schulze H. Long term follow-up in 1003 extracorporeal shock wave lithotripsy patients. *J Urol* 1988; 140: 479-483.
156. Lingeman JE. Combined percutaneous and treatment. *Principles of extracorporeal shock wave lithotripsy*. (Riehle RA, Nevman RC, ed) New York, Churchill Livingstone.1987;193-214.

157. Schulze H, Hertle L, Kutta A. Critical evaluation of treatment of staghorn calculi by percutaneous nephrolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 1989; 141: 822.
158. Chan MM-Y, Huang HI, Fentor MR, Fong D. In vivo inhibition of nitric oxide synthase gene expression by curcumin, a cancer preventive natural product with anti-inflammatory properties. *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 1955-1962.
159. Lingeman JE, Siegel YI, Steele B. Management of lower pole nephrolithiasis: A critical analysis. *J Urol* 1994; 151: 663-667.
160. Sampaio FJB, D'Anunciacao AL, Silva EC. Comparative follow-up of patients with acute and obtuse infundibulum-pelvic angle subject to extracorporeal shock wave lithotripsy for lower calyceal stones. *J Endourol* 1997; 11: 157-161.
161. Fuchs GJ, Chaussy CG, Riehle RA. Treatment of ureteral stones. Principles of extracorporeal shock wave lithotripsy (Riehle RA, Newman CR, eds.). New York, Churchill Livingstone. 1987;159-190.
162. Cass AS. Do upper ureteral stones need to be manipulated (push back) into the kidneys before extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 1992; 147:349.
163. Turna B, Nazlı O. Beden dışı şok dalga ile taş kırma (ESWL). *Türk Urol Derg* 2005; 31: 229-235.
164. Kalkan M, Uzun H, Önder AU. Üreter alt uç taşı tedavisinde ESWL veya ureteroskopi seçiminde maliyetin önemi. *Türk Urol Derg* 2003; 29: 68-71.
165. Pearle Ms, Nadler R, Bercowsky E. Prospective randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for management of distal ureteral calculi. *J Urol* 2001; 166: 1255.
166. LeRoy JA, Segura JW. Extracorporeal shock wave lithotripsy. *Rad Clin North Am.* 1986; 24: 623.
167. Riehle RA, Fair WR, Vaughan ED. Extracorporeal shock wave lithotripsy for upper urinary tract calculi. *JAMA* 1986; 255: 2043-2048.

168. Drach GW, Dretler S, Fair W. Report of the united states cooperative study of extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1986; 135: 1127.
169. Rassweiler J, Gumpinger R, Miller K. Multimodel treatment (extracorporeal shock wave lithotripsy and endourology) of complicated renal stone disease. Eur Urol 1986; 12: 294.
170. Volkan Tugcu, Ali Ihsan Tascı, Eray Kemahli. Protective Effect of a Potent antioxidant,Pomegranate Juice, in the Kidney of Rats with Nephtolitis Induced by Ethylene Glycol. J. Endourology 2008: 22-12.
171. Kaplan M, hayek T.Pomegranate juice supplementation to atherosclerotic mice reduces macrophage lipid peroxidation, cellular cholesterol accumulation and development of atheresclerosis. J nurt 2001:131:2082-9.
172. Smith's Genaral Urology 6. baskı Nobel tıp kitapevleri 2004.
173. Rubin JJ, Arger PH, Pollack HM. Kidney changes after extracorporeal shock wave lithotripsy: CT evaluation. Radiology. 1987; 162:21.
174. Başay S, Adsan Ö, İnal G, ve ark. Verapamil ve - α - tokoferolün rat böbreğindeki. deneysel reperfüzyon hasarı üzerine karşılaştırmalı etkileri. Türl Urol Derg 2003; 29: 11-15.
175. Mayumi T, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmaceutical intervention for the prevention of postischemic reperfusion injury; in: Pli G, Albano E, Dianzani MU (eds); Free radicals: From basic science to medicine. Birkhauser Verlag Basel/Switzerland.1993;438-457.
176. Mark IT, Weglicki WB. Antioksidant activity of calcium channel blocking drugs. Methods Enzymol 1994; 234: 620-630.
177. Shigenaga MK, Ames BN. Assay for 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine; A biomarker of in vivo oxidative DNA damage. Free Radic Biol&Med 1991; 10: 211-6.
178. Hirano T, Yamaguchi R, Asami S, Iwamoto N, Kasai H. 8-Hydroxyguanine levels in nuclear DNA and its repair activity in rat organs associated with age. The Journal of Gerantology 1996;51: 303-8.
179. Dandona P, Thusu K, Cook S, Snyder B. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. Lancet 1996; 347: 444-5.

180. Farinati F, Cardin R, Degan P, Rugge M. Oxidative DNA damage accumulation in gastric carcinogenesis. *Gut*. 1998; 42(2):351-8.
181. Loft S, Vistisen K, Ewertz M, Tjonneland A, Overvad K, Poulsen HE. Oxidative DNA damage estimated by 8- hydroxydeoxyguanosine excretion in humans: influence of smoking, gender and body mass index. *Carcinogenesis* 1992;13(12): 2241-7.
182. Kasai H. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutation Research*. 1997; 387: 147-63.
183. Kiyosawa H, Suko M, Okudaria H. Cigarette smoking induces formation of 8OhdG, one of the oxidative DNA damage, in human peripheral leukocytes. *Free Radic Res*.1990;11:23-7.
184. Huang XB, Ito F, Nakazawa H, Toma H. Increased expression of 8-hydroxydeoxyguanosine in acquired cystic disease of the kidney. *Nephron*. 1999; 81(4): 458-59.
185. Tarng DC, Huang TP, Liu TY, Chen HW, Sung YJ, Wei YH. Effect of vitamin E-bonded membrane on the deoxyguanosine level in leukocyte DNA of hemodialysis patients. *Kidney int*.2000; 58(2): 790-9.
186. Hinokio Y, Suzuki S, Chiba M, Hirai M, Toyota T. Oxidative DNA damage in diabetes mellitus: its association with diabetic complications. *Diabetologia* 1999; 42(8):995-8.
187. Cand F, Verdeti J. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, and lipid peroxidation in the major organs of the aging rats. *Free Radic Biol Med* 1989;7:59-63.
188. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* 1996; 271: 1424-1437.
189. Sikka SC. Oxidative stress and role of antioxidants in normal and abnormal sperm function. *Front Biosci* 1996; 1: 78-86
190. Vernet P, Aitken RJ, Drevet JR. Antioxidant strategies in the epididymis. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 216: 31-39.

191. Sudheesh S, Vijayalakshmi NR. Flavonoids from *Punica granatum*-potential antiperoxidative agents. *Fitoterapia*. 2005; 76(2): 181-186.
192. Kuyumcu A, Düzgün AP, Özmen MM, Besler HT. Travma ve enfeksiyonda nitrik oksidin rolü. *Ulusal Travma Dergisi* 2004; 10(3): 149-159.
193. Ruiz Marcellan FJ,Ibarz Servio L: Evaluation of renal damage in extracorporeal lithotripsy by shock waves. *Eur Urol* 1986 12,(2):73-5
194. Karlin GS Schulsinger D Urivetsky M et al : Absence of persisting parenchymal damage after Extracorporeal shock wave lithotripsy as judged by excretion of renal tubular enzymes. *J Urol*. 1990;144 , 13.
195. Wilbert DM Bichler KH Strohmaier WL . Glomerular and tubular damage after Extracorporeal shock wave lithotripsy assessed by measurement of urinary protein. *J Urol*. 1998; 2, 139,656.
196. Atahan Ö Deniz N Alkibay T ve ark : Elektromanyetik litotripsinin akut etkilerinin biokimyasal değerlendirilmesi : *Endouroloji*. 1993; 2 : 16-20.
197. Xiang Li, Dalin He, Linlin Z, Xinfu C, Binwu, S: A novel antioxidant agent astragaloides, prevents shock wave-induced renal oxidative injury in rabbits. *Urol Res* 2006 ;34: 277-282
198. L.E Derchi, C. Martilioni, F.Pretolosi, G. Macini,P. Bottini: renal changes from extracorporeal shock-wave lithotripsy: evaluation using Doppler sonography: *Eur. Radiol*. 1994;4,41-44.
199. Benyi L, Weizheng Z, Puyun L: Protective effects of nifedipine and allopurinol on high energy shock wave induced acute changes of renal function. *J. Urol*;1995: 153: 596-598.
200. Willis L. R., Evan A.P., Connors B.A., Reed G. Fineberg N. S. : Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy to one kidney on bilateral glomerular filtration rate and PAH clearance in minipigs : *The Journal of Urology* 1996: 156,1502-150