



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
KALSİYUM OKSALAT (CAOX) KRİSTALİZASYONU ÜZERİNE
EŞKİNA BALIĞI (SCİAENA UMBRA) TAŞI VE LİMON SUYU
KOMBİNASYONUNUN ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Sevgi GEZER AKYOL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SAĞLIK VE BİYOMEDİKAL BİLİMLER (DİSİPLİNLER ARASI) ANABİLİM
DALI

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Şevkinaz KONAK

BURDUR-2021

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
KALSİYUM OKSALAT (CAOX) KRİSTALİZASYONU ÜZERİNE
EŞKİNA BALIĞI (SCİAENA UMBRA) TAŞI VE LİMON SUYU
KOMBİNASYONUNUN ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Sevgi GEZER AKYOL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SAĞLIK VE BİYOMEDİKAL BİLİMLER (DİSİPLİNLER ARASI) ANABİLİM
DALI

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Şevkinaz KONAK

“Bu Araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 0675-YL-20 proje numarası ile desteklenmiştir.”

BURDUR-2021

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca her konuda bana destek olan değerli bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, motivasyonel desteğini her daim hissettiren ve hayatımda önemli bir iz bırakan çok saygıdeğer danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Şevkinaz KONAK'a, tez çalışmam boyunca kısıtlı zamanını, değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan çok saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Mahmut ATEŞ'e, deneyin sonlandırılması ve histopatolojik bulguların incelenmesi aşamasında özveriyle bize yardım eden çok saygıdeğer hocam Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Özlem ÖZMEN'e, deneysel çalışmamın başından sonuna kadar özveriyle yardımcı olan çok saygıdeğer Zeki EROL'a, çalışma süresince her adımında yanımda olan desteğini, ilgisini ve tecrübesini hiçbir zaman benden esirgemeyen çok değerli arkadaşım Sultan KAYA'ya, deneysel çalışmamda yardımını benden esirgemeyen Simge GARLI'ya ve Adem MİLLETSEVER 'e, çok değerli iş arkadaşlarıma, tez çalışmama maddi destek veren Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne, çalışmam boyunca kısıtlı zamanını, değerli bilgi, beceri ve emeğini benden esirgemeyen çok değerli Laboratuvar Teknisyeni Mehmet ÖZTÜRK'e, her türlü yardım ve desteğini benden esirgemeyen AİLEME, özellikle bu zor süreçte her zaman hayatımı kolaylaştıran ve güzelleştiren çok değerli hayat arkadaşım Şevket AKYOL'a ve varlıklarıyla hayatıma anlam katan çocuklarım Nildam ve Mahmut Çınarıma sonsuz teşekkür ederim.

Sevgi GEZER AKYOL

BURDUR-2021

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	ii
ETİK BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Böbrek Anatomisi	2
2.1.1. Böbreğin Dış Yapısı ve Komşulukları	2
2.1.2. Böbreğin İç Yapısı	4
2.1.3. Böbreğin Damar ve Sinirleri	6
2.2. Böbreğin Embriyolojisi	7
2.3. Böbreklerin Histolojisi	8
2.4. Böbreğin Fizyolojisi	10
2.5. Böbrek Hastalıkları	11
2.6. Üriner Sistem Taş Hastalığı	12
2.6.1. Epidemiyoloji	14
2.6.2. Etiyoloji	14
2.6.3. Taşların Oluşum Mekanizması	16
2.6.4. Üriner İyonlar	18
2.6.5. Üriner Sistem Taş Hastalığı Tedavisi	20
2.7. Böbrek Taşı Tedavisinde Kullanılan Alternatif Yöntemler	24
2.8. Deneysel Olarak Böbrek Taşı Oluşturma	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Araştırmanın İzni	32
3.2. Tez Çalışmasının Yeri ve Tarihi	32
3.3. Araştırmanın Amacı ve Tipi	32
3.4. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	32
3.5. Eşkına Balığı (sciaena umbra) Taşı ve Limon Suyu Kombinasyonunun Elde Edilmesi	33
3.6. Eşkına balığı (sciaena umbra) Taşı ve Limon Suyu Kombinasyonunun Doz Miktarının Belirlenmesi	34
3.7. Kalsiyum Okzalat Kristalizasyonunun (CaOx) Oluşturulması için Yapılan Ön Çalışma	34
3.8. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Eşkına balığı (sciaena umbra) Taşı ve Limon Suyu Kombinasyonunun Uygulanması	35
3.8.1. Koruyucu Grup: Eşkına balığı (sciaena umbra) Taşı ve Limon Suyu Kombinasyonunun Koruyucu Etkisinin Araştırılması	35

3.8.2.Tedavi Grubu 1: Kalsiyum Okzalat Kristalizasyonu (CaOx) Üzerine Limon Suyu Etkisinin Araştırılması	36
3.8.3.Tedavi Grubu 2: Eşkına balığı (sciaena umbra) Taşı ve Limon Suyu Kombinasyonunun Tedavi Edici Etkisinin Araştırılması	36
3.8.4.Kontrol Grubu	37
3.9. Biyokimyasal İdrar Analizi	37
3.10. İdrarda CaOx Kristallerinin Mikroskopik Analizi	37
3.11. Biyokimyasal Kan Analizi	38
3.12. Böbrek Ağırlık, Uzunluk, Genişlik ve Kalınlığının Ölçülmesi	39
3.13. Histopatolojik İnceleme	40
3.13.1. İmmuno-histokimya Yöntemi	41
3.14. Verilerin Analizinde İstatistiksel Yöntemler	42
4.BULGULAR	43
4.1.Eşkına balığı (sciaena umbra) Taşı ve Limon Suyu Kombinasyonunun CaOx Kristalleri Üzerinde Etkileri	43
4.1.1.Eşkına balığı (sciaena umbra) Taşı ve Limon Suyu Kombinasyonunun Koruyucu Etkisi	43
4.1.2.Eşkına balığı (sciaena umbra) Taşı ve Limon Suyu Kombinasyonunun Tedavi Edici Etkisi	44
4.2. Biyokimyasal Analiz Bulguları	54
4.3.Böbrek Ağırlık, Uzunluk, Kalınlık ve Genişlik Bulguları	67
4.4.Histopatolojik Bulgular	70
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇ	82
KAYNAKLAR	84
ÖZGEÇMİŞ	93

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Böbreğin anatomisi ve komşulukları	3
Şekil 2.2. Böbreğin kesit anatomisi	4
Şekil 2.3. Böbreğin iç yapısı	5
Şekil 2.4. Damarsal ve tübüller yapısı	7
Şekil 2.5. Proksimal tübül, distal tübül ve böbrek cisimciğinin görüntüsü	8
Şekil 2.6. Böbrek cisimciği	11
Şekil 2.7. Gilaburu çiçek salkımı	25
Şekil 2.8. Mısır püskülü	26
Şekil 2.9. Kiraz sapı	27
Şekil 2.10. Avokado	27
Şekil 2.11. Kuşburnu	28
Şekil 2.12. Eşkina balığı ve otolitleri	29
Şekil 3.1. Eşkina balık taşı ve limon	34
Şekil 3.2. Metabolik kafes, idrar örneği toplanması, numuneler	37
Şekil 3.3. İdrarın santrifüj edilmesi, lamellere alınması, mikroskop, COM ve COD kristalleri	38
Şekil 3.4. Anestezi aşaması, malzemelerin görünümü, kan alımı, böbrek çıkarılması	39
Şekil 3.5. Böbreğin ölçümleri	40
Şekil 4.1. Sıçanların ağırlık değişimlerinin ortalaması	44
Şekil 4.2. Sıçanların günlük su tüketiminin ortalamaları	47
Şekil 4.3. Sıçanların 24 saatlik idrar hacmi ortalamaları	51
Şekil 4.4. Kalsiyum değerlerinin ortalaması	55
Şekil 4.5. Ürik asit değerlerinin ortalamaları	57
Şekil 4.6. Magnezyum değerlerinin ortalaması	59
Şekil 4.7. Kreatinin değerlerinin ortalaması	61
Şekil 4.8. Kanda Mg, Ca, ürea ve kreatinin değerlerinin ortalaması	65
Şekil 4.9. Böbreğin ağırlık, uzunluk, kalınlık, genişlik değerleri ortalaması	68
Şekil 4.10. Gruplara göre böbreklerin histopatolojik görünümü	70
Şekil 4.11. Tedavi grubu 1 grubundaki bir sıçanın böbrek dokusunda yangısal hücre infiltrasyonları	70
Şekil 4.12. Tedavi grubu 1 grubundaki bir başka sıçanın böbrek dokusunda yangısal hücre infiltrasyonları ve rejeneratif tubul epitelleri	71
Şekil 4.13. Gruplara göre karaciğer histopatolojilerinin görünümü	71
Şekil 4.14. Midelerin incelenmesinde	72
Şekil 4.15. Bağırsakların histopatolojik incelenmesi	72
Şekil 4.16. Vezika urinariaların gruplar arasındaki normal mukoza görünümleri	73
Şekil 4.17. Gruplara göre böbreklerin osteriks ekspresyonları	73
Şekil 4.18. Gruplara göre böbreklerin osteokalsin ekspresyonları	74

TABLÖLAR

Tablo 4.1. Koruyucu grup 0. ve 7. gün değerleri	43
Tablo 4.2. Sıçanların ağırlık değişimleri	45
Tablo 4.3. Sıçanların günlük su tüketimleri	48
Tablo 4.4. Sıçanların günlük idrar hacimleri	52
Tablo 4.5. İdrarda kalsiyum değerleri	56
Tablo 4.6. İdrarda üric asit değerleri	58
Tablo 4.7. İdrarda Mg değerleri	60
Tablo 4.8. İdrarda kreatinin değerleri	62
Tablo 4.9. İdrarda Calcium Oksalat Değerleri	64
Tablo 4.10. Kanda Mg, Ca, ürea ve kreatinin değerler	66
Tablo 4.11. Böbrek ağırlık, uzunluk, kalınlık, genişlik değerleri	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	Arteria
ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
AC	Amonyum Klorid
Ca	Kalsiyum
CaCO₃	Kalsiyum Karbonat
CaOx	Kalsiyum Oksalat
CaPO₄	Kalsiyum Fosfat
COD	Kalsiyum Oksalat Monohidrat
COM	Kalsiyum Oksalat Dihidrat
ECGG	Kurutulmuş Taşlık Zarı
EG	Etilen Glikol
ESWL	Vücut Dışı Şok Dalgası ile Taş Kırma
HE	Hematoksilen Eozin
MET	Medikal Ekspulsif Tedavi
Mg	Magnezyum
MgNH₄PO₄	Magnezyum Amonyum Fosfat
Na	Sodyum
PNL	Perkütan Nefrolitotomi
PO₄	Fosfat
PZ	Pizzolata
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Sıçanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Kalsiyum Oksalat (CaOx) Kristalizasyonu Üzerine Eşkına Balığı (*Sciaena Umbra*) Taşı ve Limon Suyu Kombinasyonunun Etkisinin İncelenmesi

Yaşam kalitesini olumsuz etkileyen böbrek taşlarının son yıllarda görülme sıklığının hızla artması ve tekrarlama oranının %50'leri bulması bu alanda çalışmalar yapılmasını önemli kılmaktadır. Çalışmamızda 12 gün boyunca içme sularına %0,75 Etilen Glikol uygulanan sıçanlarda CaOx kristalizasyonu oluşturularak 8 saatlik açlık sonrası 1ml kombinasyon gavaj yolu ile uygulanmış olup, kombinasyonun CaOx üzerindeki etkisi histopatolojik ve biyokimyasal yöntemlerle araştırılmıştır. Bir grupta kombinasyonun koruyucu etkisi, bir diğer grupta kombinasyonun tedavi edici etkisi incelenmiş olup, bir grupta kontrol grubu olarak tutulmuştur. Her bir grupta 10 sıçan olmak üzere çalışmamızda 8-10 haftalık wistar cinsi toplam 30 sıçan kullanılmıştır. Koruyucu etkisinin test edildiği grupta taş oluşumunun gözlenmesi sonucunda koruyucu grup girişimleri 12. günde sonlandırılmış ve bu gruptaki sıçanlar sakrifiye edilmeyerek 15 günlük dinlenme periyoduna alınmıştır. Dinlenme periyodu sonunda idrarda CaOx kristallerinin görülmesi nedeni ile bu gruba sade limon suyu uygulaması yapılarak tedavi grubu 1 olarak adlandırılmıştır. Kontrol grubu, tedavi grubu 1 ve tedavi grubu 2 den 0., 7., 14., 21. ve 28.günde alınan idrar örneklerinde Ca ve Mg değerlerinde artış, ürik asit ve kreatinin değerlerinde düşüş gözlemlenmiştir. Eşkına balığı taşı ve limon suyu kombinasyonunun uygulanması ile önemli miktarda artan idrar hacmi bu kombinasyonun diüretik etkisi olduğunu göstermiştir. Deney sonunda alınan kan örneklerinde üre ve Ca'da değişiklik olmazken, Mg değerlerinde düşüş, , kreatininde artış gözlemlenmiştir. Böbrek kesitleri ise Hematoksilen-Eozin (HE) ve Pizzolato's (PZ) boyama yöntemleri ile histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubunun karaciğerlerinde normal görünüm saptanırken, Tedavi grubu 1'in karaciğerlerinde dejeneratif değişiklikler ve tek hücre nekrozları dikkati çekmiş olup tedavi grubu 2'de normale yakın bir görünüm saptanmış olup kombinasyonun histolojik yapının bozulmasını önleyebildiği düşünülmüştür. Mide, bağırsak ve vezika urinariaların gruplara göre histopatolojik incelemelerinde patolojik bulgu saptanmamıştır. Böbreklerdeki osteokalsin bulgularında kontrol grubunda negatif olan ekspresyonların tedavi grubu 1'de arttığı, tedavi grubu 2'de azaldığı gözlenmiştir. Sonuç olarak elde ettiğimiz bulgulardan kontrol grubuna tedavi grubu 2'nin değerlerinin yakınlığı eşkina balığı taşı ve limon suyu kombinasyonunun böbreklerde tedavi edici yönde etkisinin olduğunu ve bu alanda mevcut verilerin desteklenmesi ve farklı deneysel modellerle ile böbrek taşı üzerine etkisinin araştırılmasının literatüre önemli katkılar sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Böbrek taşı, CaOx kristalizasyonu, Eşkına Balığı taşı, Limon suyu, Sıçan.

ABSTRACT

Investigation of the Effect of Combination of Sciaena Umbra Stone and Lemon Juice on Experimentally Generated Calcium Oxalate (CaOx) Crystallization in Rats

The rapid increase in the incidence of kidney stones, which adversely affect the quality of life, and the 50% recurrence rate make it important to carry out studies in this area. In our study, CaOx crystallization was created in rats administered 0.75% Ethylene Glycol to drinking water for 12 days, and 1 ml of the combination was administered by gavage after 8 hours of fasting, and the effect of the combination on CaOx was investigated by histopathological and biochemical methods. The protective effect of the combination in one group and the therapeutic effect of the combination in another group were examined, and it was kept as a control group in one group. A total of 30 Wistar rats, 8-10 weeks old, were used in our study, with 10 rats in each group. As a result of the observation of stone formation in the group whose protective effect was tested, the interventions of the protective group were terminated on the 12th day and the rats in this group were not sacrificed and were taken to a 15-day rest period. Because of the presence of CaOx crystals in the urine at the end of the rest period, plain lemon juice was applied to this group and it was named treatment group 1. An increase in Ca and Mg values, and a decrease in uric acid and creatinine values were observed in the urine samples taken from the control group, treatment group 1, and treatment group 2 on the 0th, 7th, 14th, 21st, and 28th days. Urine volume, which increased significantly with the administration of the combination of thrush stone and lemon juice, showed that this combination had a diuretic effect. While there was no change in urea and Ca in the blood samples taken at the end of the experiment, a decrease in Mg values and an increase in creatinine were observed. Kidney sections were evaluated histopathologically with Hematoxylin-Eosin (HE) and Pizzolato's (PZ) staining methods. While a normal appearance was found in the livers of the control group, degenerative changes and single-cell necrosis were noted in the livers of treatment group 1, and a near-normal appearance was detected in treatment group 2, and it was thought that the combination could prevent the deterioration of the histological structure. According to the groups, histopathological examinations of stomach, intestine and vesica urinaria did not reveal any pathological findings. It was observed that the expressions of osteocalcin in the kidneys, which were negative in the control group, increased in treatment group 1 and decreased in treatment group 2. As a result, we think that the closeness of the values of treatment group 2 to the control group, that the combination of thrush stone and lemon juice has a therapeutic effect on the kidneys, and that supporting the existing data in this field and investigating its effect on kidney stones with different experimental models will provide important contributions to the literature.

Keywords: Kidney stone, CaOx crystallization, Thrush stone, Lemon juice, Rat.

1. GİRİŞ

Türkiye’de Akdeniz, Karadeniz ve Güneydoğu bölgelerinde böbrek taşlarına daha çok rastlanılmakta olup görülme sıklığı %14,8’dir. Son 20 yıllık zaman diliminde Türkiye, Tayvan, Japonya ve Brezilya gibi ülkelerde böbrek taşı hastalığı anlamlı bir artış göstermektedir (Çatar, 2010). Bu hastalık çoğunlukla 30 ile 60 yaş aralığında görülmekte olup ilk taş oluşumundan itibaren tekrarlama oranı 5 yıllık süre içinde %50 olarak rapor edilmektedir (Arıkan, 2008).

Üriner sistem taşlarının patofizyolojik mekanizmasının daha anlaşılır olmasıyla birlikte medikal ekspulsif tedavi (MET), kavramı hızla gelişmektedir. MET’in temel prensibi, üreter peristaltizmde değişikliğe neden olmadan düz kas yapısına sahip üreterde dilatasyonu sağlamak, hastada oluşan ağrının sıklığını ve şiddetini düşürmek, taşa bağlı üreter mukozasındaki tahribata bağlı oluşan ödem ve inflamasyonu azaltmaktır. Bu amaçla çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır (Ergün ve Gönen, 2014).

Antik çağlardan günümüze kadar birçok bitki tıbbi tedavide yer almıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporlarında dünyada yaşayan insanların %80’i tedavide bitkisel ilaçları kullanmaktadır. Dünyada bitkilerin etnobotanik olarak kullanımı 1900’lü yıllarda oluşurken, Türkiye’de kullanılmaya 1970’li yıllarda başlanmıştır (Alpınar ve Saçlı, 1997; Başer, 1998; Baytop, 1999).

Böbrek taşı tedavisinde bireylerin günlük yaşam standartlarını geri kazanmaları amacıyla kullanılan yöntemler hakkındaki araştırmalar gün geçtikçe hız kazanmaktadır. Özellikle tıbbi bitkilerin böbrek taşı oluşumunu önleme, böbrek taşının çözünmesini sağlama ve düşürülmesine yönelik uygulamaları son yıllarda sağlık disiplinlerinin gözde konularından biri olarak görülmektedir. Buna bağlı olarak yapacağımız çalışma deneysel olarak kalsiyum okzalat kristalizasyonu (CaOx) oluşturulan sıçanlarda eşkina balığı (*sciaena umbra*) taşı ve limon suyu kombinasyonunun CaOx kristalizasyonu üzerine etkisini histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştırılmasını amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Anatomisi

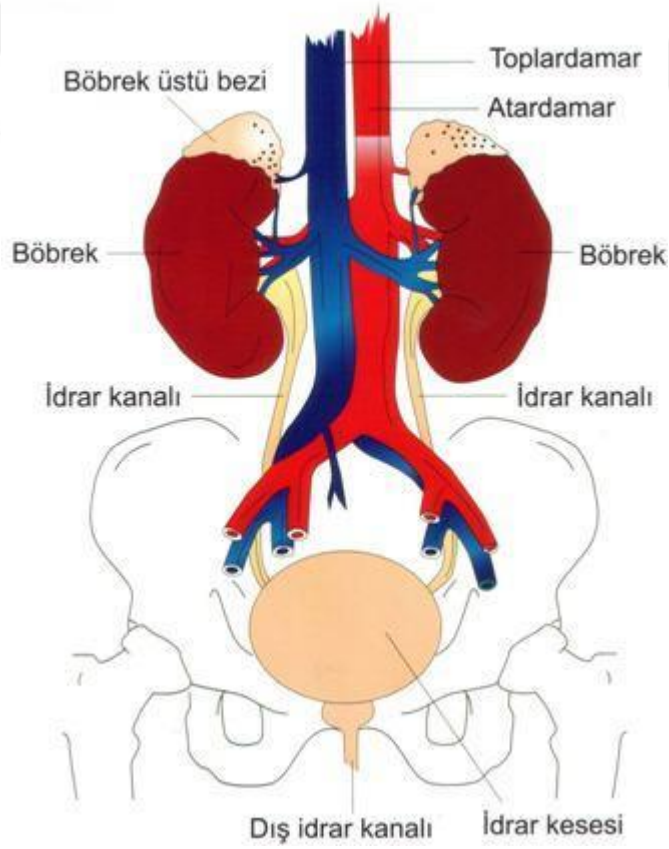
2.1.1. Böbreğin dış yapısı ve komşulukları

Hayatın devam ettirilebilmesi için metabolizma atıklarının organizmadan uzaklaştırılması ve vücut sıvılarının belli değer aralıklarında tutulması gerekmektedir. Metabolizma atıklarının organizmadan uzaklaştırılması işlevinin bir kısmını üriner sistem organları; idrarın yapıldığı böbrekler (renes), idrarı ileten üreterler ve idrarı depolayan mesane (vesica urinaria) üstlenmektedir. Mesanede biriken idrarın vücuttan dışarı atılması işlevi üretra yolu ile olmaktadır (Büyüköztürk, 2007; Noyan, 2011). Böbreklerin üstlenmiş olduğu bu düzenleyici işlevler hücrelerin değişik fonksiyonları gerçekleştirebilmeleri için uygun ortamın oluşmasını sağlamaktadır. Böbrekler, plazmayı filtre ederek bir taraftan vücuda gerekli maddeleri kan dolaşımına geri gönderirken bir taraftanda istenmeyen maddelerin idrarla vücuttan eliminasyonunu sağlarlar (Bikem, 2013; Büyüköztürk, 2007).

Böbrekler bir çift olup retroperitoneal bölgede columna vertebralis'in Torakal 12.ile Lumbal 3. Omurları seviyesindedir. Fasulyeye benzeyen kahverengi görünümdeki organlardır (Bikem, 2013; Büyüköztürk, 2007). Peritonun üst-sağ bölümünde yer alan karaciğerden dolayı sağ böbrek, sola oranla biraz aşağıda yer almaktadır. Erişkin bireylerde böbreklerin genişliği 5-7 cm, uzunluğu 11,5 cm, kalınlığı 2,5 cm'dir. Ağırlıkları yetişkin erkeklerde 125-170 g, kadınlarda ise 115-155 g arasında saptanmıştır (Arıncı ve Elhan, 2006; Dere, 2012). Her bir böbreğin ön ve arkadan oluşan iki yüzü, iki kenarı ve iki ucu bulunmaktadır. Sağ ve sol böbrek ön yüz komşulukları birbirinden farklıdır. Sağ böbrek ön yüzünde: üstte; glandula suprarenalis, lateral'de; karaciğerin sağ lobu, medial'de; pars descendens duodeni, altta; flexura coli dextra ve ileum ile sol böbrek ise ön yüzünde: üstte; glandula suprarenalis sinister, üst medial'de; mide, üst lateral'de; dalak, ortada; pankreas, alt lateral'de; colon descendes, alt medial'de, jejunum ile komşuluk yapar (Arıncı ve Elhan, 2006; Bikem, 2013; Dere, 2012). Böbreklerin arka yüzü üst kısımda diaphragma ile alt kısımda medial'de; m.psoas major, orta altta; m.quadratus

lumborum, lateral'de; m.transversus abdominus'un tendonu, ayrıca n.subcostalis, n.iliohypogastricus, n.ilioingualis ile komşudur (Arıncı ve Elhan 2006; Bikem, 2013).

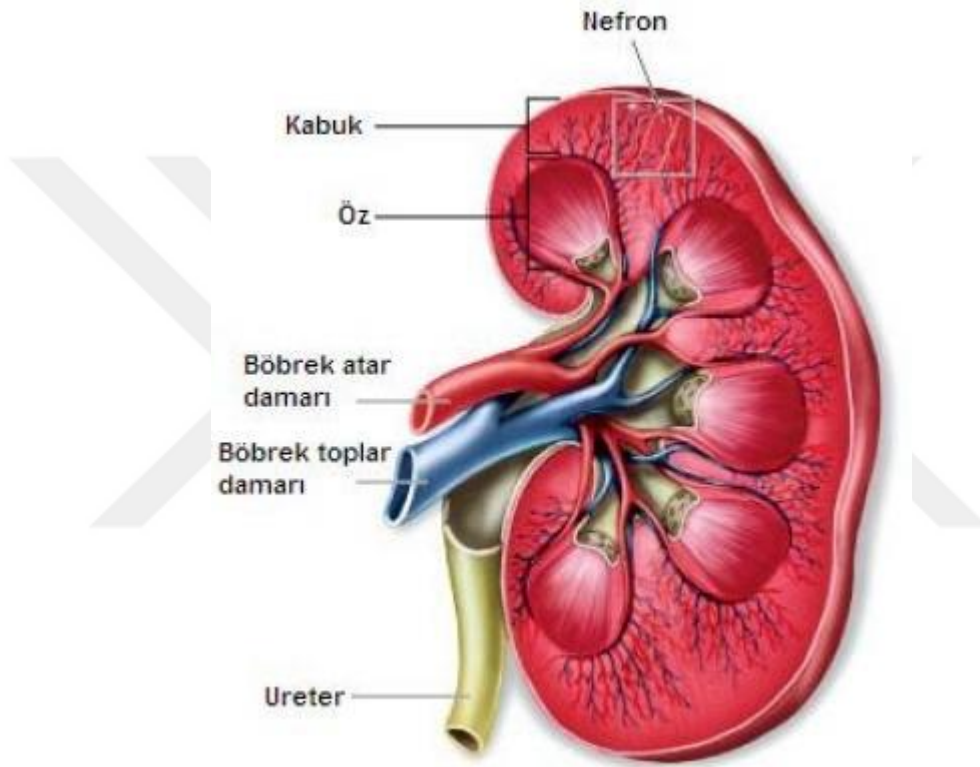
Böbreğin dokusu en dıştan kalın ve dayanıklı bir zar olan böbrek kapsülü ile sarılı olup biraz arkaya ve yukarıya bakar. Böbreğin orta kısmı konkav yapıda olup uçları ise konveks yapıdadır. Margo medialisin orta kısmında vertikal olarak bulunan yarığa hilum renalis adı verilir. Hilum renalis'den böbreğin içindeki sinüs renalis boşluklarına girilir. Hilum renalis'den damarlar, sinirler ve pelvis renalis geçer. Bu yapıların önden başlayıp sıralandığında vena renalis, arteria renalis ve arkada pelvis renalis yer almaktadır. Böbreğin üst ucu (extremitas superior) alt uca göre daha kalın olduğundan üst uçlar daha yakın konumdadırlar. Alt uç (extremitas inferior) crista iliaca'dan 3 cm kadar üstte bulunmaktadır (Bikem, 2013; Moore, 1992) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Böbreğin anatomisi ve komşulukları (Yıldırım, 2018)

2.1.2. Böbreğin içyapısı

Böbrekten geçen frontal kesitte böbrek parankimasının renk ve fonksiyon olarak farklı iki kısımdan oluştuğu gözlenmektedir. Daha açık renkli olup nefrogen dokudan oluşan ve idrarı yapan oluşumları içeren dış kısmına cortex renalis, daha koyu renkli olup toplayıcı kanallar ve henle kavislerinden oluşan çizgili görünüme sahip iç kısmına medulla renalis denir (Bikem, 2013; Dere, 2012) (Şekil 2. 2).

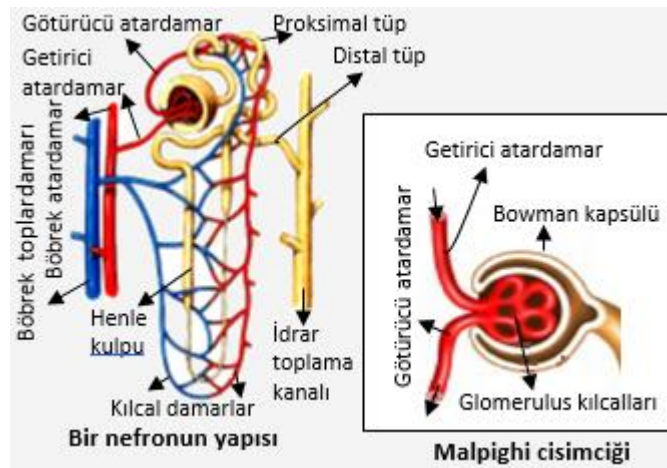


Şekil 2.2. Böbreğin kesit anatomisi (Vural, 2012)

Cortex renalis: Papilla'lar dışında pyramis renalis'lerin etrafını saran böbrek dokusu olup iki pyramis renalis'ler arasında kalan sütun şeklindeki bölüme columna renalis (bertini kolanları) denir (Feehally ve ark., 2015). Capsula fibrosa ile pyramis renalis'lerin taban kısımlarından başlayıp böbreğin dış yüzüne doğru giden çizgilere sahip kabuk şeklindeki kortikal cevher bölümü incelendiğinde pars radiata (stria medullaris) ve pars convoluta olmak üzere iki yapı gözlenmektedir. Bu bölgede kandan idrarın filtrasyonunu sağlayan Malpighi cisimcikleri (corpusculum renale) ve idrar kanalcıkları bulunmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2006; Dere, 2012).

Medulla renalis: Menşey ve fonksiyonel olarak iki kanal sistemi olup glomerulus kapsülünden başlayıp toplayıcı kanallara idrarı ileten borucuklardan oluşmaktadır. Medulla renalis, pyramis renalis (Malpighi piramitleri) tanımlanan koni şeklindeki yapılardan meydana gelmektedir. Pyramis renalis'ler sinus renalis'in çevresinde birbirine değmeyecek şekilde sıralanmaktadır. Pyramis renalislerin cortex renalis ile çevrelenen bölümüne bir böbrek lobu (lobus renalis) denilmektedir. Bütün böbreklerde lob sayısı kadar pyramis renalis bulunmaktadır. Cortex renalis'de küçük kırmızı noktacıklar olarak gözlenen Malpighi cisimciğinde, arteriola glomerularis afferens ve arteriola glomerularis efferens'in bir araya gelerek oluşturduğu damar yumağına glomerulus ve bunu çevreleyen oluşuma da Bowman kapsülü adı verilmektedir (Arıncı ve Elhan, 2006; Bikem, 2013) (Şekil 2. 3).

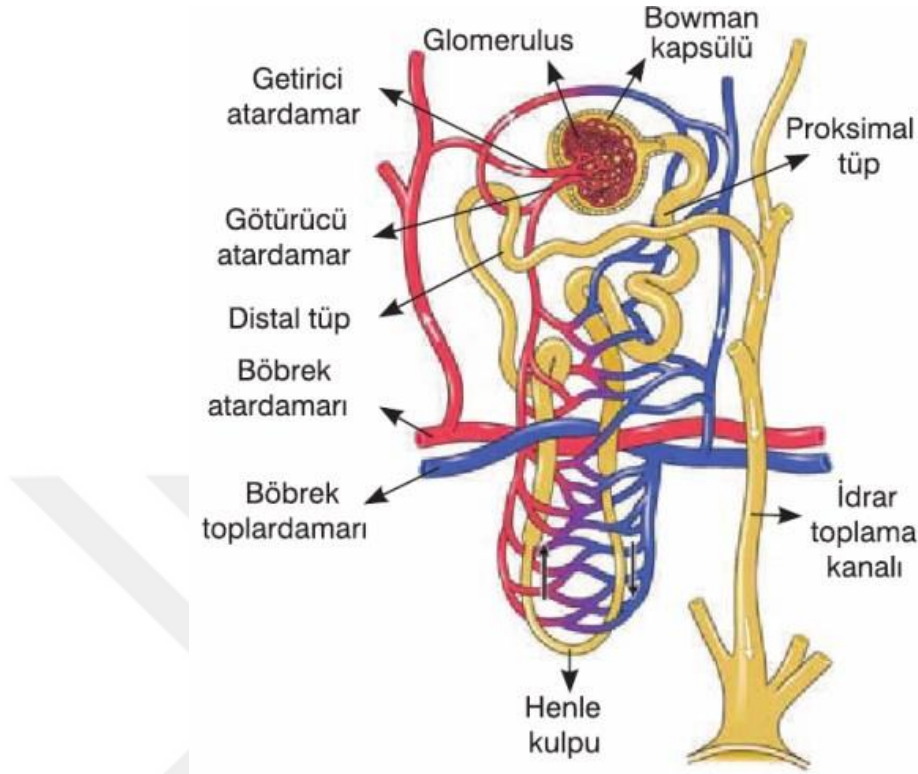
Toplayıcı kanallar aralarında anastomoz olmadan bir araya gelerek kalın olan idrarların toplandığı kanalları oluştururlar. Papilla renalis yapılarının üzerinde bulunan sayıları 10-25 arasında değişen foramina papillare veya pori uriniferi adındaki delikler calix renalis minorlere açılmaktadırlar. Calix minör yapısının birine 1-3 papilla renalis açılırken, calix majör yapısının birine 2-3 calix minor açılmaktadır. Genellikle 3 yapıdan oluşan calix majör yapılarında bir araya gelerek pelvis renalis'i meydana getirmektedirler. Sonunda cortex renalis'deki nefronlarda oluşan idrar, toplayıcı kanallar yardımı ile calix minor, calix major ve pelvis renalis yapılarına taşınmaktadır. Pelvis renalis yapısı böbrekten ayrılırken daralarak ureter'i oluşturmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2006; Bikem, 2013; Dere, 2012) (Şekil 2. 3).



Şekil 2.3. Böbreğin iç yapısı (Özden, 2012)

2.1.3. Böbreğin Damar ve Sinirleri

Böbreğin kanlanması 1. ve 2. lumbal vertebra'lar arasındaki discus intervertebralis seviyesinde bulunan pars abdominalis aorta'dan çıkan arteria (A) renalis'ler tarafından sağlanmaktadır (Gövsa, 2003). Böbreğin besleyici ve fonksiyonel damarlarından oluşan A. renalisler hilum renaleye gelmeden önce A. suprarenalis inferior ve üreteri besleyen rami ureterici dalını çıkmaktadır. A. renalis hilum renale'ye geldiğinde 5 dala ayrılır. Bunlar; A. segmentalis superior, a. segmentalis anterior inferior, a. segmentalis anterior superior, a. segmentalis inferior, a. segmentalis posterior'dur. A. segmentalis denilen bu dalların, dördü pelvis renalis'in önünde bulunmaktadır. Segmentum posterius'a ait segmental dal ise pelvis renalis'in arkasından geçmektedir. A.segmentalis oluşumları sinus renalis'de A. interlobaris dallarına ayrılmakta olup bu dallar calix minor'ları çevreleyerek kortikomedullar birleşim yerine kadar gelip ve yan tarafa kıvrılarak A.arcuata'yı oluşturmaktadırlar. A. arcuata'dan dik olarak çıkan dallar böbrek lopçukları içerisinde ilerlediği için a. interlobularis adını almaktadır. A. interlobularis'den çıkan dalcıklar bowman kapsülünün damar kutbundan içeriye girerek rete capillare glomerulus olarak adlandırılan kapiller yumağını oluşturmaktadır ve dalcıklara arteriola glomerularis afferens adı verilmektedir. Glomerulus kapiller yumağı tekrar birleşerek arteriola glomerularis efferens'i oluşturmaktadır. Efferent arter dalları kortikal kısımdaki idrar kanalcıkları arasında peritubular kapiller plexusu (rete capillare peritubulare) oluşturmaktadır. Meydana gelen plexus ile bowman kapsülünden süzülen suyun bir bölümü ve bazı maddeler geri emilerek kan dolaşımına geri dönmektedir. Bu kapiller plexusdan itibaren venöz dönüş başlamaktadır. Venöz kapiller damarlar birleşerek ilk interlobularis'ler oluşmaktadır; sonra v. interlobaris, v. arcuata, v. renalis ve v. segmentalis olarak v. cava inferior'a dökülmektedirler. Böbreklerin medullar kısmını besleyen damarlar arteriola recta olarak, kısmen efferent arterlerden, kısmen de a. arcuata'dan dallanmaktadır. Medullar kısmını besleyen bu damarlar venula recta denilen venler aracılığı ile v. arcuata'ya dökülmektedir. Böbrekler, sempatik liflerini n. splanchnicus minimus ve n. splanchnicus minor'den, parasempatiklerini ise n. vagus'dan almaktadırlar (Arıncı ve Elhan, 2006; Bikem, 2013; Gövsa, 2003) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Damarsal ve tübüller yapısı (Yıldırım, 2018)

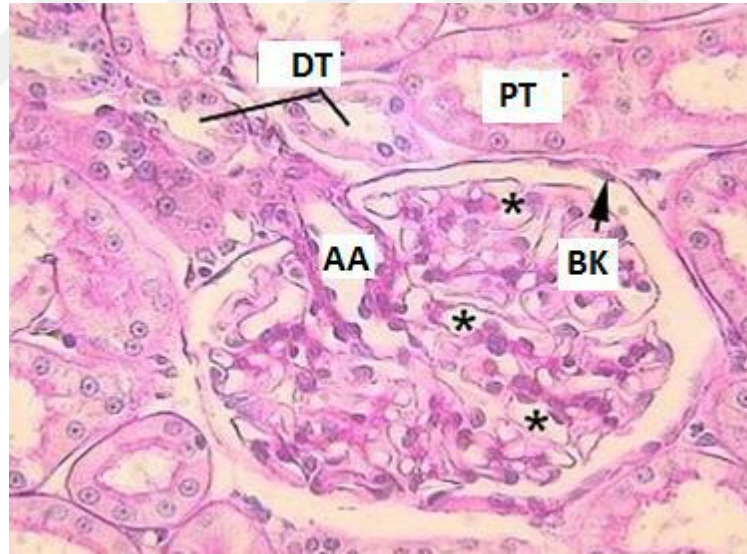
2.2. Böbreğin Embriyolojisi

Üriner sistem ve genital sistem embriyolojik ve anatomik olarak birbiriyle iç içe bulunmaktadır. İkisi de dorsal aortanın her iki tarafında bulunan longitudinal bir mezoderm (intermediyer mezoderm) kabartısından meydana gelerek üriner ve genital sistemleri oluşturmaktadır. Ürogenital kabartının üriner sistemi oluşturacak olan bölümüne nefrojenik kabartı adı verilirken, genital sistemi oluşturacak kısmına genital kabartı adı verilmektedir (Ozan, 2004). İnsan embriyolojik olarak incelendiğinde üriner sistemin genital sistemden daha önce gelişmeye başladığı gözlemlenmektedir (Dalçık ve Yıldırım, 2008). İntrauterin hayatta, birbirinden farklı ve peş peşe gelişen üç böbrek sistemi gözlemlenmektedir. Bu aşamalı oluşum pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç böbrek taslağından oluşmaktadır (Sadler, 1996). Pronefroz boyun bölgesinde, mezonefroz boynun alt bölgesi ile bel arasında, metanefroz ise bel ile sakral bölge arasında gelişmektedir

(Erkoçak, 1982). Bu taslaklardan birincisi işlevsiz olup ikinci taslak intrauterin yaşamın erken döneminde kısa süre fonksiyon gösterebilmiştir ve bu iki böbrek taslağı intrauterin dönemde kaybolmuş olup üçüncü taslaktan ise kalıcı böbrekler meydana gelmiştir (Sadler, 2005).

2.3. Böbreklerin Histolojisi

Böbreğin en küçük fonksiyonel ünitesini nefronlar oluşturmaktadır. Nefronlar birbirlerinden bağımsız çalışmakta olup tek başlarına idrar oluşturabilme yeteneğine sahiptirler. Her bir böbrekte 1-1,5 milyon arasında nefron bulunmaktadır. Nefronlar 30-40mm kadar uzunlukta olup, korteks ve medulla da yer alarak iki kısımdan oluşmaktadır. Birincisi sıvının kandan filtre olduğu kapiller yumak (Glomerulus), ikincisi filtre olan sıvının idrara dönüştüğü bowman kapsülü ve idrar borucuklarından oluşan tübüler sistemdir (Ziylan, 2001) (Şekil 2. 5).



Şekil 2.5. Proksimal tübül, distal tübül ve böbrek cisimciğinin görüntüsü DT: Distal tübül, PT: Proksimal tübül AA: Afferent arteriol BK: Bowman kapsülü *: Glomerül yumağı (Birol, 2001).

Glomerulus yumağı, 100-200mm çapında olup afferent arteriölün 30-50 dala ayrılması ve arteriyel kapillerin birbiri üzerine katlanması ile oluşmaktadır. Yumaktan, efferent arteriöl olarak ayrılmakta olup peritübüler kapiller ve vaza rekta olarak devam eder. En son vena renalis olarak böbrekten ayrılır. Glomerulus ve

tübüler sistemin başlangıcı olup patlak bir topun içe çökmüş halini anımsatan yapıya Bowman kapsülü denmektedir. Bu oluşumların her ikisine birden malpighi cisimciği adı verilmektedir. Bowman kapsülünün iki tabakası arasında idrar boşluğu bulunmakta olup kapiller duvardan ve viseral tabakadan süzülen sıvı burada toplanmaktadır. Kapsülün iç tabakası olan visseral epital yaprağı, kapiller yumak sarmaktadır ve ikinci olarak pariyetal yaprak tubüllerle bağlantı oluşturup nefronun devamını sağlamaktadır (Bikem, 2013; Junqueria ve ark., 1998; Ziylan, 2001).

Her renal cisimcikte (glomerül yumağı ve bowman kapsülü), afferent ile gelen, efferent ile çıkan arteriyel kanı taşıyan damar kutbu ve proksimal kıvrımlı tübüllerin başladığı idrar kutbu bulunmaktadır. Renal cisimciğe gelen afferent arteriyoller iki ile beş adet arasında primer dala ayrılmaktadır. Glomerulus kılcal damarlarındaki kan plazmasının bir kısmının kan basıncı farkı nedeniyle bowman kapsülüne geçmesine süzme işlemi adı verilmektedir. Glomerulus kılcal damarlarındaki endotel hücreleri ve dış yüzeyini kaplayan podositler arasında bazal membran bulunmaktadır. Bu yapı kılcal damarlardaki kanla idrar boşluğunu birbirinden ayırıştıran filtrasyon engelini oluşturmaktadır. Renal cisimciğin yanında afferent arteriyolün tunica mediasında bulunmakta olan düz kas hücrelerine jukstaglomerüler hücreleri adı verilmekte olup bu hücreler renin salgısı ve kan basıncının sağlanmasında rol oynamaktadırlar. Renal cisimciğin idrar kutbunda bulunan proksimal kıvrımlı tübüller kübik veya prizmatik epitelle çevrelenmektedir. Henle kıvrımı, proksimal kıvrımlı tübüllere yapı olarak benzeyen bir inen kol ile distal kıvrımlı tübüllere benzer bir çıkan koldan meydana gelen U-biçiminde bir yapıdır (Bikem, 2013; Junqueria ve ark., 1998; Ziylan, 2001).

Nefronların yaklaşık olarak yedide biri kortikomedüller sınırın yakınında bulunmakta olup, bundan dolayı jukstamedüller nefronlar olarak adlandırılmaktadır. Bunların dışındaki nefronlara ise kortikal nefronlar denilmektedir. Nefronların tamamı filtrasyon, absorpsiyon ve salgılama işlemleriyle görevlidirler. Proksimal tübüllerdeki hücreler distal tübülde bulunan hücrelerden daha büyük olup fırçamsı kenarlara sahiptirler. Distal tübüllerin lümenleri ise daha geniş olup buradan süzülen idrar toplayıcı tübüllere boşalmaktadır. Toplayıcı tübüller düz toplayıcı kanallardan oluşmaktadır. Bu kanallara bellini papiller adı verilmekte ve piramitlerin uç

noktalarına gidildikçe genişlemektedir. Çapı 40 µm civarında olan küçük toplayıcı tübüller yapılar kübik epitelle çevrenilmektedir.

Piramidin ucuna doğru gidildikçe toplayıcı kanalın çapı 200 µm'e ulaşmaktadır. Toplayıcı kanallar sayesinde geri emilim gerçekleşerek organizma için gerekli olan maddelerin kaybı oluşmamaktadır. Geri emilmeden kanalcıklara ulaşan sıvıda, su, üre ve ürik asit gibi artık maddelerden idrar oluşmaktadır. Medulla bölgesinde bulunan idrar, toplama kanallarından pelvis renalis'e boşalmakta olup oradan da üreter ile vesica urinaria'de biriken idrar uretra ile dışarı atılmaktadır (Bikem, 2013; Junquera ve ark., 1998; Ziylan, 2001) (Şekil 2. 6).

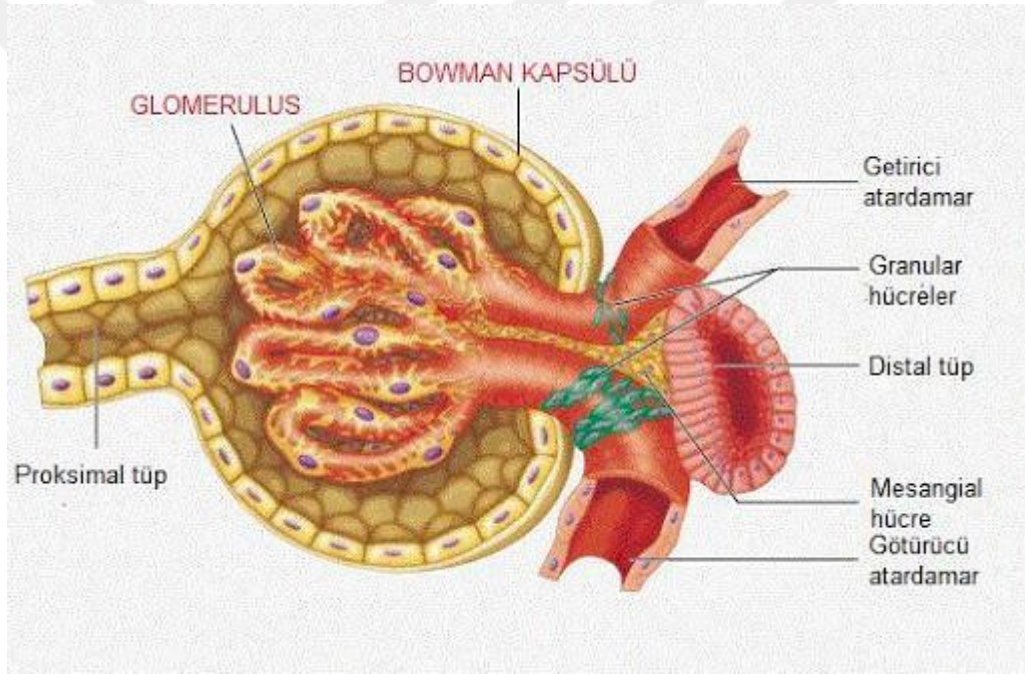
2.4. Böbreğin Fizyolojisi

Böbreğin fonksiyonel yapısı olan nefronlar idrar oluşturabilme özelliğine sahiptirler. Doğumdan sonra yeni nefronlar oluşmaz ancak varolan nefronlar büyür ve genişler, nefronlar yenilenme özelliği olmayan yapılardır. Bu nedenle, hastalık, böbrek hasarı veya yaşa bağlı olarak nefron sayısı azalmaktadır. 40 yaşından itibaren her on yıl için işlev gören nefron sayısı yaklaşık olarak %10 azalmaktadır (Ziylan, 2001).

Her bir nefron glomerulus ve tübüler sistemden oluşmaktadır. Glomerül diğer kapiller ağlara oranla daha yüksek basınca sahiptir ve filtre olan sıvı, bowman kapsülüne geçip oradan da böbrek korteksinde yer alan proksimal tübüle geçmektedir. Proksimal tübüldeki sıvılar henle kulpu, distal tübül ve birleştirici tübül ile kortikal toplayıcı tübüle ulaşmaktadır. Kortikal toplayıcı kanallar genişleyerek daha büyük kanalları oluşturup, pelvise boşalmaktadır. İdrar oluşum aşaması glomerüler filtrasyon ile başlamaktadır ve sıvı glomerüler ile kılcal damarlardan Bowman kapsülüne doğru geçmektedir. Proteinler dışında kalan, plazmada bulunan maddelerin birçoğu Bowman kapsülü içine filtre olmaktadır. Filtre edilen sıvı daha sonra Bowman kapsülünden çıkıp tübüller boyunca ilerlerken içinde bulunan suyun ve spesifik solütlerin absorbe edilerek kana geçmesi ya da başka maddelerin peritübüler kapillerden tübül içine salgılanması sonucu değişikliğe uğramaktadır. Bu sıvı proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanal

boyunca ilerlemekte olup bazı selektif maddeler tübülden kana geri emilirken, bazıları ise kandan tübül lümenine salgılanmakta olup idrarı oluşturmaktadır (Guyton and Hall, 2000) (Şekil 2. 7).

Boşaltımda çok önemli fonksiyonu sahip olan böbrekler; istenmeyen maddelerin idrarla vücuttan dışarı atılmasını, vücudumuz için gerekli maddelerin kana geri dönmesini, vücut sıvı osmolalitesi ile hacminin düzenlenmesini, kan basıncının kontrolünü, su ile elektrolit dengesinin ayarlanmasını, asit-baz dengesinin düzenlenmesini, hormonların üretilmesi ile salgılanmasını, glukoz dengesini ve D vitamini sentezinin düzenlenmesini sağlamaktadırlar (Arthur ve ark., 2007).



Şekil 2.6. Böbrek cisimciği (Özden, 2012)

2.5. Böbrek Hastalıkları

Böbrek hastalıklarının çoğunda şikâyetler kişiden kişiye çok farklılık göstermektedir ve bilinenin aksine son derece sinsi ve ağrısız seyretmektedir. Hatta hiç şikayeti olmadan böbrek hastalığının son dönemine gelmiş bir çok kişinin tanısı rutin laboratuvar kontrolünde konulmaktadır. Bazen de ağrı çok şiddetli ve kıvrandırıcı olabilmektedir. Üreterin içindeki yabancı cismi dışarıya atmak için

yaptığı hiperperistaltizm ve spazm ağrısının kolik özelliğini oluşturmaktadır. Renal kolik insanın hayatında hissedebileceği en şiddetli ağrı olarak tanımlanmaktadır. Yaygın olarak lomber bölge, bel, karın, kasık veya genital bölgede lokalize olmaktadır. Sıklıkla bulantı ve kusma ile birlikte belirti göstermektedir (Büyüköztürk, 2007; Sadler, 2005).

Genellikle halk arasında kanlı idrar, idrar yaparken yanma ve acıma hissi, idrarın bulanık olması, sık idrara gitme fakat az idrar yapma, kesik kesik idrar yapma, belin iki veya tek tarafındaki sürekli ağrı, lokalize ve yaygın ödem bulguları böbrek hastalığı şikâyetlerini ortaya koymaktadır. Böbreklerin işlevlerinin saatler veya günler içerisinde azalması veya kaybolmasına akut böbrek yetmezliği (ABY) adı verilmektedir. ABY’de bulguların çoğunda günlük idrar miktarı normal olup vücuttan atılmasına ihtiyaç duyulan üre, kreatinin, ürik asid ve metabolizma atıklarının kanda ve dokuda birikmesi sonucunda klinik ve laboratuvar bozukluk oluşmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) yıllar içerisinde, sessizce böbrek parenkimasında kronik iltihabi ve dejeneratif değişikliklerin oluşmasına bağlı ortaya çıkmaktadır. Genellikle kronik böbrek hastalarında bulgular hızlı seyreder ve zamanla nefron sayısındaki ciddi kayıplar sonucu biyokimyasal ve klinik bulgular oluşmaktadır (Büyüköztürk, 2007; Ziylan, 2001). Vücuttan uzaklaştırılamayan kandaki atık maddelerin toplanması sonucu, bütün organlar etkilenecek kişiyi komaya götürebilen zehirlenme tablosu ortaya çıkabilmektedir. Böbrek hastalıkları; taş hastalıkları, böbrek yetmezliği, nefritler, kistik hastalıklar, idrar yolları iltihaplanmaları, tümörler, idrar yollarının daralması, idrar yollarının tıkanması, kalıtsal ve damarsal böbrek hastalıkları, romatizmal hastalıklar, diabet, hipertansiyon, viral hepatit B, viral hepatit C ve diğer enfeksiyonlardan dolayı oluşan böbrek hastalıkları şeklinde sıralanmaktadır (Büyüköztürk, 2007; Sarıca, 2007).

2.6. Üriner Sistem Taş Hastalığı

Böbrek taşı, tıpta nefrolithiasis ya da urolitiazis olarak adlandırılmakta olup idrarda bulunan aşırı doymuş bir nidusun kristalleşmesi, büyümesi ve diğer niduslar ile bir araya gelmesi sonucu oluşmaktadır. Böbrek taşları toplumun %1-5’inde görülmekte olup; erkeklerde görülme oranı kadınlara göre 3-4 kez daha fazladır. Bir

kez taş saptanan hastada ileriki zamanlarda nüks etme oranı %50-80 arasında olup kalsiyum oksalat (CaOx) ve kalsiyum fosfat taşları %80'ini, struvit taşları %10'unu, ürik asit taşları %9'unu, sistin ve diğer nadir taşlar ise böbrek taşlarının %1'ini oluşturmaktadır (Büyüköztürk, 2007; Sarıca, 2007).

M.Ö. 4800 yıllarında Mısır mumyalarında mesane ve böbrek taşları gözlemlenmiş olup o zamandan günümüze böbrek ve mesane taşı hastalığı bilinmektedir. MS 1500 yıl önce Mısır'a ait tıbbi bilgiler bulunan en eski ve önemli yazılardan birisi olan Eber Tıp Papirüsü'nde üriner sistem taş hastalıklarının tedavisi ile ilgili önemli bilgiler yer almaktadır. 1901 yılında İngiliz arkeolog E. Smith tarafından Mısır El Amrah bölgesinde 5000 yıllık bir mesane taşı bulunmuştur (Sarıca, 2009). O dönemlerden beri böbrek ve mesane taşının meydana geliş sebebi ve tedavisini bulmak için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarla böbrek taşı ve tedavisinde önemli gelişmeler meydana gelmiştir (Menom ve ark., 2005).

Dünyanın çeşitli bölgelerine göre böbrek taşının görülme sıklığı farklılıklar göstermektedir. İlk epidemiyolojik bulgular Avrupa'da 19. yüzyılda elde edilmiş olup incelenen taşların büyük kısmını amonyum ürat taşlarının oluşturduğu geri kalanlarının ise CaOx taşlarından oluştuğu saptanmıştır (Müslümanoğlu ve ark., 2007). Zamanla birlikte kalıtım, sıvı alımı, yaş, meslek, coğrafya, hava ve iklimsel faktörler ile sosyo-ekonomik şartların değişmesine bağlı olarak yeni gelişen beslenme alışkanlıklarından dolayı son 100 yılda oluşan mesane taşlarının CaOx ve kalsiyum fosfat taşlarından oluştuğu belirtilmektedir (Müslümanoğlu ve ark., 2007; Sarıca, 2007). Son yıllarda üriner sistem taş hastalığı Türkiye, Avrupa, Ortadoğu ülkeleri, Japonya, Brezilya ve Tayvan gibi ülkelerde önemli bir artış göstermiş olup Dünya'daki görülme sıklığı %5-12 arasında iken Türkiye'deki görülme sıklığı ise %14,8 olduğu belirtilmiştir. Türkiye'de Karadeniz, Akdeniz ve Güneydoğu bölgelerinde taş oluşumuna çok fazla rastlandığı belirtilmektedir (Arıkan, 2008; Çatar, 2010).

2.6.1. Epidemiyoloji

Üriner sistem taş hastalığına genellikle 30 ve 60 yaşları arasında rastlanılmaktadır. Yetişkin erkekler %20 oranında taş oluşum riskine sahipken, kadınlar %5-10 oranında olduğu belirtilmiştir. Kadınların idrarında bulunan sitrat miktarının yüksekliğinden dolayı kadınlarda taş oluşumunun belli bir oranda engellendiği saptanmıştır. Nefrolitiazisli hastaların ilk taş oluşumundan sonra tekrar görülme oranının 5 yıllık süre içinde %50 olarak rapor edilmiştir (Arıkan, 2008; Sarıca, 2007).

2.6.2. Etyoloji

Taş oluşumunun temel etkeni üriner sistemde bulunan kristallerin saturasyonudur. Alınan sıvının miktarı, genetik yapının yatkınlığı, coğrafya, diyet ve diğer birçok çevresel faktörler idrarın saturasyonu üzerinde çok önemli bir role sahiptir. Bu faktörlerde dengesizlikleri sonucu taş oluşumu gerçekleşmektedir (Arıkan, 2008; Sarıca, 2007).

Üriner sistem taş hastası olan bireylerin tedavisinde yeterli sıvı alımı, dilüsyon etkiye neden olması ve yoğunluk oranını düşürmesi bakımından çok önemli role sahiptir. Günlük 2-2,5 litre arasında idrar çıkışı olacak miktarda sıvı alınması gerekmektedir (Hesse ve ark 2002). Dilüe idrar atılımının sonucunda kristalize olabilecek idrar bileşenleri dilüe olur ve idrarda bulunan serbest kristal partiküllerinin yerleşmesi için gerekli zaman azalmış olmaktadır (Menom ve ark., 2005). Prospektif ve randomize bir çalışmada, kalsiyum taşlı hastalarda yapılan 5 yıllık çalışma sonucunda, çok miktarda su tüketiminin idrar miktarını ciddi oranda arttırdığı gözlenmiştir. Aynı zamanda taş oluşumunu %50 oranında düşürdüğü ve nüks etme sıklığında uzattığı bildirilmiştir (Wabner ve Pak, 1993). Sıvı alımında sadece su değil, sitrat miktarını arttırarak taş oluşumunu kısmende olsa önleyen limonata ve portakal suyu gibi içeceklerde önerilmektedir (Selter ve ark., 1996; Wabner ve Pak, 1993). Sağlık problemi olmayan taş hastalarına diyetlerinde değişikliğe gitmek yerine çok miktarda sıvı tüketme alışkanlığı kazandırmaktır (Grases ve ark., 2006).

Taş hastalığının multifaktöryel doğasından dolayı genetiğin katkısını tespit etmek oldukça zorlu bir dönemi arz etmektedir (Danpure, 2000). Ancak böbrek taşına sahip olan hastaların %25'inin ailesinde böbrek taşı öyküsünün bulunması ve taş oluşumuna neden olan sistinüri, Dent hastalığı, ailesel renal tübüler asidoz, ksantinüri ve primer hiperokzalüri gibi birçok hastalığın kalıtsal olmasından dolayı taş hastalıklarında genetik bozuklukların önemi vurgulanmaktadır (Danpure, 2000; Menom ve ark., 2005).

Dağlık, çöl ve ya tropikal coğrafi bölgelerde yaşayanların üriner sistem taş prevalansının yüksek olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde, taş hastalığı güney ve güneydoğu bölgelerinde diğer bölgelere oranla daha sık görülmektedir (Akıncı ve ark., 1991; Arıkan, 2008). Böbrek taşı hastalığı açısından, Akdeniz ülkeleri, Pakistan, İskandinavya, Kuzey Avustralya, Kuzey Hindistan, Orta Avrupa ve Orta Amerika yüksek insidansa sahip ülkeler olarak sınıflandırılmaktadır (Tefekli ve ark., 2005). Suudi Arabistan ve Asya ülkelerindeki en yüksek risk %20,1 olarak belirtilmektedir. Coğrafi bölge, ırksal özellikler ve sosyo-ekonomik statüye göre hastalığın görülme sıklığının değiştiği belirtilmektedir (Soucle ve ark., 2008).

Diyet yoluyla taş oluşumuna neden olan etkenlerin önemli bir bölümü değiştirilebilmektedir. Bunun nedeni de idrarın doğrudan diyetle bağlantılı olmasıdır (Taylor ve ark., 2005). Diyetle alınan hayvansal protein miktarında artış olması taş hastalığı riskini de aynı oranda artırmaktadır (Curhan ve ark., 1993; Robertson ve ark., 1979). Diyetle alınan protein miktarı yükseldikçe idrardaki ürik asit, kalsiyum ve oksalat miktarı yükselmekte, sitrat ise düşmektedir (Breslau ve ark., 1988; Nguyen ve ark., 2001). Kalsiyum kısıtlamasıyla birlikte bağırsaklardan oksalat emilimi artarak kalsiyum oksalat taşı oluşumunu olumlu yönde etkilemektedir (Taylor ve ark., 2004). Bu bilgiden yola çıkarak diyetle yüksek kalsiyum tüketiminin semptomatik taş oluşum oranını azalttığı görülmektedir (Curhan ve ark., 1993; Taylor ve ark., 2004). Tuzun çok fazla tüketimi, ekstrasellüler sıvı miktarı ve idrarda kalsiyumun artmasına, potasyum azalmasına ve hipositratüriye sebep olarak taş oluşum riskinin artmasına neden olduğu belirtilmektedir (Sarica, 2007). Diyetle potasyum kısıtlamasıyla birlikte idrarda kalsiyum ve taş oluşum riskinin artmaktadır (Leman ve ark., 1991). Yüksek dozda tüketilen C vitamininin idrarda oksalat

miktarını artırarak kalsiyum oksalat taşının oluşumunda önemli bir etken olduğu bilinmektedir (Siener ve ark., 2004; Taylor ve ark., 2004). Vücut kitle indeksinin artmasıyla birlikte bireyin idrarındaki promotörleri artmakta olup taş oluşum riskini arttırmaktadır (Siener ve ark., 2004; Taylor ve ark., 2004).

Sıcak iklim bölgelerinde yaşayan kişilerde terleme ile birlikte sıvı kaybının artmasından dolayı idrar miktarında azalma ve taş hastalığında artışa rastlanmaktadır (Soucle ve ark., 2008). Uzun süre güneş ışığına maruz kalan kişilerde 1,25 dihidroksi vitamin D3 salınımının fazla artması sonucu olarak idrarda kalsiyum miktarının da artmasına bağlı olarak taş oluşumunun hızlandığı düşünülmektedir (Parry ve Lister, 1975). Farklı sıcaklıkların yaşandığı ülkelerde taş hastalığının çok rastlandığı aylar Eylül ve Haziran olarak rapor edilmiştir (Tefekli ve ark., 2005).

2.6.3. Taşların Oluşum Mekanizması

Taşların oluşum mekanizması; süpersatürasyon ve kristalizasyon teorisi, idrarda inhibitör maddelerin yokluğu teorisi, matriks ve nükleasyon teorisi, kombine teoriler ve epitaksi teorisi olarak açıklanmıştır (Arıkan, 2008; Büyüköztürk, 2007).

Süpersatürasyon ve kristalizasyon teorisi: Süpersatürasyonun genel mekanizması idrarda çözünen maddenin yoğunluğunun artmasına bağlı olarak aşırı doymuş idrar oluşmaktadır ve bu idrardaki bir nidusu (çekirdek)'un kristalleşmesi, büyümesi ve diğer niduslarla birleşmesi sonucu taş oluşmaktadır. Taş oluşumunda çözünenin cinsi ve miktarı taşın bileşenlerine göre değişmekte olup kişiden kişiye farklılık göstermektedir (Büyüköztürk, 2007; Narter ve Sarıca, 2013). İdrarın bileşiminde bulunan sitrat gibi organik maddeler Ca ile birleşerek kalsiyum sitrat oluşturmakta olup idrarla atılımını sağlamaktadır. Sitrat eksikliğinde mevcut durumda bulunan kalsiyum oksalat ile birleşerek CaOx taşını oluşturmaktadır (Arıkan, 2008). Nükleasyon (çekirdeklenme) oluştuğunda, idrar çökelen tuzlar bakımından süpersatüre olarak kaldığında kristal gelişimi devam etmektedir. Taşlar yapı olarak analiz edildiğinde birden fazla kristal bulunmakta olup 2/3'sinde karışık bir yapı söz konusudur. Taşların bileşiminde çoğunlukla CaOx ve apatit bileşimine rastlanılmaktadır. Farklı moleküler yapılara sahip kristallerin ne tür mekanizmalar ile

etkileşime girdiği ve birbirine bağlandığı tam olarak anlaşılamamıştır (Narter ve Sarıca, 2013).

İdrar İnhibitörlerinin Yokluğu Teorisi: İnsanların idrarında bulunan kalsiyum, oksalat ve fosfat kristallerinin normalde 1-2 litre suda çözünmesi mümkün değildir ve kristallerin çökmesi beklenmektedir. Ancak idrarda kristalizasyonu önleyen bazı inhibitör maddeler bulunmaktadır. Bunlar pirofosfat, sitrat, magnezyum, glukozaminoglikan, nefrokalsin, uropontin ve Tamm-horsfall proteinleri gibi böbrek tarafından sentezlenen proteinler olup kristallerin çözünürlüğünü arttırmakta ve çökmelerini engel olmaktadır. Bunların içinde en etkin olanının pirofosfatlar olduğu düşünülmektedir. Bu inhibitör maddelerin eksikliğinde taş oluşumu gözlemlenmektedir (Arıkan, 2008; Büyüköztürk, 2007).

Matriks ve Nükleasyon teorisi: İdrardaki proteinlerin bir ürünüdür olan matriks; protein, hekzan, heksanaminleri içermektedir. Çoğunlukla kalsiyum taşlarının %3'ünü, ürik asit taşlarının %2'sini ve matriks taşların %65'inin yapısında bulunmaktadır. İdrardaki üromukoidlere benzeyen yapıya sahiptir. Böbrekten salgılanan siliadaz enzimi ile üromukoidlerdeki sialik asidin çıkarılması sonucu meydana gelmektedir. Matriks kristal büyüme ve agresyona engel olarak inhibitör görevi yaparken diğer tarafta taş yapısının %2-10'unun oluşumuna neden olmaktadır (Arıkan, 2008).

Epitaksi Teorisi: İdrarda fazla kristal oluşmuşsa idrarın kalan kısmında kristalizasyonu inhibe eden maddenin azlığından dolayı kristalin zamanla büyümesine olanak sağlanmaktadır. Ancak başka element fazla olursa bu defa kristalin yüzeyine bunlar yapışır ve dış tabakasında başka tür taş oluşur. Yani ürik asit kristalleri üzerine CaOx kristalleri kolaylıkla tutunarak taş oluşumunu sağlamakta olup bu yönetime epitaksi denmektedir. Aynı maddelerden taş oluşursa buna homoepitaksi, farklı maddelerden oluşursa heteroepitaksi adı verilmektedir (Arıkan, 2008).

Kombine Teori: Taş oluşumu için süpersaturasyon-kristalizasyon, inhibitör yokluğu, matriksin ve böbrekteki kristalize maddeler ile PH etkisinin birlikte

değerlendirmekle beraber taş oluşumunu nasıl etkilediği her olguda belirlenememektedir. Bu duruma ‘idiyopatik taş hastalığı’ denmektedir. Bu grubun %30-40’ı kalsiyum taşları tarafından oluşmaktadır. İdrarda, kristal oluşumunda pH değişikliği çok önem arz etmektedir. Çünkü ürik asit ve sistin kristalleri sadece asidik olan idrarda oluşurken, alkalik olan idrarda oluşmamaktadır. Taş oluşmuş olsa bile alkalik olan idrarda erimektedir. Fosfat kristalleri ise daha çok alkalik olan idrarda oluşmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonlarında bakteri ve lökositler matriks görevi yapar. Üre parçalayan bakteriler ortamın alkali olmasına neden olarak daha kolay enfeksiyon taşlarına sebep olmaktadır. Tuberküloz veya başka nedenlerle oluşan kalsifikasyon ve yabancı cisimler kalsiyum tuzlarının agregasyonu ve presipitasyonu için iyi bir yapı taşı oluşturmaktadır (Arıkan, 2008).

2.6.4. Üriner İyonlar

Glomerulus kılcallarına gelen kan, yüksek basınç nedeniyle Bowman kapsülüne geçerek bu sıvıda (filtrat) su, glikoz, amino asit, vitaminler, iyonlar, üre, ürik asit, kreatin gibi boşaltım maddeleri bulunmaktadır. Filtrat içinde kan hücreleri, plazma proteinleri ve yağ molekülleri bulunmamaktadır. Renal glomerullerde süzülen filtratın içindeki su, proteinler, iyonlar ve birçok yararlı maddeler tekrar nefronun diğer bölümlerinden geri emilerek elde edilen idrar boşaltım yoluna geçmektedir. İdrarla atılan iyon miktarı ile taş oluşumu arasında bir bağlantının olabileceği daha önceki çalışmalarda belirtilmektedir. İdrarda bulunan iyonlar şunlardır:

Kalsiyum (Ca): Üriner kristallerde en çok bulunan iyondur. Ca böbreklerden filtre edildikten sonra, %95’den fazlası kana geri emilirken, %2 ’den azı idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Ca’un, sitrat, fosfat ve sülfatla bileşik oluşturabilme özelliği eriyik durumda bulunmasını sağlayan etkenlerdir. Monosodyumun üratlarda artması ve idrar pH’ının azalması bileşik oluşturabilme özelliğini azaltarak kristal kümeleşmesini sağlamaktadır. Günlük olarak idrarda 4 mg/kg fazla Ca atılması (250–300 mg / gün) hiperkalsiüri anlamına gelmektedir (Büyüköztürk, 2007; WEB 6; Kazancı, 2004).

Oksalat: Oksalat, böbrek taşlarında Ca' dan sonra en çok karşılaşılan maddedir. Kalın bağırsağa gelen oksalat bakteriyel çözünmeye uğramaktadır. İnce bağırsaktan absorbe edilen oksalat metabolize olmadan proksimal tübüllerden dışarıya atılmaktadır. Bağırsak lümenindeki kalsiyum, emilen oksalat miktarını etkilemektedir. İdrardaki Ca, Mg ve Na oksalatla bileşik oluşturabilir. İdrarla günde ortalama 20-45 mg oksalat vücuttan atılmaktadır. Bu miktar 60 mg'dan fazla olursa hiperoksalüri denmektedir. Hiperoksalüri ile birlikte hiperkalsiüri de varsa taş oluşumu çok kolaylaşmaktadır (Büyüköztürk, 2007; WEB 6; Kazancı, 2004).

Fosfat (PO₄): Fosfat önemli bir tampondur. İdrardaki kalsiyumla bileşik oluşturmaktadır. Kalsiyum fosfat (CaPO₄) ve magnezyum amonyum fosfat (MgNH₄PO₄) taşlarının temel bileşenidir. Diyetteki (et, süt, sebze) PO₄ miktarına bağlı olarak normal yetişkinlerdeki üriner fosfat atılım miktarı değişmektedir. Glomerülden süzülen PO₄, proksimal tübülden geri emilmektedir. Parathormon (PTH) bu emilimi azalttığı için hiperparatiroidli hastalarda sıklıkla taş oluşumu gözlenmektedir. Normalde günde 500 – 1100 mg fosfat idrarla atılmaktadır (WEB 6; Kazancı, 2004).

Ürik Asit: Ürik asit pürin protein metabolizmasının bir yan ürününden oluşmaktadır. Ürik asit, idrar pH'ı 5,5'in altında olduğu zaman çökerek, ürik asit miktarını artırmaktadır. Böbreklerden süzülen ürik asidin %10'u idrara geçmektedir. Saf ürik asit kristalleri ve taşları radyopak olmayan taşlardır. Üriner sistem grafilerinde doğrudan görünmezler. Ancak ürografide dolum defekti şeklinde veya ultrasonografik olarak dikkat çekmektedirler. Bazı ürik asit taşları ise, Ca birikiminden dolayı radyopak olabilir. Genellikle idrar ile günde 800 mg'dan az atılması gerekmektedir (Büyüköztürk, 2007; WEB 6; Kazancı, 2004).

Sodyum (Na): Taş oluşumunun ana etkenlerden biri olmamasına rağmen, Ca'un kristalleşmesinde önemli rol oynayan bir bileşendir. Kristal gelişimine ve kümeleşmeye neden olmaktadır. Sodyum, proximal ve distal tübülden kalsiyumun geri emilimini azaltmaktadır. Bu nedenle fazla miktarda Na alımı, idrarda Ca atılımını artırarak idrarın pH'ını ve sitrat atılımını azaltmaktadır. Bu durumda idrarın

CaOx kristallerinin kümeleşmesini inhibisyon yeteneği bozulmaktadır (WEB 6; Kazancı, 2004).

Sitrat: Böbrek hücrelerindeki sitrik asit döngüsünde önemli bir role sahiptir. Aynı zamanda Ca taşlarının gelişimini etkileyen önemli bir faktördür. Günde 450 – 800 mg sitrat idrarla atılmaktadır. Bundan dolayı 400 mg'den az sitrat atılımı ürolitazis için risk oluşturmaktadır. İntrasellüler metabolik asidozis gelişimine bağlı olarak ortaya çıkan sitrat eksikliği taş oluşumuna neden olmaktadır. Erkeklerde androjenler sitrat atılımını azaltırken, kadınlarda östrojen sitrat atılımını hızlandırır. Gebelik döneminde kadınlarda taş oluşum sıklığı azalmaktadır (WEB 6; Kazancı, 2004).

Magnezyum (Mg): Struvit taşlarının bileşiminde bulunmaktadır. Beslenmede Mg eksikliği sonucunda CaOx taşı oluşumu artmaktadır. Mg'un böbrek taşı oluşumuna etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte sağlıklı kişilere yapılan Mg takviyesi taş oluşumunu engellemektedir. İdrarla günlük Mg atılımının 60 mg'dan fazla olması gerekmektedir (WEB 6; Kazancı, 2004).

Sülfat: Üriner sülfatlar taş oluşumunu önlemekte olup, Ca ile kompleksler oluşturmaktadır. Bu sülfatlar esasen kondroitin sülfat ve heparin sülfat gibi üriner proteinlerin bileşenleridir (WEB 6; Kazancı, 2004).

2.6.5. Üriner sistem taş hastalığı tedavisi

Üriner sistemde oluşan taşların hareketi, üreteropelvik açısı veya üreter darlığı takılması sonucu en şiddetli ağrı olarak tanımlanan kolik ağrıya neden olmaktadır. Taşlar bulunduğu bölgeye göre kaliks taşı, pelvis taşı, üreter taşı ve mesane taşı olarak adlandırılmaktadır. Böbrek taşı tedavisinde alternatif tedavi yöntemini seçerken taşın yer aldığı bölge, büyüklük, teknoloji, maliyet, deneyim ve hastanın tercihinine bağlı olarak değişmektedir.

Üreter taşlarında; vücut dışı şok dalgası ile taş kırma (ESWL), medikal ekspulsif tedavi (MET), açık cerrahi, endoürolojik yöntemler ve profilaktik tedavi gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Seçilen tedavi tek ya da kombine şeklinde

uygulanmaktadır. Tedavinin planlanmasında ise ilk olarak sancının kesilmesi ya da en aza indirilmesi planlanmaktadır. Daha sonra ise, taşların vücuttan olabildiğince yok edilmesi, taş oluşumunun veya mevcut taşların büyümesinin engellenmesi olarak sıralanmaktadır (Bensalah ve ark., 2008; Crowley ve ark., 1990).

Hastalarda saptanan taşların başarılı şekilde tedavi edilebilmesine karşın, bir önlem alınmazsa beş yıl içinde %50 oranında tekrar taş oluşması tedavinin en önemli sorunlarından biri olmaktadır (Arıkan, 2008; Koursh ve ark., 2004).

Medikal tedavi, böbrekte küçük taşların düşmesini sağlamak ve buna eşlik eden enfeksiyonun tedavisinde kullanılmaktadır (Anafarta ve ark., 2007). Renal kolik tedavisine parenteral olarak antispazmotik ya da nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar verilerek başlanmaktadır. Eğer bu tedaviden herhangi bir yanıt alınamıyorsa morfin veya eşdeğer narkotik analjezikler kullanılmaktadır. Lomber bölgeye uygulanan sıcak kompresyonlarla analjezik tedavi desteklenmektedir. Analjezik tedavide de başarı elde edilemezse üretral kateterizasyon veya stent yerleştirilmesi gibi endoürolojik girişimlere başvurulmaktadır (Emeil ve ark., 2009).

Medikal tedaviyle boyutları 5 mm ve daha küçük olan taşların %40-50 oranında kendiliğinden düşme olasılığı bulunmaktadır. Ancak 10 mm ve üzerindeki taşların düşme olasılığı çok az olduğu için radyolojik takibe alınması gerekmektedir (Curham ve ark., 1998). Böbreğin anatomik yapısı, taşın boyutu, yeri, şekli, hastanın sıvı alımı gibi faktörler taş düşürülmesinde etkili rol oynamaktadır. Taş düşüren bireylerin günlük idrar çıkışının en az 2-3lt olacak şekilde sıvı alımlarını ayarlamaları gerekmektedir. Taş analizi yapıldıysa uygun diyet programını uygulamaları önerilmektedir (Emeil ve ark., 2009).

Ürik asit taşlarının tedavisine hidrasyon ve idrar alkalizasyonu sağlanarak başlanmaktadır. İdrarın pH'ı 6.5-7 değerleri arasında tutulmalıdır. Parenteral olarak sodyum bikarbonat veya 1/6 molar laktat (40-50 ml/saat) kullanılmaktadır. Oral yolla tedavide günde 3-4 kez 650-1000 mg sodyum kullanılmalıdır. Düşük basınçlı bikarbonatlı solüsyonlar veya tromethamine solüsyonları ise perkütan yolla da vücuda verilmektedir. Aynı zamanda idrarın ürik asit miktarı azaltmak için pürin

içerikli besinlerin alımı azaltılıp günde 300 mg allopürinol verilerek ksantin oksidaz baskılanmaktadır. Sistin taşlarının tedavisinde ise D-penisilamin, N-asetilsistein ve alfamerkaptopropiyonilglisin solüsyonları perkütan yolla böbrek toplayıcı sisteme verilmektedir (Anafarta ve ark., 2007).

MET kavramı üriner sistem taşlarının patofizyolojik mekanizmasının daha iyi anlaşılması, kavranması ile birlikte hızla gelişmektedir. Bu tedavinin amacı, üreter peristaltizmini değişikliğe uğratmadan üreterin düz kaslarında dilatasyon sağlamak, hastanın ağrı şiddeti ve sıklığını düşürmek, taşa bağlı üreter mukozasında gelişen ödem ve inflamasyonu azaltıp engellemektir (Ergün ve Gönen, 2014).

Yeni taş oluşumunun önlenmesinde profilaktik tedavi oldukça önemlidir. Nonspesifik ve spesifik olarak ikiye ayrılmaktadır. Metabolik araştırmalarla, distal renal tübüler asidoz, primer hiperparatiroidi, enterik hiperokzalüri, sistinüri, ürik asit, enfeksiyon ve hiperürikozürik kalsiyum oksalat taş hastalıkları gibi tekrarlayan taş hastalıklarına neden olan problemlerinde tanısı koyulmaktadır. Bu hastalıkların tedavi edilmesi, taş oluşumu ile birlikte diğer metabolik ve fizyolojik problemlerin gelişimini de önlemektedir (Anafarta ve ark., 2007).

Nonspesifik medikal tedavi ise, var olan metabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak tüm hastalara önerilen ve anlamlı ölçüde etkili olan prensiplerden oluşmaktadır. Günlük sıvı alımı 3lt (günlük idrar çıkışı ≥ 2500 cc) olacak şekilde ayarlanmalıdır. Vücuttan Oksalat ve kalsiyum miktarının vücuttan atılımının azaltılmasına yönelik olarak oksalat ve sodyum miktarı kısıtlanmalıdır. Aynı zamanda hayvansal gıdaların sınırlı tüketilmesi de tedavinin temel prensiplerini oluşturmaktadır. Birçok hastada 6 ay boyunca bu medikal tedavilerin uygulanması taş hastalığı için risk faktörlerini azaltarak hastaların tedaviye olan güven ve adaptasyonunu da arttırmaktadır (Sarıca ve Koyuncu, 2009).

Spesifik tedavinin temel hedefi taş oluşumuna sebep olan fiziko-kimyasal ve fizyolojik problemleri düzeltmek, yan etkilerinin en az düzeyde olmasını sağlamak, yeni taş oluşumunu ve sistem dışı komplikasyonları (Hiperkalsiüri, Rezorbtif

Hiperkalsiüri, Hiperokzalüri, Hiperürikozüri, Hipositratüri, Hipomagnezüri, Gut Hastalığı, Sistinüri vb.) önlemektir (Sarıca ve Koyuncu, 2009).

ESWL (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy) 1980 yılında Almanya'da kullanılmaya başlanmıştır. Çalışma mekanizması, bir güç kaynağından çıkan şok dalgalarının taşın üzerine yoğunlaşarak taşın kırılmasını sağlamasıdır. ESWL'nin akut ve kronik yan etkileri olmasına rağmen küçük bir invazif girişim olduğu için üriner sistem taşlarının tedavisinde ilk seçenek olarak uygulanmaktadır (Bedir ve ark., 2011).

Böbrek ve üreter taşlarının ESWL ile tedavisinde %90 olumlu sonuç alınmaktadır. Pelvis renalisdeki 2 cm boyutundaki taşlar ideal taş olarak kabul edilmektedir. Boyutları 20 mm'den büyük olan taşlarda ise ESWL'nin uygulanabilmesi için üreter stenti konulması gerekmektedir. ESWL yöntemiyle kalsiyum oksalat monohidrat ile sistin taşlarını kırmak zor olmaktadır. Ürik asit taşları ise non-opak olduklarından dolayı kontrast madde kullanılarak veya ultrasonik görüntüleme kullanan litotriptörlerle kırılabilir (Sarıca ve Koyuncu, 2009). Taşın distal üreterde yer alması, boyutunun 10 mm'den büyük olması, obstrüksiyon varlığı ve beden kitle indeksinin 30'un üzerinde olması gibi faktörler ESWL'nin başarısız olmasına neden olmaktadır (Delakas ve ark.,2003).

Açık cerrahi uygulamasında böbreğe ulaşmak için posterior lumbotomi, flank insizyon veya anteriordan transperitoneal yöntemler kullanılmaktadır. Böbrek pelvisi ve üreter üst uç taşları için en uygun tedavi posterior lumbotomi yöntemidir. Flank (lumbar) insizyon böbrek operasyonlarında çok sık kullanılan bir insizyon yöntemidir. Böbreğin lokalizasyonuna göre, subkostal, interkostal insizyon ya da 11. veya 12. costa rezeksiyonu yapılarak uygulanabilmektedir. Bu tekniklerle böbreğe ulaşıldıktan sonra, böbreğin anatomik yapısı ve taşın lokalizasyonuna göre cerrahi teknik seçilmektedir. Taşa pelvis insizyonu ile ulaşılabaksa pyelolitomi, renal parankim insizyonu ile ulaşıyorsa nefrolitomi veya sintigrafide fonksiyon göstermeyen, kronik obstrüksiyonlu, kompleks taşları olan ve tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda böbreği almaya yönelik nefrektomi uygulanmaktadır (Altaş, 2007). Anterior kaliksiyel divertikül'de yer alan büyük taşlar, üreteropelvik

bileşke darlıkları, nonfonksiyonel böbrek ve pol varlığında açık cerrahi uygulanmaktadır (Matlaga ve Assimios, 2002).

İlk laparoskopik cerrahi 1977 yılında Wickham tarafından uygulanan laparoskopik üreterolitotomidir. Günümüzde açık cerrahi ile yapılan tüm yöntemler laparoskopik olarak da yapılabilmektedir. Bundan dolayı küçük bir insizyonel operasyon ile daha iyi estetik görünüm, postop dönemde daha az ağrı, hastanede kalma süresinin kısalması, daha az kanama ve düşük morbidite gibi avantajlar sağlanmaktadır (Kim ve ark., 2007).

Perkütan Nefrolitotomi (PNL) operasyonu, prone pozisyonunda bulunan hastanın cildinden, taşın bulunduğu böbrek bölgesine yaklaşık 1 cm çapında yol açılarak endoskopik cihazlarla üst üriner sisteme girilmesi, taşın bulunup, gerekirse kırılarak, çıkarılması işlemlerini kapsamaktadır. Taşın çapı büyük olursa taş böbrek içerisinde litotriptörler ile parçalanarak küçük parçalar halinde dışarı çıkarılmaktadır (Kazancı, 2004). PNL operasyonunda cilt, fasya ve böbrek bütünlüğü diğer açık operasyonlara oranla daha az bozulmaktadır. Retroperitoneal alanda manipülasyonu minimal olduğu için ameliyat sonrası iyileşme daha hızlı olmaktadır. Böbrek dokusu kesilmeden aşamalı genişletilerek açıldığı için nefron kaybı ve kanama açık cerrahilere göre daha az olmaktadır. Estetik olarak da deride bırakacağı skar dokusu daha az olmaktadır. Ayrıca böbrek taşlarının tekrarlayıcı özelliğinden dolayı diğer cerrahi operasyonlara göre PNL daha avantajlı bulunmakta ve minimal invazif bir yöntem olarak kabul edilmektedir (Al Shammari ve ark., 1999).

2.7. Böbrek Taşı Tedavisinde Kullanılan Alternatif Yöntemler

Antik çağlardan beri birçok bitki tıbbi tedavide kullanılmaktadır. Çin, Mısır ve Yunan tarihinden tıbbi bitkiler ve kullanımları ile ilgili bilgiler eski çağlardan günümüze kadar ulaşmaktadır. Dünyada tedavide kullanılan bitki sayısının yaklaşık 20,000 civarında olduğu bilinmektedir. Bu bitkilerin 4000'inin drogu yaygın şekilde kullanılmakta olup, yaklaşık 400 kadarının ise ticaretinin yapıldığı rapor edilmektedir (Başer, 1998).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporlarına göre, dünya popülasyonunun çoğu medikal tedavide bitkisel ilaçları uygulamaktadır. Etnobotanik olarak bitkilerin kullanımı dünyada 1900'lü yıllarda başlamıştır. Türkiye' de ise, bilimsel olarak 1970'li yıllarda ele alınmaya başlanmıştır. Türkiye'de tıbbi bitki olarak kullanılan bitki sayısının 600 civarlarında olduğu bilinmektedir (Alpınar ve Saçlı, 1997; Baytop, 1999).

Günümüzde böbrek taşı ortadan kaldırmak veya düşürmek için çeşitli tedaviler uygulanmaktadır. Gilaburu (*Viburnum opulus L.*) meyvesinin böbrek taşı ağrısız ve sancısız bir şekilde kimyasal çözünme ile yok edip, idrarla atılmasını sağladığı rapor edilmektedir (Aksoy ve ark., 2004). Gilaburu ülkemizde Kayseri ve çevresinde mide, prostat ve idrar kesesi hastalıklarında, karaciğer, diyabet, kabakulak, romatizma, hemoroid, sinirsel bozukluklar, hipertansiyon ve âdet düzensizlikleri tedavisinde uygulanmaktadır (Aksoy ve ark., 2004; Çam, 2005). Aynı zamanda beşeri hekimlikte diüretik olarak, rahim hastalıkları tedavisinde ve kas spazmların engellenmesi amacıyla da kullanıldığı saptanmaktadır (Yürüker, 1993).

Ratlarda ürolitiazis gelişimini uyaran, sodyum okzalate üzerine gilaburunun antiürolitiazik etkisini ölçmek için bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışma da gilaburunun geleneksel tıpta böbrek taşı tedavisinde kullanılabileceği bilimsel olarak ispatlanmıştır (İlhan ve ark., 2014). Gilaburunun normal olarak tüketilmesi de vücut direncinin artırılması açısından önerilmektedir (Aksoy ve ark., 2004).



Şekil 2.7. Gilaburu çiçek salkımı (Şifalı Bitkiler Ansiklopedisi, <http://sifalibitkiler.net/gilaburu/> Erişim tarihi: 06/05/2021)

Mısır Püskülü (*Stylus Maydis*), İç Anadolu Bölgesi'nde *Zea mays* (Gramineae) bitkisinin dişi çiçeklerinin kurutulmuş uzun stylusları olup mısır püskülü şekerler (glikoz, maltoz), sabit yağ, steroller, reçine, tanen, uçucu yağ, saponin, flavon, karbon hidratlar ve tuzlar bulundurmaktadır (Baytop, 1963; Baytop, 1966; Karamanoğlu, 1973). 1930, 1940 ve 1948 Türk Kodekslerine kayıtlı olan drog, eskiden idrar söktürücü, idrar yolları temizleyici ve taş düşürücü olarak infüzyon ve dekoksasyon halinde kullanılmıştır (Baytop, 1963; Baytop, 1966; Karamanoğlu, 1973; Perrot ve Paris, 1971). Altinkurt, mısır püskülünün doğal diüretik olarak kullanıldığını bildirmektedir (Altinkurt, 1981). İbni Sina'nın eserinde ilaç olarak kayıtlı olan drog, Osmanlılar döneminde idrar söktürücü olarak kullanılmakta olduğu saptanmıştır (Asil, 1974; Said, 1973). 19. yüzyılda Mısır çarşısında çok satılan drog, Ege Bölgesi'nde halk arasında idrar arttırıcı, böbrek kum ve taşlarını düşürücü olarak kullanılmaktadır (Demirhan, 1975; Sucu, 1978).



Şekil 2.8. Mısır püskülü (<http://www.gunes.com/saglik/saglik-deposu-misir-puskulu-958321/> Erişim tarihi:06/05/2021).

Kiraz Sapı iç Anadolu Bölgesi'nde yetişen *Prunus avlum* (Rosaceae) bitkisinin meyve sapları olup diüretik etkisi bulunmaktadır. Drogun idrar söktürücü etkisinden dolayı mekanik olarak böbrek taş ve kumlarının düşmesine yardımcı olduğu düşünülmektedir (Altinkurt, 1981; Bezanger Beauquesne, 1975; Perrot ve Paris, 1971). Yapılan bir araştırmada kiraz sapının ekstratının taş oluşumunu inhibe ettiği sonucu bulunmuştur (Azaryan ve ark., 2017).



Şekil 2.9. Kiraz sapı (<https://pixabay.com/tr/photos/avokado-meyve-g%C4%B1da-taze-organik-356122/Erişim> tarihi:06/05/2021)

Avokado(*Persea americana* Mill.) bitkisi *Lauraceae* familyasından olup toplum tarafından hipertansiyon ve böbrek taşlarının tedavisi için geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır. Avokado ve yapraklarının diüretik aktivitesini, antilitiazis ve nefrotoksik yeteneğini incelemek için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Meyvesi direkt ya da yaprakları demlenerek tüketilmektedir (Adha ve ark., 2010; Madyastuti ve ark., 2015; Wientarsih ve ark., 2012; Sıcak ve ark., 2013).



Şekil 2.10. Avokado (<https://pixabay.com/tr/photos/avokado-meyve-g%C4%B1da-taze-organik-356122/Erişim> tarihi:06/05/2021)

Kuşburnu/Şılan (*Rosa canina* L.), ağacının meyvesi toplanarak, 2 litre suyun içine yarım kilo koyulup rengi koyulaşınca kadar kaynatılır. Arzu edildiği kadar

tüketilebilir. Daha çok böbrek taşı düşürmek için kullanılmaktadır (Konak ve Aktar, 2009). Yapılan bir araştırmada kuşburnu ekstresinin böbrek taşını önleme potansiyeline sahip olduğunu ayrıca böbrek fonksiyon bozuklukları, oksidatif stres ve reperfüzyon hasarının neden olduğu histolojik hasarlara karşı koruyucu etkisinin olduğu bulunmuştur (Changizi Ashtiyani ve ark., 2013; Tayefi Nasrabadi ve ark., 2012).



Şekil 2.11. Kuşburnu (https://pixabay.com/tr/photos/ku%C5%9Fburnu-do%C4%9Fa-bitki-%C3%A7i%C3%A7ek-sonbahar-4428226/Erişim_tarihi:06/05/2021)

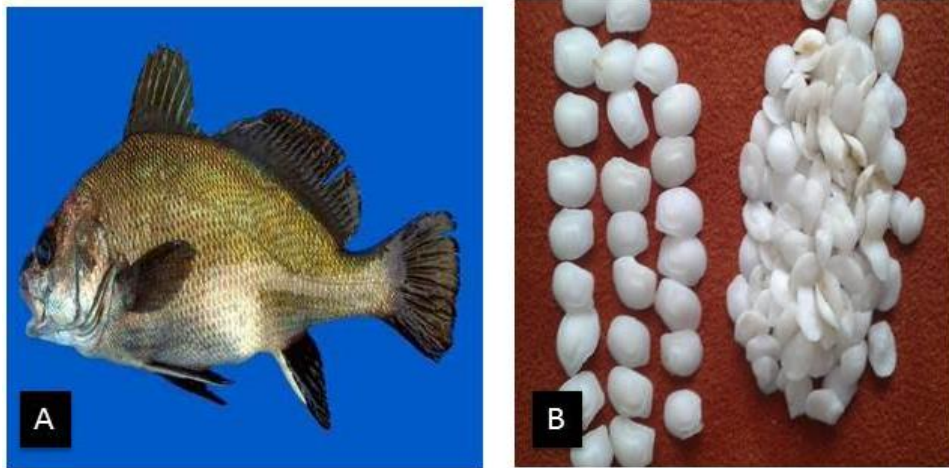
Eşkına Balığı (*Sciaena umbra*) türü, Doğu Atlantik Okyanusu'nda, Güney Biscay Körfezi'nde, Moritanya'da Senegal'de Akdeniz'de, Ege Denizi'nde ve Karadeniz'de dağılım gösteren değerli demersal predatör bir türdür (Artüz, 2006; Chao, 2015). Kıyı bölgelerinde, genellikle kayalık veya kaya kovukları gibi sert zeminlerde, *Posidonia* ve *Zostera* gibi bitki toplulukları arasında yaşamını sürdürmektedir (Harmelin, 1991; Keskin, 2007).

Eşkına balığının kafatası anteriordan ikiye ayırma işlemi yapılarak intrakranial kısımda orbita çukurunun posteriorunda yer alan otolitler çıkarılır. Halk arasında kulak taşı olarak bilinen otolitler yapı olarak kalsiyum karbonat (CaCO_3) dan oluşmaktadır. Sciaenidae familyasında bulunan eşkina balığı (*Sciaena umbra*) otolitleri böbrek taşlarını cerrahi müdahale olmadan, ağrısız bir biçimde düşürülmesi veya yok edilmesi için kullanılmakta olup aynı zamanda safra kesesi taşlarında ve

iltihabın atılması içinde kullanılmaktadır (Acar ve ark., 2010; Tokat, 2014). Otolitlerin analizi sonucunda kalsiyum karbonat (CaCO_3) mineralinin yoğun bulunduğu ve buna ek olarak sitrat, magnezyum ve calciumdan oluştuğu saptanmıştır (Ergin ve ark., 2017). Otolitin içeriğinde bulunan bileşenlerin üriner sistem taş hastalıkları tedavisinde yer aldığı düşünülmektedir. Sitrat, önemli bir inhibitör olup doğal olarak meydana gelmektedir ve idrarda kalsiyum oksalat taşı oluşumunu önlemede etkin olduğu belirtilmektedir (Osther,1993). Magnezyumun kalsiyum oksalat kristalleşmesini engellediği belirtilmektedir (Resnick ve ark., 1982).

Balık otolitleri 17.yüzyıldan bu yana halen üriner sistem hastalıkları için kullanılmakta olup; Brezilyalıları tarafından geleneksel tedavi olarak otolitlerin kaynatılarak çay olarak tüketildiği bilinmektedir (Duffin, 2007). Aynı zamanda Hint denizinde yaşayan Tiburonlardan elde edilen otolitlerde safra kesesi taşlarının tedavisinde yer almaktadır (Duffin, 2007).

“Yapılan hiçbir bilimsel yayın olmamakla birlikte, bölge halkı tarafından otolitlerinin, böbrek hastalıklarına ve idrar yolları hastalıklarına iyi geldiği inancı çok yaygındır. Bu amaçla otolitlerin üzerine limon sıkılarak, kalsiyum karbonat olan yapısı eritilmekte ve sabah aç karnına içilmektedir (Dr. Mehmet AYDIN gözlemleri).” (Bodur B, 2021).



Şekil 2.12. Eşkina balığı ve otolitleri (<https://www.merakedene.com/eskina-baligi-ve-eskina-tasi.html>/Erişim tarihi:06/05/2021)

Limon suyu, besin içeriği bakımından oldukça zengin olan limon suyu; C vitamini, E vitamini, mineraller, sitrat, eriocitrin, hesperetin ve limonoidler gibi flavonoidlerin varlığından dolayı yüksek bir antioksidan yapıya sahiptir (Gironés – Vilaplana ve ark., 2012a; Minato ve ark., 2003; Miyake ve ark., 1998; Yu ve ark., 2005). Limon suyu yapısında bulunan alkoloidler sayesinde sağlık alanında anti bakteriyel ve anti kanser potansiyeli olarak kullanılmaktadır (Kawaii ve ark., 2000). Limon suyu biyoaktif rolü bakımından değerlendirildiğinde kansere, kalp ve damar hastalıklarına, yağ metabolizması ve obezite gibi hastalıklara karşı önemli bir yere sahiptir (Adibelli ve ark., 2009; Gironés-Vilaplana ve ark., 2012; Hertog ve ark., 1993). Limon suyunda bulunan E vitamininin böbreğin tübüler membran yüzeyinde hiperoksalüri ile indüklenen peroksidatif hasarı önlemesinden dolayı böbrekte kalsiyum oksalat birikimini engelleyebilir (Huang ve ark., 2000; Thamilselvan ve ark., 2005). Bu sayede kalsiyum oksalat kristallerinin yapışmasını ve böbrek taşlarının oluşumunu önleyebilir (Santhosh Kumar ve ark., 2003; Thamilselvan ve ark., 2005).

2.8. Deneysel olarak böbrek taşı oluşturma

Deneysel olarak çalışılan hayvan modellerinde böbrek taşının ürinerde bulunan litojenik iyonların artışı sonucu meydana geldiği belirtilmiştir (Khan, 2010). Deneysel çalışmalarda köpek ve tavşan gibi hayvanlarda kullanılmakta olup, en çok sıçanlar üzerinde üriner sistem taş hastalıkları çalışmaları mevcut bulunmaktadır. Testesteron böbrek taşı oluşumunda önemli bir yere sahip olduğundan erkek sıçanlarda CaOx taşının oluşturulması dişi sıçanlardan daha kolaydır. Sıçanlarda CaOx taşları akut veya kronik hiperoksalürinin indüklenmesi ile oluşturulmaktadır (Khan, 1997). CaOx taşlarını oluşturmak için sodyum oksalat, amonyum oksalat, hidroksi L prolin, etilenglikol (EG) ve glikolik asit gibi çeşitli ajanların, sıçanların suyuna veya yemine konularak oral olarak uygulanmakla birlikte gavaj veya intraperitoneal olarakta kullanıldığı bildirilmiştir (Khan, 1991; Khan, 1987). EG oksalatın metabolik öncüsü olup tek başına yada amonyumklorid (AC) ile birlikte kullanılarak CaOx'lı sıçan modelleri oluşturulmaktadır (Fan ve ark., 1999 ; Khan, 2010).

Mardani ve ark. erişkin erkek sıçanlara %0,2, %0,4, %0,8 ve %1,6'lık EG dozlarını farklı zamanlarda uygulayıp etkisini araştırmışlardır. EG miktarının artışı ile üriner oksalat atılımının doğru orantılı olarak arttığını ve bunun aksine idrarda Ca, Mg ve sitrat atılımının orantılı olarak azaldığını belirtmiştir (Mardani ve ark., 2011).

Chandaka ve arkadaşları tarafından erişkin erkek sıçanlara %0,75 EG vererek böbrek taşı oluşturulmuş ve *Plectranthus tomentosa* bitkisinin yapraklarının böbrek taşı üzerine etkisi araştırılmıştır. Düzenli etilen glikol verilen hayvanlarda hiperoksalüriye neden olması sonucunda böbrek retansiyonu ve oksalat, kalsiyum ve fosfat atılımında artış belirtilmiştir (Chandaka ve ark., 2012).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın İzni

Araştırmanın izni için, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik kuruluna başvurulmuş ve 26.08.2020 tarih,80 sayılı etik kurul toplantısında 660 sayılı karar ile onaylanmıştır.

3.2. Tez Çalışmasının Yeri ve Tarihi

Tez çalışması Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 04.01.2021- 01.03.2021 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

3.3. Araştırmanın Amacı ve Tipi

Bu çalışma deneysel olarak kalsiyum okzalat kristalizasyonu (CaOx) oluşturulmuş sıçanlarda eşkina balığı (*sciaena umbra*) taşı ve limon suyu kombinasyonunun CaOx kristalizasyonu üzerine etkisinin histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştırılması amacıyla yapılan randomize kontrollü deneysel bir çalışmadır.

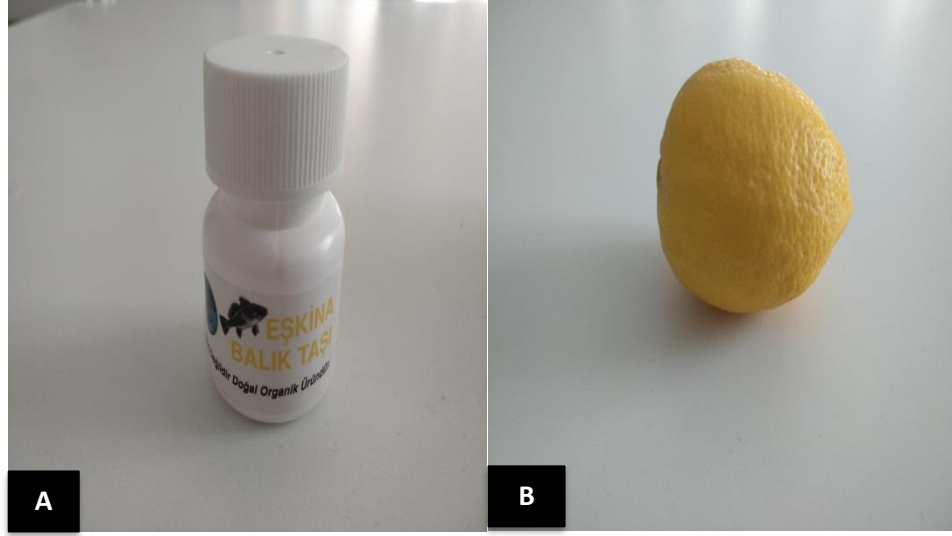
3.4. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan wistar cinsi, ortalama ağırlıkları 250-350 g arasında değişen ve ortalama 8-12 haftalık (2-3 aylık) erkek sıçanlar oluşturdu. Her sıçan deney süreci başlamadan 3 gün önce konvensiyonel kafesten alınarak her kafeste bir sıçan olacak şekilde metabolik kafeslere yerleştirildi. Hayvanlar standart deney hayvanı bakım koşullarında, optimal ısı ($22\pm1^{\circ}\text{C}$), optimal nem (%50) ve ışıktaki (12:12 saat aydınlık-karanlık) barındırıldı. Hayvanlar çalışma süresince aynı standart sıçan yemi ile beslendi ve içme suyu olarak çeşme suyu günlük olarak verildi. Metabolik kafeste sıçanların yem ve suya ulaşimleri serbest

bırakıldı (ad libitum) ve günlük su tüketimleri kaydedildi. Sıçanların sağlıklı olup olmadığını saptamak için günde iki kez gözlem yapıldı. Çalışmada anlamlı sonuç elde edebilmek için en az sayıda sıçan kullanılması planlanmış olup parametrik testlerin varsayımlarının yerine gelmediği durumlarda nonparametrik testlerinde yanıt verebilmesi için araştırmanın örneklemini bu evrenden basit rastgele örnekleme ile seçilen 30 sıçan (her grupta 10'ar sıçan olmak üzere) oluşturdu.

3.5. Eşkına Balığı (*sciaena umbra*) Taşı ve Limon Suyu Kombinasyonunun Elde Edilmesi

Doğu Karadeniz bölgesinde denizde göç etmeyen yerli bir balık olan eşkina balığının (*Sciaena umbra*)'dan elde edilen otolitlerin halk arasında kullanımı yerel halktan sorgulanmış ve halkın *S. umbra* otolitlerini limon (*Citrus limon*) suyu ile birlikte kullandığı saptanmıştır. Halkın kullanım şekline göre; 80 kg olan bir bireyin bir haftada 30 tane otolit ve limon suyu ile hazırlanmış kombinasyonu tükettiği öğrenilmiştir. Bu veriden yola çıkarak koruyucu ve tedavi edici grubu oluşturan ratların ağırlıkları hesaplanarak 28 otolitle kombinasyon hazırlanmıştır. Eşkına balığı taşları internet üzerinden Lokman Hekimin sitesinden temin edilmiştir. Bu kombinasyonun hazırlanması, bir kavanozun içine 28 tane toz haline getirilmiş otolit konulup üzerine 5 limonun suyu ilave edilerek 260 ml kombinasyon oluşturuldu. Oluşturulan kombinasyona 240 ml izotonik eklenerek çoğaltılmıştır ve ışık geçirmeyecek şekilde alimünyum folyo ile kaplanmış olarak saklanmıştır. Elde edilen materyalin kullanım süre sınırı bulunmamaktadır.



Şekil 3.1. (A) Eşkına balık taşı, (B) Limon

3.6. Eşkına Balığı (*Sciaena Umbra*) Taşı Ve Limon Suyu Kombinasyonunun Doz Miktarının Belirlenmesi

Sıçanlarda Eşkına balığı (*sciaena umbra*) Taşı ve Limon Suyu Kombinasyonu ile daha önce hiçbir çalışma olmamasından dolayı günlük bir defa 1cc karışımdan gavaj uygulanmasına karar verilmiştir. Koruyucu grup ve tedavi grubu 2'deki sıçanların sayıları ve gavajın uygulanacağı gün hesaplanarak 28 otolitle 5 limonun suyu hazırlanarak kombinasyon 500 cc ye tamamlanmıştır.

3.7. Kalsiyum Okzalat (CaOx) Kristalizasyonunun Oluşturulması İçin Yapılan Ön Çalışma

Kalsiyum Okzalat (CaOx) Kristalizasyonunun oluşturulması için çalışmaya başlamadan önce 1 sıçan ile ön çalışma yapıldı. Bu sıçana 12 gün boyunca %0,75 EGli musluk suyu verildi ve çalışmanın 0., 5., 8. ve 12. günde idrarında magnezyum, ürik asit, kreatinin ve kalsiyum değerleri ölçüldü. Ön çalışma yapılan sıçanda 10. günde CaOx kristalizasyonlarının olduğu saptanmıştır. Ön çalışma yapılan sıçan çalışmamızın herhangi bir grubuna dahil edilmemiştir.

3.8. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Eşkına balığı (sciaena umbra) Taşı ve Limon Suyu Kombinasyonunun Uygulanması

Sıçanlar rastgele seçilerek üç gruba ayrıldı. Birinci grubu Eşkına balığı (sciaena umbra) Taşı ve limon suyu kombinasyonunun koruyucu etkisinin araştırıldığı sıçanlar (n:10), ikinci grubu tedavi edici etkisinin araştırıldığı sıçanlar (n:10) ve üçüncü grubu ise sadece musluk suyu ve standart yem ile beslenen kontrol grubu (n:10) oluşturmaktadır. Sıçanlar çalışmaya başlamadan 3 gün önce ortama alışmaları için metabolik kafeslere yerleştirildi ve musluk suyu ve standart yeme erişimleri serbest bırakıldı. Elimizde 20 tane metabolik kafes olduğundan dolayı koruyucu ve tedavi edici etkisinin araştırıldığı gruplar aynı zaman diliminde çalışılmış olup kontrol grubu farklı zaman diliminde çalışılmıştır.

3.8.1. Koruyucu Grup: Eşkına balığı (sciaena umbra) Taşı ve Limon Suyu Kombinasyonunun Koruyucu Etkisinin Araştırılması

Çalışmamızın bu grubunda yer alan sıçanların (n:10) 0. gün idrarlarında magnezyum, ürik asit, kreatinin ve kalsiyum değerlerini çalışmak için numuneler toplandıktan sonra sabah saat 08:00'de aç bırakılan (yemleri toplanan) sıçanlara saat 16:00'da Eşkına balığı (sciaena umbra) Taşı ve Limon Suyu kombinasyonundan 1cc gavaj yoluyla uygulanmaya başlanmıştır. Gavajdan hemen önce suları toplanan sıçanların, gavajdan 1 saat sonra %0,75 EG'li musluk suyu verilmiş olup yarım saat sonrada yemleri verilmiştir. Sıçanların aç bırakılması, gavaj uygulaması, suya ve yeme erişimleri her gün aynı saatte yapılmıştır. Koruyucu etkisinin araştırılması için bu çalışmada sıçanlara 28 gün %0,75 EG'li musluk suyu ve Eşkına balığı (sciaena umbra) Taşı ve Limon Suyu Kombinasyonundan gavaj uygulaması planlanmıştır. Çalışmamızın ilerleyen günlerinde sıçanların idrar miktarlarındaki azalma ve bazı sıçanların idrarlarında hematüri gözlemlenmiş olup idrar çıkışı olmayan iki sıçanımız birer gün arayla ölmüştür. Geriye kalan sıçanların durgun olduğu gözlemlenmiş olup çalışmanın 10. günü %0,75 EG'li musluk suyu kesilip sadece musluk suyuna geçilmiştir. Koruyucu etkinin araştırıldığı bu gruptaki çalışmamızda ikinci bir plana geçilmesine karar verilmiştir. Sıçanlara 15 günlük bir dinlenme periyodu konmuştur. Bu dinlenme periyodunda herhangi bir girişim uygulanmamıştır ve 15 gün sonunda

CaOx yönünden tekrar idrar incelemesi yapılan sıçanlarda taş oluşumunun mevcut olduğu saptanmıştır. Bu nedenle bu gruba limon suyu uygulamasının tedavi edici etkisini test etmek için sadece limon suyu uygulaması yapılmıştır. Sıçanlarda oluşturulan Kalsiyum Okzalat kristalizasyonu (CaOx) üzerine limon suyu etkisinin araştırılması planlanmıştır.

3.8.2. Tedavi Grubu 1: Kalsiyum Okzalat Kristalizasyonu (CaOx) Üzerine Limon Suyu Etkisinin Araştırılması

Çalışmamızın bu grubunda yer alan sıçanlar (n:8), Eşkina balığı (*sciaena umbra*) taşı ve limon suyu kombinasyonunun koruyucu etkisini araştırmak için ilk 10 gün %0,75 EG'li musluk suyu ve Eşkina balığı (*sciaena umbra*) taşı ve limon suyu kombinasyonundan gavaj uygulaması yapılmış sıçanlardan oluşmaktadır. Bu sıçanlara 15 günlük dinlendirme uygulandıktan sonra sıçanlar tartılıp 100 gr başına 0,6 ml (Touhami ve ark., 2007) saf limon suyu gavaj yoluyla her gün aynı saatte uygulanmıştır.

3.8.3. Tedavi Grubu 2: Eşkina balığı (*sciaena umbra*) Taşı ve Limon Suyu Kombinasyonunun Tedavi Edici Etkisinin Araştırılması

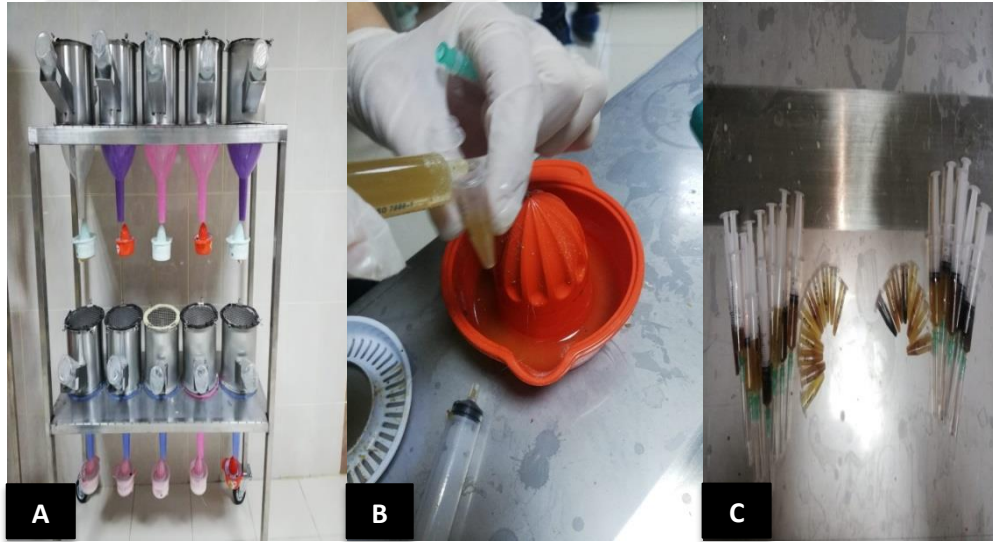
Çalışmamızın bu grubunda yer alan sıçanların (n:10) 0. gün idrarlarında magnezyum, ürik asit, kreatinin ve kalsiyum değerlerini çalışmak için numuneler toplandıktan sonra 12 gün boyunca %0,75 EG'li musluk suyu verilerek CaOx kristalizasyonları oluşturulmuştur ve %0,75 EG'li musluk suyu kesilmiştir. Oluşturulan CaOx kristalizasyonları üzerine tedavi edici etkisini araştırmak için sabah aç bırakılan sıçanlara Eşkina balığı (*sciaena umbra*) Taşı ve limon suyu kombinasyonundan 1cc gavaj yoluyla uygulanmaya başlanmıştır. Gavajdan hemen önce suları toplanan sıçanların, gavajdan 1 saat sonra musluk suyu verilmiş olup yarım saat sonrada yemleri verilmiştir. Sıçanların aç bırakılması, gavaj uygulaması, suya ve yeme erişimleri her gün aynı saatte yapılmıştır.

3.8.4. Kontrol Grubu

Çalışmamızın bu grubu 28 gün boyunca sadece musluk suyu ve standart yem ile beslenen sıçanlar (n:10) oluşturmaktadır.

3.9. Biyokimyasal İdrar Analizi

Çalışmamızda yer alan bütün sıçanlar metabolik kafes ortamına alışmaları için çalışmaya başlamadan 3 gün önce konvansiyonel kafeslerden alınıp her metabolik kafeste bir sıçan olacak şekilde yerleştirilmiştir. Çalışmamızı oluşturan bütün gruplardaki uygulamalar her gün aynı saatte yapılmıştır. Bütün gruplardaki sıçanların 24 saatlik su (ml) tüketimleri ve idrar (ml) miktarları kaydedilmiştir. Çalışmamızın 0., 7., 14., 21. ve 28. gününde toplanan 24 saatlik idrarlardan epondorf tüplerine 2cc alınarak Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'na götürülerek idrardaki magnezyum, ürik asit, kreatinin ve kalsiyum değerleri ölçülmüştür.

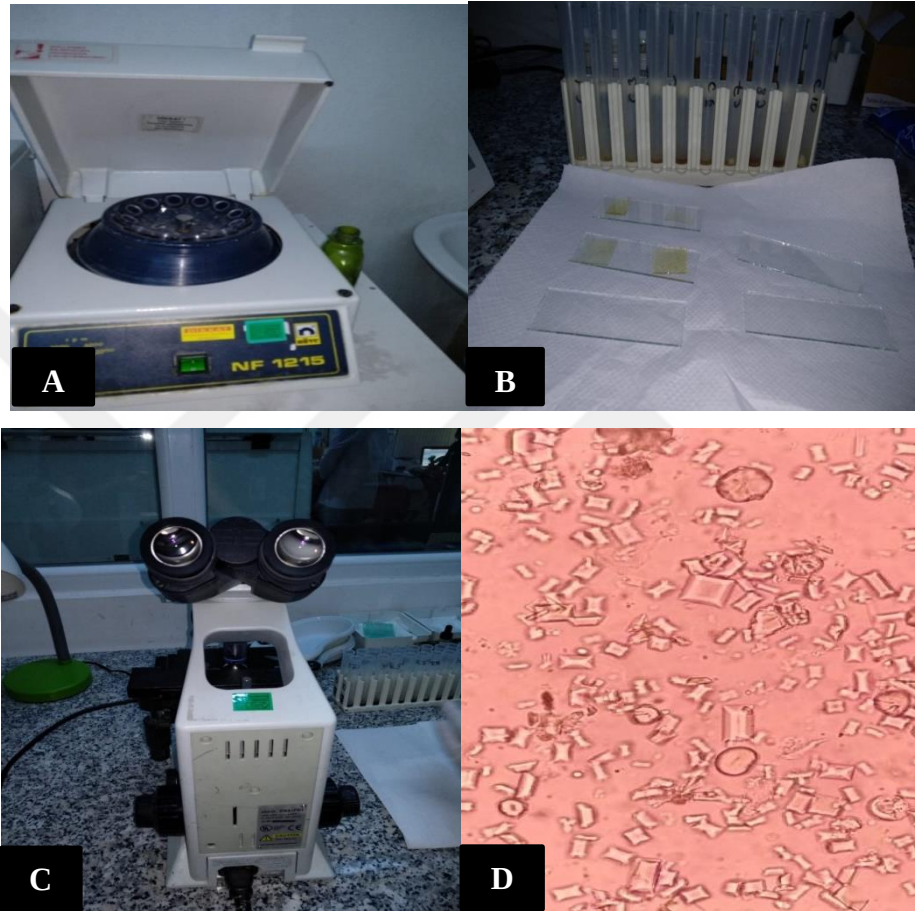


Şekil 3.2. (A) Metabolik kafesler, (B) idrar örneği toplanması, (C) numuneler

3.10. İdrarda CaOx Kristallerinin Mikroskopik Analizi

Çalışmamızın 0., 7., 14., 21. ve 28. gününde toplanan 24 saatlik idrarlar, idrar analizi için epondorf tüplerine ayrıldıktan sonra geri kalanları CaOx

kristallerinin sayımı için ayrılmıştır. CaOx kristallerinin sayımı için 2000 devirde ortalama 4-5 dk santrifüj edilen idrarlar, dibe çöken kristallerin çalışılabilmesi için çökelti kısmına ulaşana kadar dökülmüştür. Çökelti kısmından lamellere alınan idrarlar mikroskopta 40x boyutunda ve çalışma boyunca aynı labaratuvar teknisyeni tarafından ortalama sayımları gerçekleştirilmiştir.

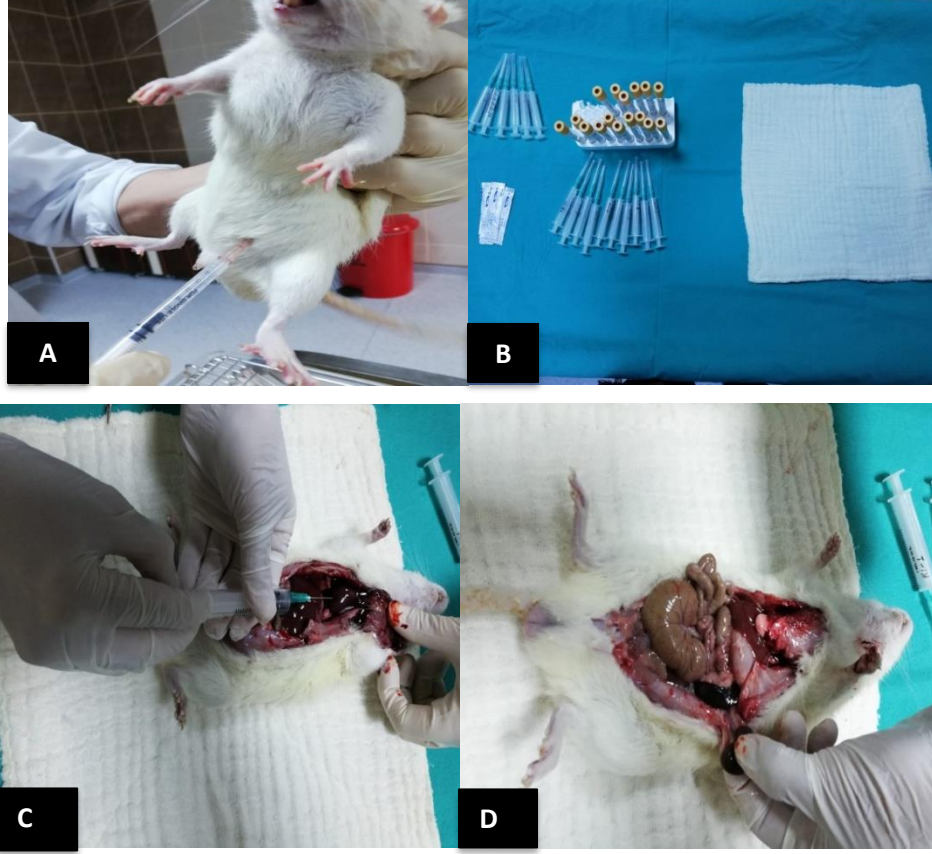


Şekil 3.3. (A) İdrarın santrifüj edilmesi, (B) lamellere alınması, (C) mikroskop, (D) COM ve COD kristalleri

3.11. Biyokimyasal Kan Analizi

Çalışmamızın 28. gününde sıçanlara ketamin (75 mg/kg) ve ksilazin (5 mg/kg) anestezisi intraperitoneal bölgeden enjekte edilerek uyutulmuştur. Sırt üstü yatırılan sıçanların karın ön duvarı alkollendikten sonra sternumdan başlayan düz bir kesi yapılarak karın boşluğuna girilmiş ve enjektör yardımı ile kalpten kanları alınmıştır. Sıçanlardan alınan kanlar biyokimya tüplerine konularak üre, kreatinin,

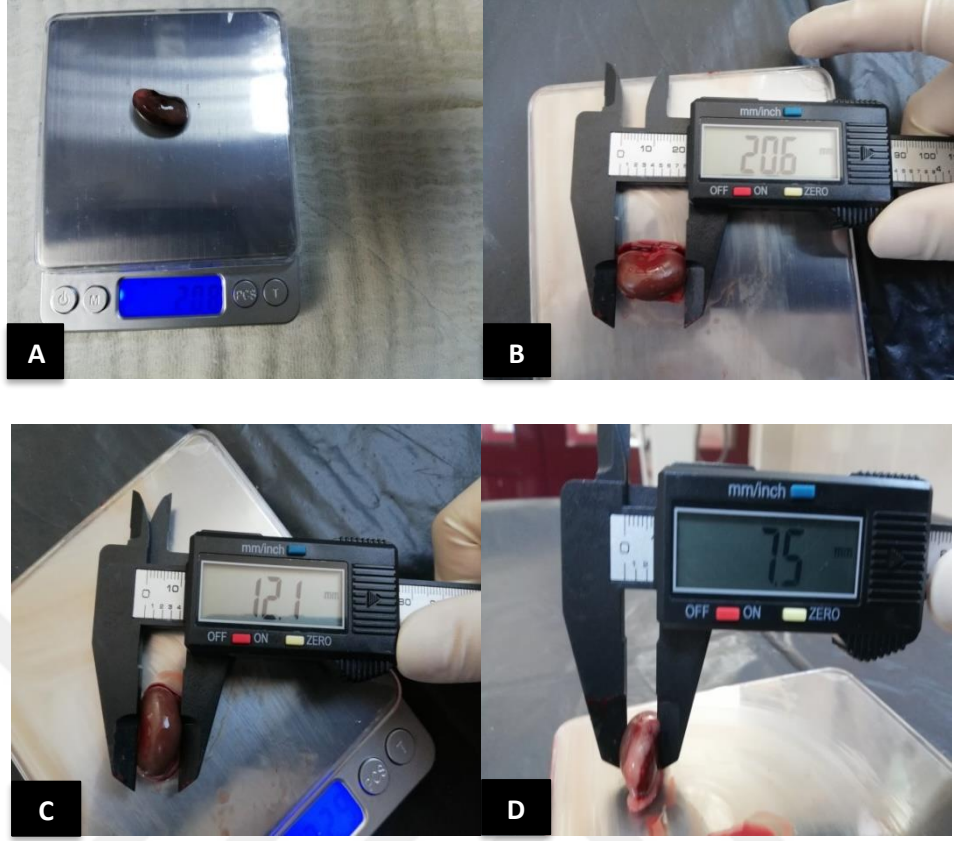
Ca ve Mg değerlerinin belirlenmesi için Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'na götürülmüştür.



Şekil 3.4. (A) Anestezi Aşaması, (B) Malzemelerin Görünümü, (C) Kan Alımı, (D) Böbreklerin çıkarılması

3.12. Böbrek Ağırlık, Uzunluk, Genişlik ve Kalınlığının ölçülmesi

Çalışmamızın 28. gününde her bir sıçandan kan alındıktan sonra servikal dislokasyonla sakrifiye edilmiştir ve böbrekleri bağlarından ayrılarak çıkarılmıştır. Her bir hayvanın sağ ve sol böbreği alınarak önce hassas terazi de tartılmış olup sonra kumpas ile extremitas superior ile extremitas inferior arası mesafe (uzunluk), margo medialis ve margo lateralis arası mesafe (genişlik), facies anterior ve facies posterior arası mesafe (kalınlık) değerleri ölçülmüştür.



Şekil 3.5. Böbreğin ölçümleri, (A) Ağırlık, (B) Uzunluk, (C) Genişlik, (D) Kalınlık

3.13. Histopatolojik İnceleme

Sıçanlardan nekropsi sırasında alınan böbrek ve iç organ örnekleri %10'luk nötral formalin solüsyonunda tespit edilmiştir. İki günlük tespitten ardından trimlenen örnekler doku takip kasetlerine alınmıştır. Bir gün daha formalin solüsyonunda bekletilen dokular, ardından doku takip cihazına (Leica ASP300S) yerleştirilmiş ve rutin doku takibinden geçirilerek parafin dispenserde eritilmiş parafine gömülerek bloklanmıştır. Hazır hale gelen bloklardan 4-5 saat soğutulmanın ardından Leica 2155 rotary mikrotom ile 5 mikron kalınlığında seri kesit alınarak lamblara çekilmiştir. Bu kesitler bir gece kurutulduktan sonra otuzar dakika süreyle 3 ayrı ksilol serisinden geçirilerek parafin tabakasının erimesi sağlanmıştır. Daha sonra sırasıyla %100, 96, 90, 80 ve 70'lik alkol serilerinden geçirilerek dokulara su verme işlemi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra kesitler hematoksilin ile 15 dakika ve eozinle 3 dakika (HE) boyanmıştır. Bu işlemin ardından sırasıyla %70, 80, 90, 96 ve 100'lük alkollerden geçirilerek dokuların suyunun alınması sağlanmıştır. Parlatmak

için ksilolden geçirilen dokuların üzerine entellan damlatılarak lamel yapıştırılmış ve ışık mikroskobunda incelenmiştir.

3.13.1. İmmunohistokimya Yöntemi

İmmunoperoksidaz yöntem için polilizinli lamlara çekilerek hazırlanan kesitler streptoavidin-biotin kompleks peroksidaz metoduna göre boyanmıştır. İmmunohistokimyasal inceleme için iki seri kesit alınmış ve Abcam (UK) firmasının hazır kitleri kullanılarak boyanmıştır. Kesitler Osterix [Recombinant Anti-Sp7 / Osterix antibody [EPR21034] (ab209484) Abcam, 1/100 dilüsyon] ve osteokalsin [Anti-Osteocalcin antibody (ab93876) Abcam, 1/100 dilüsyon] reaksiyonunun saptanması için immunohistokimyasal olarak boyanmıştır. Bu yöntem için öncelikle kesitler 3 seri ksilolden geçirilerek deparafinize ve dereceli alkollerden geçirilerek rehidre edilmiştir. Bu işlemden sonra kesitler 10 dakika süreyle distile suda yıkanmıştır. Daha sonra dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini yok etmek için kesitler %3'lük metanolde hazırlanmış hidrojen peroksit solüsyonu ile 20 dakika inkübe edilmiştir. Ardından boyanma affinitesini arttırmak için sitrat tampon solüsyonu içinde 2 defa 5 dakika süreyle mikrodalga fırında kaynatılmıştır. Dokular 2 defa 10'ar dakika süreyle fosfat tampon solüsyonunda (PBS)'de yıkanmıştır. Daha sonra nonspesifik boyamaları önlemek amacıyla normal serumda 45 dakika inkübe edilmiştir. Bu aşamadan sonra yıkama yapılmadan doğrudan primer serumlar uygulanmış ve oda sıcaklığında bir gece bekletilmiştir. Ertesi sabah kesitler tekrar PBS'ten geçirilmiş, takiben streptavidin ile 30 dakika inkübasyona bırakılmış ve PBS'te 2 defa 10'ar dakika yıkanmıştır. Bu işlemlerin ardından kesitler biyotinli serum ile 30 dakika süreyle inkübe edilmiştir. Kesitler aynı süre ve şekille yıkanmış, ardından taze hazırlanan DAB (3,3 diaminobenzidine) kromojen ile boyanmıştır. Sekonder kit olarak UltraVision Detection System Anti-Polyvalenti HRP kit (TP-060-HL) (Thermo Shandon Limited, Cheshire, İngiltere) ve kromojen olarak 3,3'-diaminobenzidine (DAB) kullanılmıştır. Negatif kontroller için primer antikolar yerine antikor sulandırma sıvıları ile inkübe edilmiştir. Karşıt boyama için Harris hematoksilin ile boyanmış ve preparatlar ışık mikroskobunda incelenmiştir.

İmmunohistokimyasal boyanmalar 0-3 arasında skorlanmıştır. 0= boyama yok, 1= hafif boyanma, 2= orta şiddette boyama ve 3= şiddetli boyama olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen skorlar istatistik olarak incelenmiş ve tablolastırılmıştır. Database Manual Cell Sens Life Science Imaging Software System (Olympus Corporation, Tokyo, Japan) kullanılarak mikrofotografi ve morfometrik inceleme yapılmıştır.

3.14. Verilerin Analizinde İstatistiksel Yöntemler

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. SPSS istatistiksel analiz programına her bir sıçan için ayrı olarak günlük su tüketimi, günlük idrar hacmi, idrarda Ca, kreatinin, Mg, ürik asit, CaOx değerleri, koruyucu grup için 0. ve 7. gün, tedavi edici grup 1, tedavi edici grup 2 ve kontrol grubu için 0., 7., 14., 21. ve 28. gün olarak ayrı ayrı kaydedilmiştir. Ayrıca kanda Mg, kreatinin, üre, Ca değerleri ve böbrek ağırlık, uzunluk, genişlik, kalınlık değerleri (sıçanların sakrifiye edildiği gün) istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Araştırmanın tüm verileri değerlendirilirken öncelikli olarak tanımlayıcı istatistiksel metotları (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanılmıştır. Verilerin analizinde normal dağılım varsayımı kontrolü yapılmadan direkt parametrik olmayan testler tercih edilmiştir. Tekrarlı ölçümlerin analizi için Friedman testi yapılmıştır. Bağımsız gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak önemli olup olmadığı iki grup için Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup için Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Ayrıca hangi gruplar arasındaki farklılıklar olduğu çoklu karşılaştırma testi ile incelenmiştir. Elde edilen $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiş olup tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi (p değeri) 0.05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Eşkına balığı (sciaena umbra) Taşı ve Limon Suyu Kombinasyonunun CaOx Kristalleri Üzerinde Etkileri

4.1.1. Eşkına balığı (sciaena umbra) taşı ve limon suyu kombinasyonunun koruyucu etkisi

Sıçanların ağırlık ölçümlerinin ve CaOx ölçümlerinin 0. ve 7. gün değerleri incelendiğinde, 0. gün ve 7. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu rapor edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.1.). Zaman içinde ağırlıklarında bir düşme olduğu ve CaOx ölçümlerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiş olup böbrek taşı oluşturmak için hayvanların içme suyuna katılan EG'nin hayvanlarda ağırlık kaybına neden olduğu düşünülmektedir.

Sıçanların magnezyum, ürik asit, kreatin ve kalsiyum ölçümlerinin 0. ve 7. gün değerleri incelendiğinde, 0. ve 7. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Koruyucu grup 0. ve 7. gün değerleri

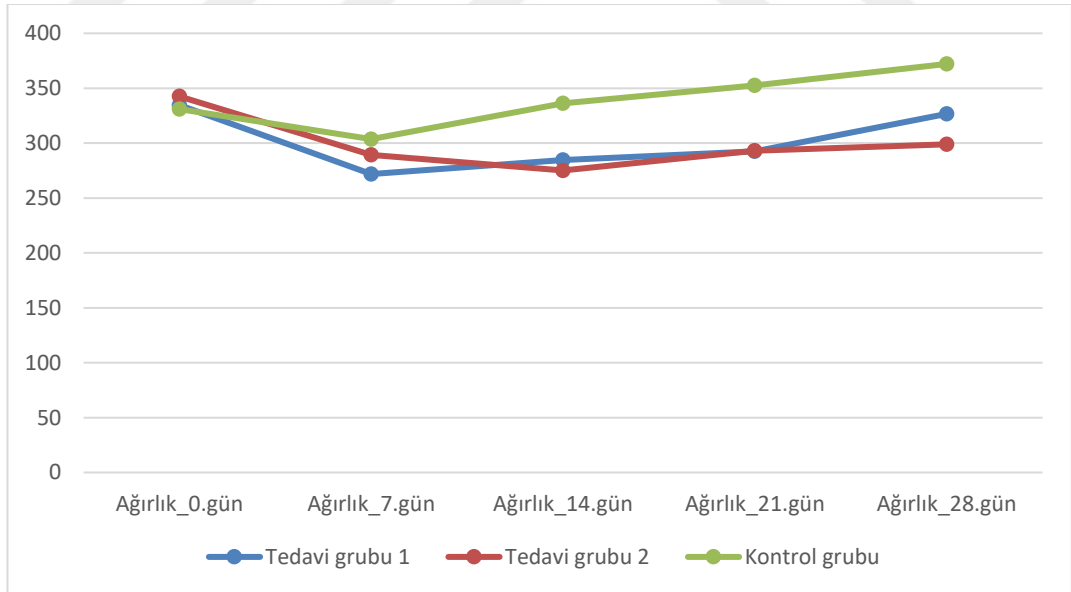
	n	Medyan	Minimum	Maksimum	Test değeri	p değeri
Ağırlık_0.gün	10	339,50	264,00	398,00	2,985	0,015*
Ağırlık_7.gün		259,50	0,00	302,50		
Magnezyum_0.gün	8	11,12	3,05	11,20	1,783	0,118
Magnezyum_7.gün		6,61	0,46	10,74		
ÜricAsit_0.gün	8	16,13	10,31	21,40	0,154	0,882
ÜricAsit_7.gün		10,95	3,07	31,00		
Creatin_0.gün	8	43,70	31,15	64,34	-1,829	0,110
Creatin_7.gün		67,35	29,53	158,11		
Kalsiyum_0.gün	8	17,45	5,53	25,13	0,549	0,600
Kalsiyum_7.gün		4,99	3,35	37,37		
CAOX_0.gün	9	3,00	1,00	5,00	-21,533	0,000
CAOX_7.gün		120,00	96,00	140,00		

Wilcoxon işaret testi kullanılmıştır.

4.1.2. Eşkına balığı (*sciaena umbra*) taşı ve limon suyu kombinasyonunun tedavi edici etkisi

Sıçanların Ağırlık Değişimleri

Sıçanların zaman içindeki kilo ölçümleri incelendiğinde, tedavi grubu 1, tedavi grubu 2 ve kontrol grubunun zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.2.). Farklılık gösteren grupları tespit edebilmek için yapılan çoklu karşılaştırma testine göre ilk ölçümün 7. ve 14. gün ölçümlerinden daha yüksek olduğu, tedavi grubu 1 ve tedavi grubu 2 için gözlemlenmiştir. Kontrol grubunda ise 7. gün ölçümünün 21. ve 28. gün ölçümünden daha düşük ve ilk ölçümün 28. gün ölçümünden daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca ölçüm zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Buna ek olarak 14.gün, 21. gün ve 28. gün kilo ölçümlerinde kontrol grubu kilo değişiminin tedavi grubu 2'den daha fazla olduğu görülmektedir (Şekil.4.1.).



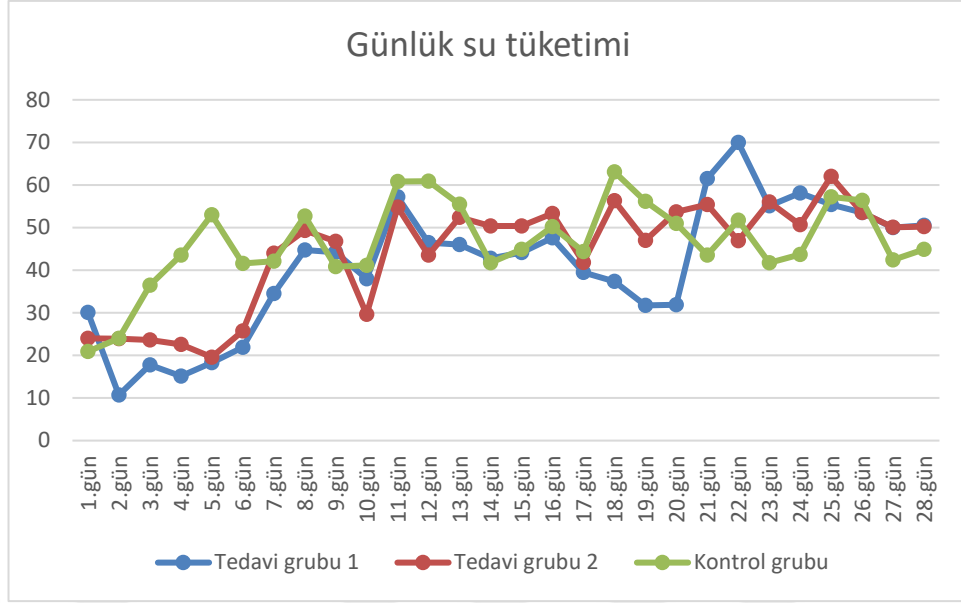
Şekil 4.1. Sıçanların ağırlık (g) değişimlerinin ortalaması

Tablo 4.2. Sıçanların ağırlık değişimleri

	Gruplar									Test Değeri	p Değeri	Post hoc
Kilo	Tedavi grubu 1(T1)			Tedavi grubu 2(T2)			Kontrol grubu(K)					
	Med	Min	Mak	Med	Min	Mak	Med	Min	Mak			
0.gün	339,5	264,0	398,0	350,5	272,0	391,0	335,8	261,5	395,0	0,551	0,759	----
7.gün	281,0	230,0	302,5	295,5	205,0	341,5	303,5	261,0	343,0	4,206	0,122	----
14.gün	290,5	206,5	385,0	279,8	215,0	336,0	332,0	282,5	388,0	9,446	0,009*	T2>T1
21.gün	301,5	246,0	439,0	289,3	215,5	381,0	358,5	297,5	395,5	8,301	0,016*	T2>T1
28.gün	332,5	278,5	366,0	283,3	244,5	405,0	389,3	310,5	414,0	10,180	0,006*	T2>T1
Test Değeri	18,100			19,760			27,440					
p değeri	0,001*			0,001*			0,000*					
Post hoc	1>2,3			1>2,3			2<4,5 1<5					

Sıçanların Günlük Su Tüketimi

Sıçanların zaman içindeki günlük su ölçümleri incelendiğinde, tedavi grubu 1, tedavi grubu 2 ve kontrol grubunda zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmektedir ($p<0,05$) (Tablo 4.3.). Farklılık gösteren grupları tespit edebilmek için yapılan çoklu karşılaştırma testinde tedavi grubu 1 için; iki, üç ve dördüncü gün ölçümlerinin on bir, on iki ve yirmi birinci gün ölçümlerinden daha düşük, beş ve altıncı gün ölçümlerinin on bir ve yirmi birinci gün ölçümlerinden daha düşük olduğu, tedavi grubu 2 için bir, iki, üç, dört ve beşinci gün ölçümlerinin onbir, onaltı, yirmi ve yirmi birinci gün ölçümlerinden daha düşük olduğu, kontrol grubu için bir ve ikinci gün ölçümlerinin beş ve yirminci gün ölçümlerinden daha düşük, dokuzuncu gün ölçümünün oniki ve onsekizinci gün ölçümlerinden daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Şekil.4.2.). Ayrıca ölçüm zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmektedir ($p<0,05$). Birinci gün su ölçümlerinde tedavi grubu 1'in su tüketimi kontrol grubundan daha fazla, ikinci gün su ölçümünde tedavi grubu 2'nin su tüketimi tedavi grubu 1'den daha fazla, üçüncü gün su ölçümlerinde kontrol grubunun su tüketimi tedavi grubu 1'den daha fazla, dördüncü, beşinci ve altıncı gün ölçümlerinde kontrol grubunun su tüketimi tedavi grubu 1 ve tedavi grubu 2'den daha fazla, on sekizinci ve on dokuzuncu gün su ölçümlerinde kontrol grubunun su tüketimi tedavi grubu 1'den daha fazla, onikinci gün su ölçümlerinde kontrol grubunun su tüketimi tedavi grubu 1'den fazla, yirminci gün su ölçümlerinde tedavi grubu 2'nin su tüketimi tedavi grubu 1'den daha fazla, yirmi ikinci gün su ölçümlerinde tedavi grubu 1'in su tüketimi tedavi grubu 2'den daha fazla, yirmi üçüncü gün su ölçümlerinde tedavi grubu 2'nin su tüketimi kontrol grubundan daha fazla, yirmi beşinci gün su ölçümlerinde kontrol grubunun su tüketimi tedavi grubu 1 ve tedavi grubu 2'den fazla bulunmuştur (Şekil.4.2.).



Şekil 4.2. Sıçanların günlük su tüketiminin ortalamaları

Tablo 4.3. Sıçanların günlük su tüketimleri

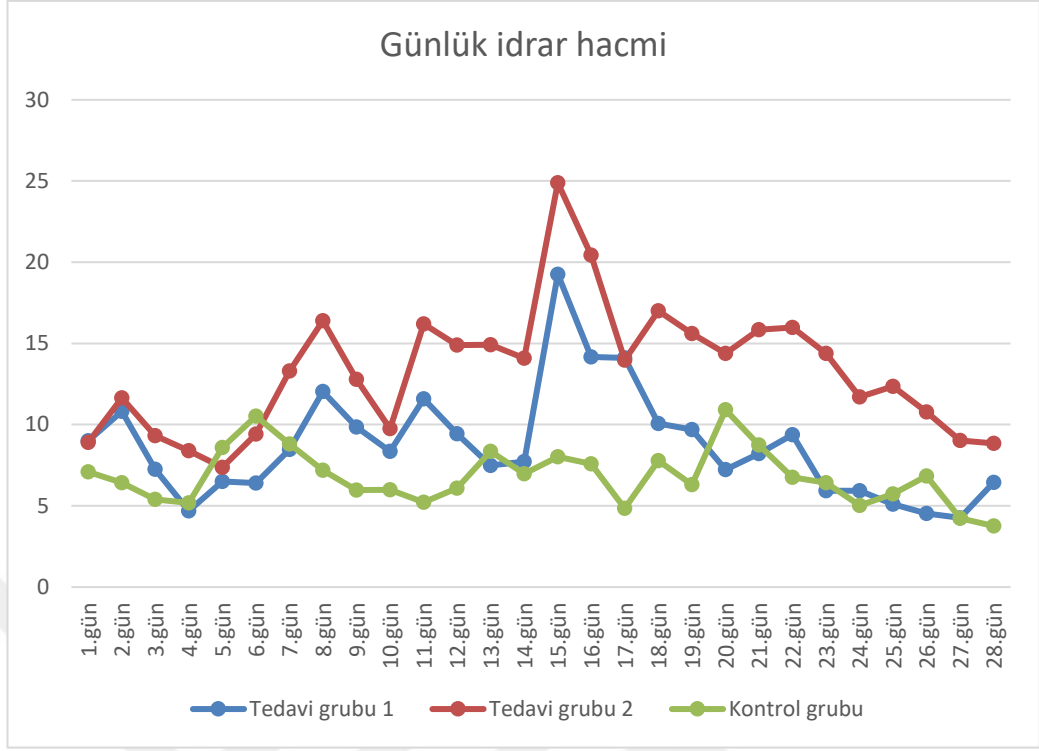
Gruplar										Test Değeri	P Değeri	Post hoc
Su	Tedavi grubu 1(T1)			Tedavi grubu 2(T2)			Kontrol grubu(K)					
	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.			
1.gün	31,00	21,00	35,00	22,50	17,00	35,00	20,00	18,00	29,00	13,865	0,001*	T1>K
2.gün	10,00	4,00	18,00	22,00	5,00	40,00	21,00	10,00	40,00	14,469	0,001*	T2>T1
3.gün	15,00	4,75	41,00	20,00	5,00	39,00	32,50	20,00	60,00	9,419	0,009*	K>T1
4.gün	14,00	1,00	32,00	23,50	8,00	30,00	40,00	10,00	80,00	11,158	0,004*	K>T1,T2
5.gün	19,00	1,00	35,00	17,50	8,00	42,00	47,50	10,00	100,00	12,487	0,002*	K>T1,T2
6.gün	21,00	0,00	41,00	19,50	10,00	50,00	39,50	37,00	50,00	7,568	0,023*	K>T1,T2
7.gün	40,00	1,00	50,00	40,00	30,00	70,00	41,50	20,00	56,00	1,009	0,604	----
8.gün	44,50	25,00	60,00	50,50	28,00	61,00	54,00	30,00	68,00	1,733	0,420	----
9.gün	43,50	32,00	61,00	42,50	37,00	60,00	40,50	33,00	50,00	1,655	0,437	----
10.gün	37,00	24,00	60,00	23,50	17,00	60,00	40,00	23,00	54,00	5,619	0,060	----
11.gün	58,00	41,00	74,00	54,00	39,00	78,00	60,00	35,00	80,00	1,189	0,552	----
12.gün	43,50	31,00	62,00	40,50	18,00	77,00	60,50	50,00	75,00	8,166	0,017*	K>T2
13.gün	45,00	38,00	55,00	51,50	20,00	76,00	55,50	42,00	68,00	4,088	0,130	----
14.gün	42,00	39,00	49,00	54,00	17,00	80,00	40,00	32,00	59,00	1,856	0,395	----

Tablo 4.3. Sıçanların günlük su tüketimleri(devamı)

Gruplar										Test Değeri	P Değeri	Post hoc
Su	Tedavi grubu 1(T1)			Tedavi grubu 2(T2)			Kontrol grubu(K)					
	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.			
15.gün	44,00	32,00	57,00	50,00	20,00	79,00	42,50	28,00	59,00	1,373	0,503	----
16.gün	46,50	26,00	70,00	54,00	18,00	85,00	51,50	26,00	65,00	0,447	0,800	----
17.gün	38,50	23,00	67,00	40,50	20,00	74,00	44,50	19,00	59,00	0,765	0,682	----
18.gün	37,50	12,00	60,00	55,00	32,00	89,00	66,00	48,00	76,00	8,973	0,011*	K>T1
19.gün	27,00	19,00	65,00	41,50	25,00	75,00	52,50	37,50	72,00	9,777	0,008*	K>T1
20.gün	28,50	6,00	75,00	54,50	36,00	76,00	52,00	42,00	61,00	9,792	0,007*	T2>T1
21.gün	59,50	30,00	104,00	55,00	24,00	77,00	44,00	31,00	48,00	4,485	0,106	----
22.gün	63,50	50,00	112,00	44,00	21,00	102,00	55,50	24,00	62,00	6,271	0,043*	T1>T2
23.gün	51,00	38,00	94,00	54,00	39,00	89,00	40,50	23,00	59,00	6,672	0,036*	T2>K
24.gün	53,50	48,00	94,00	45,00	28,00	96,00	44,00	22,00	60,00	4,814	0,090	----
25.gün	51,00	45,00	90,00	51,00	40,00	108,00	58,00	40,00	73,00	0,717	0,699*	K>T1,T2
26.gün	49,00	45,00	89,00	50,00	29,00	100,00	54,50	50,00	69,00	3,915	0,141	----
27.gün	47,00	33,00	86,00	50,00	16,00	93,00	43,00	21,00	52,00	1,354	0,508	----
28.gün	50,00	36,00	73,00	48,50	37,00	81,00	45,00	32,00	61,00	1,162	0,559	----
Test	144,830			137,830			148,343					
Değeri												
p değeri	0,000*			0,000*			0,000*					
Post hoc	2,3,4<11,12,21 5,6<11,21			1,2,3,4,5<11,16,20,21			1,2<5,20 9<12,18					

Sıçanların 24 Saatlik İdrar Hacmi Bulguları

Sıçanların zaman içindeki 24 saatlik idrar ölçümleri incelendiğinde, tedavi grubu 1, tedavi grubu 2 ve kontrol grubunun zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.4.). Farklılık gösteren grupları tespit edebilmek için yapılan çoklu karşılaştırma testinde tedavi grubu 1 için on beşinci gün ölçümünün yirmi altıncı ve yirmi yedinci gün ölçümünden daha yüksek olduğu, tedavi grubu 2 için on beşinci gün ölçümünün yirmi yedinci ve yirmi sekizinci gün ölçümünden daha yüksek, on altıncı gün ölçümünün yirmi yedinci gün ölçümünden daha yüksek olduğu ve kontrol grubu için yirmi yedi ve yirmi sekizinci gün ölçümlerinin beş, altı, yirmi ve yirmi birinci gün ölçümlerinden daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca ölçüm zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p<0,05$). Sekiz, dokuz, on bir, on beş, on altı ve on dokuzuncu gün ölçümlerine bakıldığında tedavi grubu 1'in idrar ölçümünün tedavi grubu 2'den daha az, yirmi sekizinci gün ölçümüne bakıldığında tedavi grubu 1'in idrar ölçümü kontrol grubundan daha fazla olduğu bulunmuştur (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Sıçanların 24 saatlik idrar hacmi ortalamaları

Tablo 4.4. Sıçanların günlük idrar hacimleri

	Gruplar									Test Değeri	p Değeri	Post hoc
İdrar	Tedavi grubu 1(T1)			Tedavi grubu 2(T2)			Kontrol grubu(K)					
	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.			
1.gün	8,55	5,00	13,20	8,50	5,00	13,00	6,30	3,90	15,20	5,592	0,061	----
2.gün	7,55	3,00	29,50	10,50	2,00	34,50	5,30	3,50	15,00	0,702	0,704	----
3.gün	4,80	1,10	27,80	8,50	2,50	22,50	5,60	,50	9,00	0,954	0,621	----
4.gün	4,30	0,00	15,70	7,60	3,40	14,40	5,30	,60	10,50	4,082	0,130	----
5.gün	5,80	0,00	16,50	8,05	,50	17,40	8,10	6,00	15,00	1,225	0,542	----
6.gün	4,90	0,00	17,40	11,00	0,00	19,10	8,55	7,00	19,00	3,198	0,202	----
7.gün	7,00	0,00	26,40	13,50	5,00	26,00	7,05	4,40	19,10	3,137	0,208	----
8.gün	8,55	2,90	37,30	17,00	6,00	27,00	5,25	3,80	18,50	8,057	0,018*	T2>T1
9.gün	4,75	,90	37,40	10,75	5,10	25,90	5,50	2,70	9,80	6,040	0,049*	T2>T1
10.gün	5,70	,40	33,60	9,00	3,00	16,50	4,60	,70	13,00	3,588	0,166	----
11.gün	8,40	,90	38,10	10,60	5,50	39,60	5,10	1,50	12,50	9,673	0,008*	T2>T1
12.gün	8,25	1,30	25,50	14,10	1,70	30,90	5,50	2,50	12,30	3,874	0,144	----
13.gün	4,95	2,90	21,80	10,30	1,90	35,40	7,85	3,20	16,00	3,151	0,207	----
14.gün	4,55	1,20	21,00	11,55	2,10	33,10	6,35	3,60	13,60	2,139	0,343	----

Tablo 4.4. Sıçanların günlük idrar hacimleri(devamı)

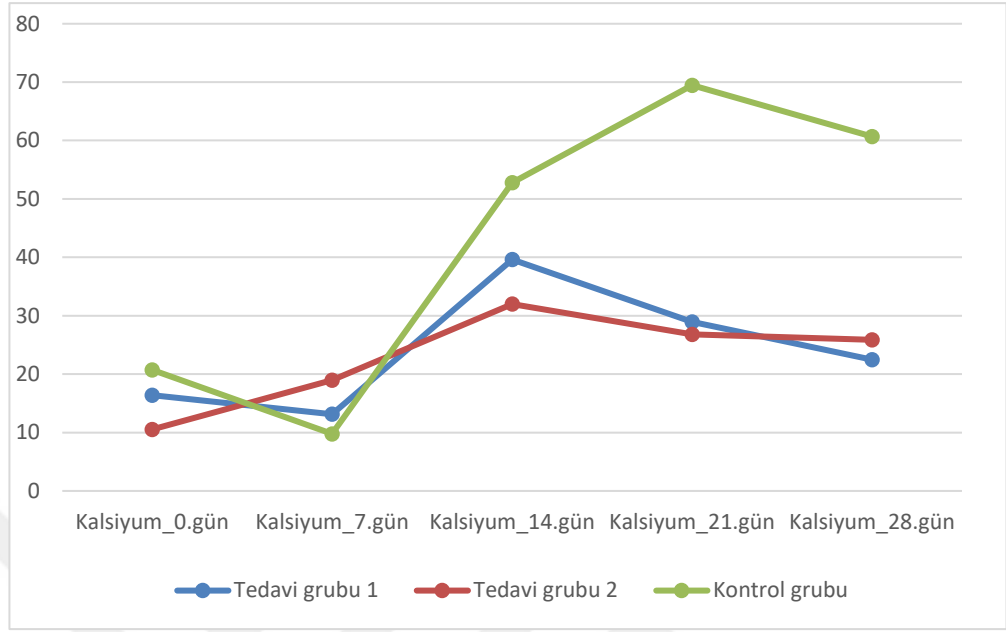
Gruplar										Test Değeri	p	Değeri	Post hoc
İdrar	Tedavi grubu 1(T1)			Tedavi grubu 2(T2)			Kontrol grubu(K)						
	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.				
15.gün	17,25	5,70	38,90	19,20	9,40	53,20	6,65	3,70	14,60	11,344	0,003*	T2>T1	
16.gün	14,65	3,00	24,20	17,55	4,90	40,30	6,30	3,00	17,10	6,886	0,032*	2>1	
17.gün	9,75	,90	30,00	12,80	6,00	28,00	4,10	1,00	10,30	10,369	0,006*	2>1	
18.gün	10,70	1,10	19,00	9,00	6,00	36,00	6,40	4,80	12,40	2,361	0,307	----	
19.gün	8,15	1,50	27,00	11,25	5,50	35,00	5,75	4,20	9,40	6,334	0,042*	T 2>T1	
20.gün	4,15	,30	20,80	13,15	5,00	29,30	9,90	6,10	18,30	4,063	0,131	----	
21.gün	6,45	3,20	17,00	12,20	3,60	44,00	7,50	6,10	13,20	5,026	0,081	----	
22.gün	9,30	4,60	15,10	12,55	,30	50,20	6,15	2,80	11,00	5,221	0,074	----	
23.gün	5,75	,10	10,50	11,45	2,90	47,10	7,10	3,00	11,20	2,525	0,283	----	
24.gün	5,75	4,00	8,60	7,20	1,60	43,00	4,95	2,00	8,30	1,687	0,430	----	
25.gün	5,00	2,00	7,80	7,00	1,60	56,00	5,80	2,70	8,60	1,537	0,464	----	
26.gün	4,25	1,50	7,50	7,15	1,00	37,50	6,30	4,20	12,30	4,061	0,131	----	
27.gün	4,70	1,70	5,60	5,25	,10	32,60	4,05	2,00	7,70	0,900	0,638	----	
28.gün	6,10	4,30	8,20	5,30	2,30	27,20	3,90	1,10	6,40	6,493	0,039*	T1>K	
Test		53,489			84,255			99,746					
Değeri													
p		0,002*			0,000*			0,000*					
değeri													
Post	15>10,26,27			15>27,28			27,28<5,6,20,21						
hoc				16>27									

4.2. Biyokimyasal Analiz Bulguları

Deney gruplarına ait hayvanların idrarlarında kalsiyum, ürik asit, magnezyum ve kreatinin parametreleri biyokimyasal analiz bulguları için 0., 7., 14., 21. ve 28. günlerde ölçülerek elde edilen sonuçlar grafik ve tablo olarak aşağıda yer almaktadır.

Kalsiyum

Sıçanların zaman içindeki değişimleri incelendiğinde, sıçanın kalsiyum ölçümlerinin tedavi grubu 2 ve kontrol grubu için zamana göre farklılık gösterdiği görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.5.). Hangi grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu tespit etmek için yapılan çoklu karşılaştırma testi sonuçlarına göre ise tedavi grubu 2 için 21. gün ölçümlerinin başlangıç ve 7. gün ölçümlerinden büyük; kontrol grubu için 21. gün ölçümün başlangıç ve 7. gün ölçümünden, 14. gün ölçümün 7. gün ölçümünden, 28. gün ölçümünün 7. ve 14. gün ölçümünden yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sıçanların kalsiyum değerlerinin ölçüm zamanlarında gruplar arasında fark gösterip göstermediği incelendiğinde ise 7. gün ve 14. gün dışında diğer ölçüm zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Başlangıç, 21. gün ve 28. gün ölçümleri için tedavi grubu 2 ve tedavi grubu 1 kontrol grubundan daha düşük kalsiyum değerlerine sahip olduğu görülmüştür (Şekil.4.4.).



Şekil 4.4. Kalsiyum değerlerinin ortalaması

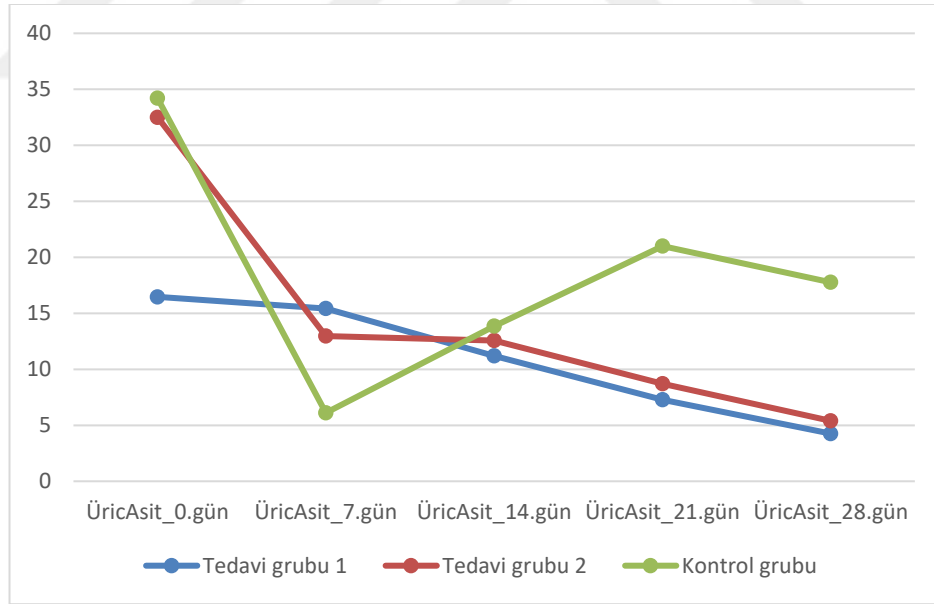
Tablo 4.5. İdrarda kalsiyum değerleri

	0.gün ¹			7.gün ²			14.gün ³			21.gün ⁴			28.gün ⁵			Test değeri	P değeri	Post-hoc
Kalsiyum	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.			
Tedavi grubu 1	16,9	5,5	25,1	4,9	3,3	37,3	23,8	9,3	97,2	18,4	12,1	70,0	13,8	11,0	60,4	7,300	0,121	-----
Tedavi grubu 2	8,4	4,0	17,3	7,5	4,0	60,8	24,2	6,7	76,3	18,7	13,0	84,0	15,7	7,8	65,7	10,000	0,040*	4>2,1
Kontrol grubu	17,5	11,9	44,0	8,7	3,2	18,3	58,3	13,5	67,8	72,0	52,2	86,5	61,8	53,9	66,9	30,880	0,000*	4>1,2; 3>2 5>2,3
Test değeri	8,323 0,016*			0,754 0,686			4,203 0,122			12,449 0,002*			13,326 0,001*					
P değeri	2,3<4									2,3<4			2,3<4					

* ¹= 0.gün ²= 7.gün ³=14.gün ⁴=21.gün ⁵=28.gün

Ürik asit

Sıçanların zaman içindeki değişimleri incelendiğinde, sıçanın ürik asit ölçümlerinin üç grup içinde zamana göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo. 4.6.). Hangi grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu tespit etmek için yapılan çoklu karşılaştırma testi sonuçlarına göre ise tedavi grubu 1 için başlangıç ölçümlerinin 21. gün ölçümlerinden yüksek, tedavi grubu 2 için ise 28. gün ölçümlerinin başlangıç, 7. gün, 14. gün ve 21. gün ölçümlerinden yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sıçanların ürik asit değerlerinin ölçüm zamanlarında gruplar arasında fark gösterip göstermediği incelendiğinde başlangıç ve 7. gün ölçümleri dışında diğer ölçüm zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği izlenmiştir ($p<0,05$). 21. gün için tedavi grubu 2'nin kontrol grubundan daha düşük, 28. gün için ise tedavi grubu 2'nin kontrol grubundan daha düşük ürik asit değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir (Şekil.4.5.).



Şekil 4.5. Ürik asit değerlerinin ortalaması

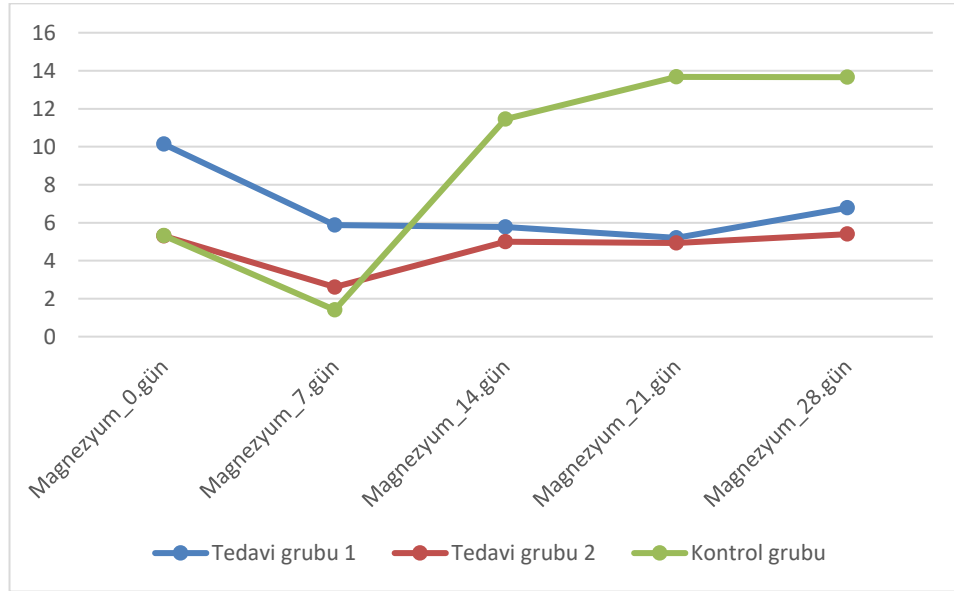
Tablo 4.6. İdrarda ürik asit değerleri

Üric Asit	0.gün ¹			7.gün ²			14.gün ³			21.gün ⁴			28.gün ⁵			Test değeri	p değeri	Post-hoc
	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.			
Tedavi grubu 1	16,1	10,3	21,4	10,9	3,0	31,0	8,21	1,1	28,5	7,6	1,9	12,8	3,1	1,2	12,9	14,300	0,006*	1>4
Tedavi grubu 2	27,6	12,6	60,2	7,4	3,5	64,8	11,1	1,6	26,5	8,4	0,7	17,9	5,7	1,3	12,4	24,720	0,000*	1>2,3,4,5
Kontrol grubu	34,0	27,8	42,3	5,6	0,8	11,3	15,0	3,4	19,9	20,5	18,7	23,4	18,1	4,1	28,7	33,520	0,000*	1>2,3,5; 4>2
Test değeri	15,920			2,784			1,041			18,784			14,492					
p değeri	0,000*			0,249			0,594			0,000*			0,001*					
	2,3<4									2,3<4			2,3<4					

* ¹= 0.gün ²= 7.gün ³=14.gün ⁴=21.gün ⁵=28.gün

Magnezyum

Sıçanların zaman içindeki değişimleri incelendiğinde, sıçanın magnezyum ölçümlerinin sadece kontrol grubu için zamana göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo. 4.7.). Hangi grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu tespit etmek için yapılan çoklu karşılaştırma testi sonuçlarına göre ise 7. gün ölçümlerinin 14., 21. ve 28. gün ölçümlerinden daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Ancak tedavi grubu 1 ve tedavi grubu 2 için zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır. Sıçanların magnezyum değerlerinin ölçüm zamanlarında gruplar arasında fark gösterip göstermediği incelendiğinde ise 7. gün dışında diğer ölçüm zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Başlangıç için tedavi grubu 2 ve kontrol grubu tedavi grubu 1'den, 14. gün için tedavi grubu 2 kontrol grubundan, 21. gün için ise tedavi grubu 2 ve tedavi grubu 1 kontrol grubundan, 28. gün için ise tedavi grubu 2 ve tedavi grubu 1 kontrol grubundan daha düşük magnezyum değerlerine sahip olduğu bulunmuştur (Şekil.4.6.).



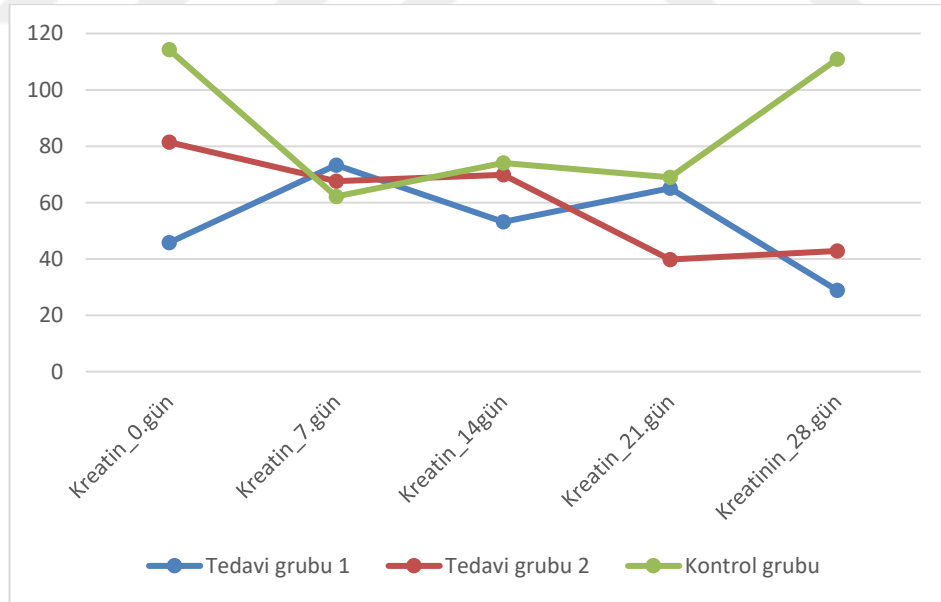
Şekil 4.6. Magnezyum değerlerinin ortalaması

Tablo 4.7. İdrarda magnezyum değerleri

	0.gün ¹			7.gün ²			14.gün ³			21.gün ⁴			28.gün ⁵			Test değeri	p değeri	Post-hoc	
Magnezyum	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.				
Tedavi grubu 1	11,1	3,0	11,1	6,6	0,4	10,7	5,6	0,4	12,6	5,3	2,7	7,9	6,0	0,8	12,4	8,500	0,075	----	
Tedavi grubu 2	4,8	1,6	9,8	1,1	0,3	10,2	3,8	0,7	13,1	4,3	0,4	11,0	5,4	0,5	13,4	5,440	0,245	----	
Kontrol grubu	3,1	1,1	13,6	1,0	0,6	3,2	13,9	0,0	14,2	13,8	12,9	14,0	13,7	12,8	13,9	24,704	0,000*	2<3,4,5	
Test değeri	10,769			2,935			8,856			18,674			17,894						
p değeri	0,005*			2,935			0,012*			0,000*			0,000*						
	3,4<2			0,230			3<4			2,3<4			2,3<4						
* ¹ = 0.gün ² = 7.gün ³ =14.gün ⁴ =21.gün ⁵ =28.gün																			

Kreatinin

Sıçanların zaman içindeki değişimleri incelendiğinde, sıçanın kreatin değerlerinin tedavi grubu 2 ve kontrol grubu için zamana göre farklılık gösterdiği izlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.8.). Hangi grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu tespit etmek için yapılan çoklu karşılaştırma testi sonuçlarına göre ise tedavi grubu 2 için ise başlangıç ölçümünün 21. gün ölçümünden daha yüksek olduğu, kontrol grubu için ise başlangıç ölçümünün 7. gün ölçümünden, 21. gün ölçümünden, 28. gün ölçümünün ise 7. ve 21. gün ölçümünden yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 4.7.). Sıçanların kreatin değerlerinin ölçüm zamanlarında gruplar arasında fark gösterip göstermediği incelendiğinde ise başlangıç ve 28. gün ölçüm zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği gözlemlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.8.). Başlangıç ölçümleri için tedavi grubu 1 değerleri kontrol grubu değerlerinden , 21. gün ve 28. gün için tedavi grubu 1 değerleri kontrol grubu değerlerinden daha düşük kreatin değerlerine sahip olduğu bulunmuştur.



Şekil 4.7. Kreatinin değerlerinin ortalaması

Tablo 4.8. İdrarda kreatinin değerleri

	0.gün ¹			7.gün ²			14.gün ³			21.gün ⁴			28.gün ⁵			Test değeri	p değeri	Post-hoc
Kreatin	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Mak.	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.			
Tedavi grubu 1	43,1	31,1	64,3	67,3	29,5	158,1	43,2	2,5	173,6	57,6	1,46	115,9	23,6	1,8	102,0	6,700	0,153	-----
Tedavi grubu 2	82,2	34,5	129,2	58,5	34,3	149,8	63,7	6,8	202,2	40,8	1,5	81,1	16,9	4,5	114,1	12,560	0,014*	1>4
Kontrol grubu	106,5	79,1	180,7	66,0	1,2	87,3	77,2	52,6	96,7	68,6	49,7	88,0	112,1	89,4	136,0	26,000	0,000*	1>2,4; 5>2,4;
Test değeri	18,150			0,154			3,852			4,139			12,785					
p değeri	0,000*			0,926			0,146			0,126			0,002*					
	2<4												2<4					

* 1= 0.gün 2= 7.gün 3=14.gün 4=21.gün 5=28.gün

Kalsiyum Oksalat

Sıçanların zaman içindeki değişimleri incelendiğinde, sıçanların CaOx kristalizasyon sayımlarının üç grup içinde zamana göre farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.9.). Hangi grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu tespit etmek için yapılan çoklu karşılaştırma testi sonuçlarına göre ise tedavi grubu 1 için 7. gün ölçümünün 14. ve 21. gün ölçümlerinden, 7. gün ölçümün 21. gün ölçümlerinden daha yüksek, tedavi grubu 2 için ise başlangıç ölçümünün 7., 14. Ve 21. gün ölçümünden daha düşük, 28. gün ölçümün 21. ve 7. gün ölçümünden daha düşük olduğu, kontrol grubu için ise başlangıç ölçümün 7. gün ölçümünden daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Sıçanların CaOx değerlerinin ölçüm zamanlarında gruplar arasında fark gösterip göstermediği incelendiğinde ise başlangıç ölçümü dışındaki tüm ölçüm zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.9.). Tedavi grubu 1 ve tedavi grubu 2'nin 14. ve 21.gün ölçümleri için kontrol grubundan, 21. ve 28. gün ölçümleri için ise tedavi grubu 2 ve tedavi grubu 1 kontrol grubundan daha düşük CaOx değerlerine sahip olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.9. İdrarda Calcium Oksalat Değerleri

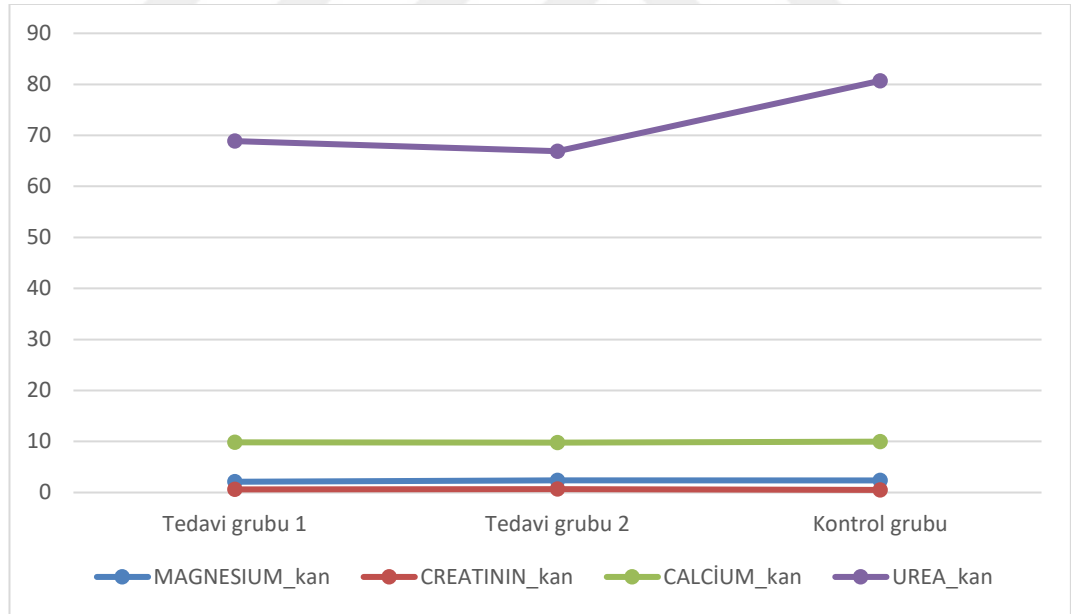
	0.gün ¹			7.gün ²			14.gün ³			21.gün ⁴			28.gün ⁵			Test değeri	p değeri	Post- hoc
CaOX	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.			
Tedavi grubu 1	2,5	1,0	5,0	115,0	96,0	140,0	64,5	30,0	100,0	48,0	28,0	90,0	33,0	18,0	80,0	32,000	0,000*	2>3,4; 2>4
Tedavi grubu 2	2,0	1,0	5,0	110,0	40,0	150,0	80,0	10,0	150,0	70,0	8,0	135,0	53,5	3,0	106,0	36,160	0,000*	1<2,3,4 5<4,2
Kontrol grubu	3,5	1,0	4,0	3,0	1,0	5,0	1,0	1,0	3,0	2,0	1,0	3,0	1,5	1,0	3,0	15,349	0,004*	1>2
Test değeri		2,773			18,975			19,342			19,092			19,088				
p değeri		0,250			0,000*			0,000*			0,000*			0,000*				
					2>3,4			2,3>4			2,3>4			2,3>4				

* ¹= 0.gün ²= 7.gün ³=14.gün ⁴=21.gün ⁵=28.gün

Kan Değerleri

Deney gruplarına ait hayvanların kanlarında üre, magnezyum, kalsiyum ve kreatinin parametreleri deneyin son günü (28. gün) sıçanlardan alınan kanlardan ölçülmüş olup sonuçlar grafik ve tablo olarak aşağıda yer almaktadır.

Sıçanların üre ve kalsiyum değerleri üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır ($p>0,05$). Sıçanların magnezyum ve kreatinin değerleri üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiş olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.10.). Farklılık gösteren grubu tespit edebilmek için yapılan çoklu karşılaştırma testi sonuçlarında magnezyum değerleri için tedavi grubu 1'in tedavi grubu 2 ve kontrol grubunun ölçümlerinden daha düşük olduğu, kreatinin değerleri için kontrol grubunun değerinin tedavi grubu 2'den daha düşük olduğu ve tedavi grubu 1 için yapılan ölçümler arasında zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 4.8.).



Şekil 4.8. Kanda mg, ca,üre ve kreatinin değerlerinin ortalaması

Tablo 4.10. Kanda Mg, Ca, üre ve kreatinin değerleri

	Tedavi grubu 1(T1)			Tedavi grubu 2(T2)			Kontrol grubu(K)			T	P	Post-hoc
	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.	değeri	değeri	
UREA_kan	67,0	53,0	99,0	57,0	40,0	162,0	70,5	59,0	152,0	5,638	0,060	---
MAGNESIUM_kan	2,1	2,0	2,3	2,4	2,0	2,8	2,4	2,0	2,6	7,688	0,021*	T1<T2,K
CREATININ_kan	0,6	0,5	0,7	0,7	0,4	1,1	0,5	0,4	0,6	6,692	0,035*	K<T2
CALCIUM_kan	9,9	9,1	10,3	9,9	8,6	10,6	10,0	9,0	10,7	,285	0,867	---

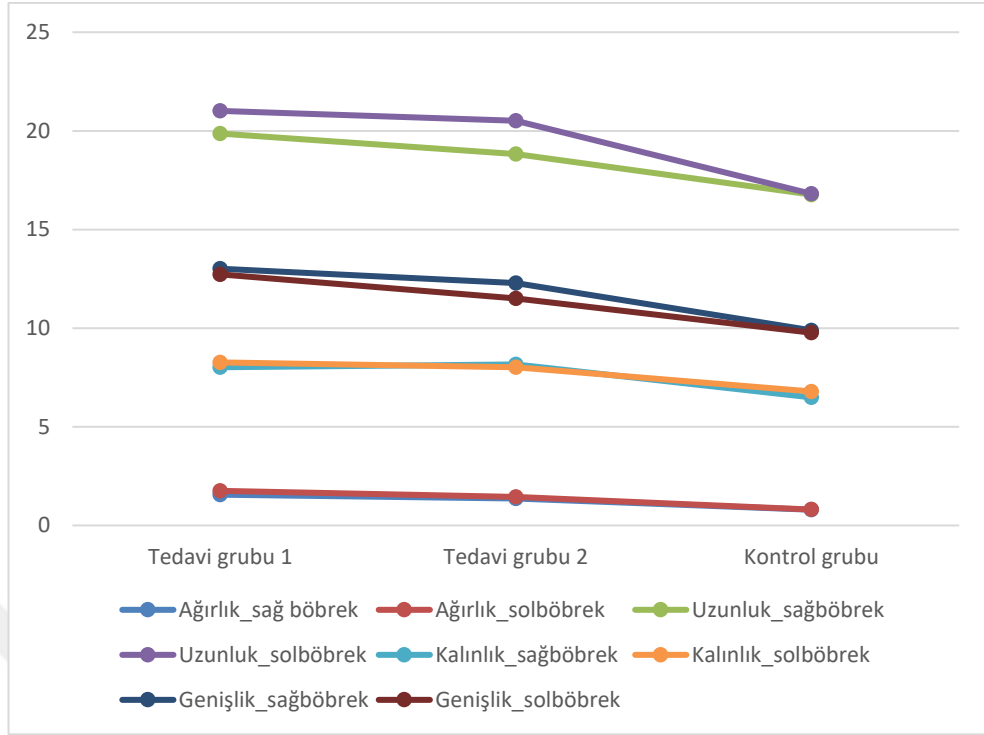
4.3. Böbrek Ağırlık, Uzunluk, Kalınlık ve Genişlik Bulguları

Sıçanların sağ böbrek ve sol böbrek ağırlık değerleri üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir ($p<0,05$) (Tablo 4.11.). Farklılık gösteren grubu tespit edebilmek için yapılan çoklu karşılaştırma testi sonuçlarına göre sağ böbrek ve sol böbrek için kontrol grubunun değerinin tedavi grubu 2 ve tedavi grubu 1 değerinden daha düşük olduğu bulunmuştur (Şekil 4.9.).

Sıçanların sağ böbrek ve sol böbrek uzunluk değerleri üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir ($p<0,05$) (Tablo 4.11.). Farklılık gösteren grubu tespit edebilmek için yapılan çoklu karşılaştırma testi sonuçlarına göre sağ böbrek ve sol böbrek için kontrol grubunun değerinin tedavi grubu 2 ve tedavi grubu 1 değerinden daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.9.).

Sıçanların sağ böbrek ve sol böbrek kalınlık değerleri üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir ($p<0,05$) (Tablo 4.11.). Farklılık gösteren grubu tespit edebilmek için yapılan çoklu karşılaştırma testi sonuçlarına göre sağ böbrek için kontrol grubunun değerinin tedavi grubu 2 ve tedavi grubu 1 değerinden daha düşük olduğu, sol böbrek için kontrol grubunun değerinin tedavi grubu 1 değerinden daha düşük olduğu saptanmıştır (Şekil 4.9.).

Sıçanların sağ böbrek ve sol böbrek genişlik değerleri üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir ($p<0,05$) (Tablo 4.11.). Farklılık gösteren grubu tespit edebilmek için yapılan çoklu karşılaştırma testi sonuçlarına göre sağ böbrek için kontrol grubunun değerinin tedavi grubu 2 ve tedavi grubu 1 değerinden daha düşük olduğu, sol böbrek için kontrol grubunun değerinin tedavi grubu 1 değerinden daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 4.9.).



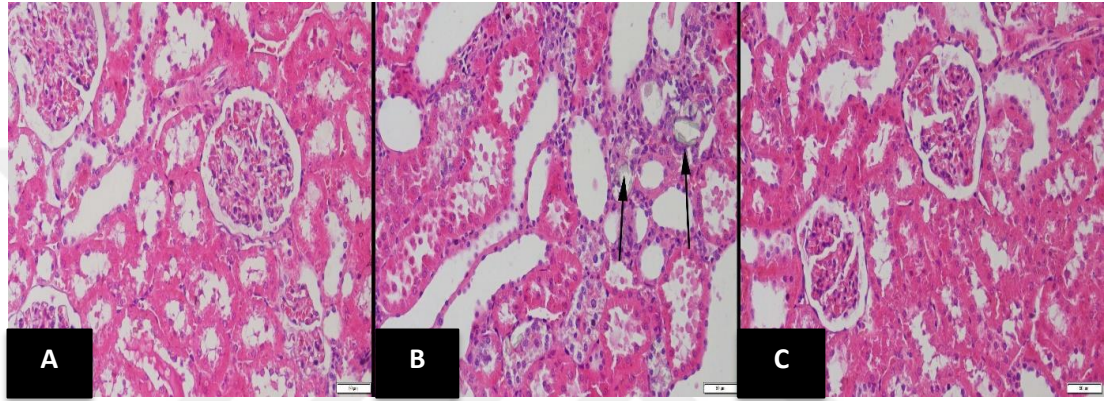
Şekil 4.9. Böbreğin ağırlık, uzunluk, kalınlık, genişlik değerleri ortalaması

Tablo 4.11. Böbrek ağırlık, uzunluk, kalınlık, genişlik değerleri

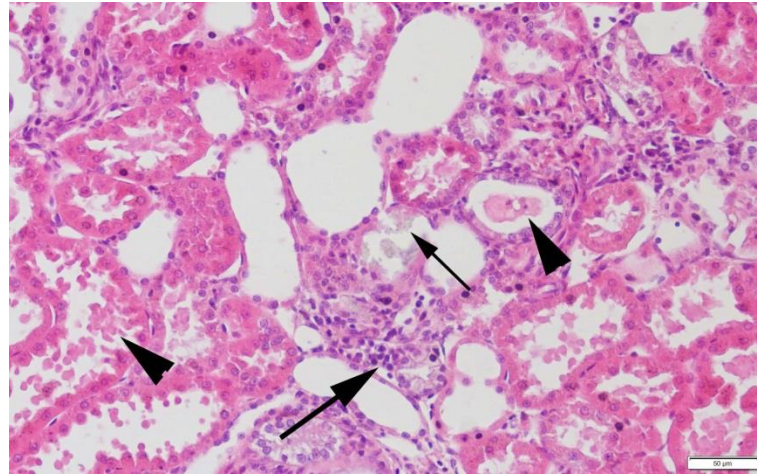
	Tedavi grubu 1(T1)			Tedavi grubu 2(T2)			Kontrol grubu(K)			Test değeri	P değeri	Post-hoc
	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.	Med.	Min.	Maks.			
Ağırlık_sağ böbrek	1,6	1,1	2,1	1,2	0,9	2,6	0,8	0,8	0,9	19,311	0,000*	K<T2,T1
Ağırlık_solböbrek	1,7	1,4	2,3	1,5	0,7	1,9	0,8	0,8	0,8	16,079	0,000*	K<T2,T1
Uzunluk_sağböbrek	19,7	18,6	21,4	18,5	17,1	21,2	16,8	16,4	17,2	18,973	0,000*	K<T2,T1
Uzunluk_solböbrek	20,5	19,8	22,7	20,5	18,7	22,4	16,9	16,2	17,2	18,913	0,000*	K<T2,T1
Kalınlık_sağböbrek	7,8	6,2	9,5	7,8	6,4	10,6	6,5	5,9	7,1	9,599	0,008*	K<T2,T1
Kalınlık_solböbrek	8,1	6,7	9,8	7,9	6,1	10,9	6,9	6,2	7,2	9,542	0,008*	K<T1
Genişlik_sağböbrek	12,9	12,1	14,1	12,7	9,4	14,3	9,8	9,2	11,1	15,728	0,000*	K<T2,T1
Genişlik_solböbrek	12,7	11,7	14,3	12,0	8,7	14,2	9,9	7,7	10,6	13,062	0,001*	K<T1

4.4. Histopatolojik Bulgular

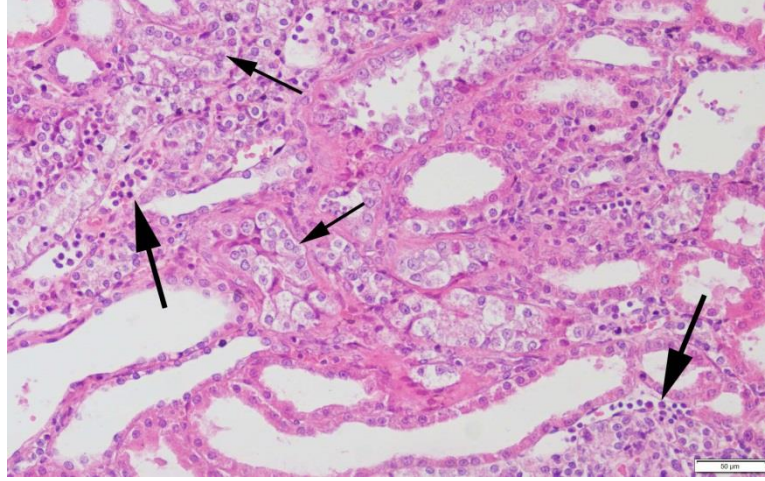
Böbreklerin histopatolojik incelemesinde kontrol grubundaki sıçanlarda normal görünümde böbrek yapısı gözlenirken tedavi grubu 1 grubundaki 4 sıçanda yangısal hücre infiltrasyonları, toplayıcı kanallarda dilatasyon ve tubul lümenlerinde okzalit kristalleri dikkati çekmektedir. Bazı hayvanlarda tubul lümenlerinde proteinli materyaller gözlenmiştir (Resim 4.10- 4.11 - 4.12).



Şekil 4.10. Gruplara göre böbreklerin histopatolojik görünümü (A) Kontrol grubundaki bir sıçanın normal böbrek görünümü, (B) Tedavi grubu 1 grubundaki bir sıçanın böbrek tubul lümenlerinde çok sayıda okzalit kristalleri (oklar) , (C) Tedavi grubu 2 grubunda normale yakın böbrek yapısı, HE, Barlar=50µm.

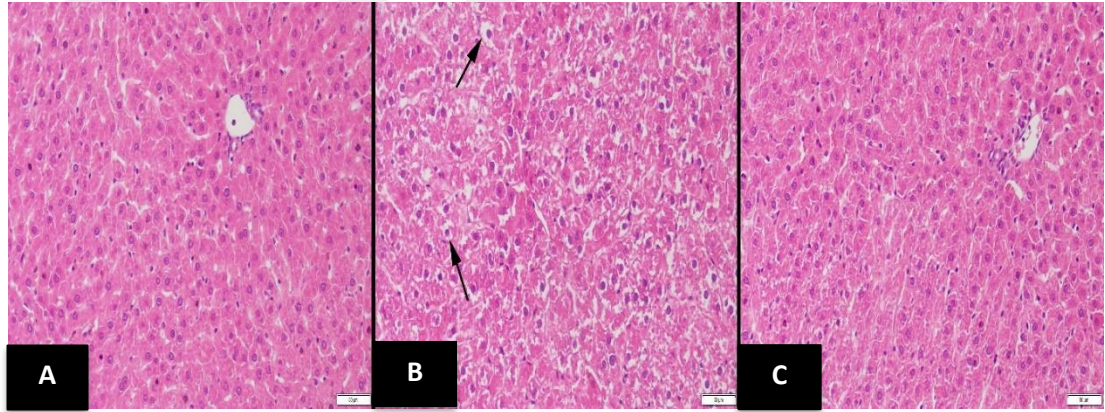


Şekil 4.11. Tedavi grubu 1 grubundaki bir sıçanın böbrek dokusunda yangısal hücre infiltrasyonları (kalın ok), tubul lümenlerinde okzalit kristalleri (ince ok) ve proteinöz materyaller (ok başları), HE, Barlar=50µm.



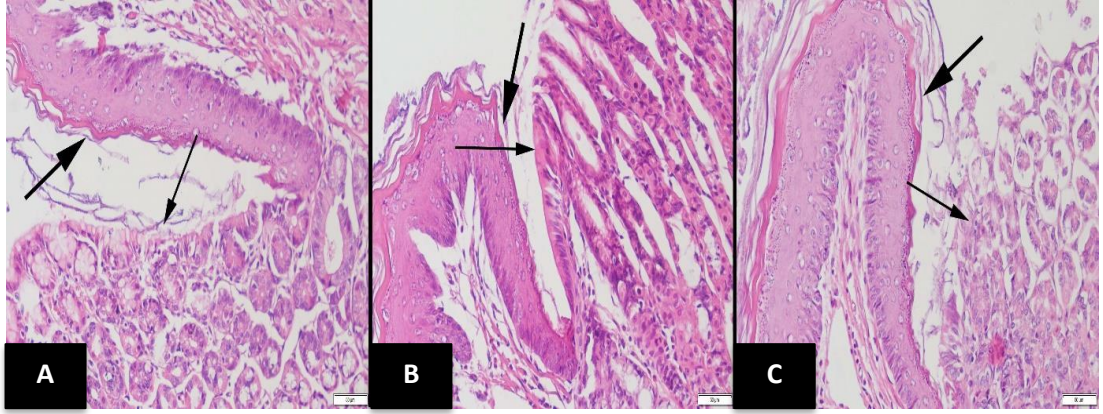
Şekil 4.12. Tedavi grubu 1 grubundaki bir başka sıçanın böbrek dokusunda yangısal hücre infiltrasyonları (kalın ok) ve rejeneratif tubul epitelleri (ince ok), HE, Barlar=50µm.

Karaciğerler incelendiğinde kontrol gruplarında normal görünüm saptanırken, tedavi grubu 1 grubundaki sıçanların karaciğerlerinde dejeneratif değişiklikler ve tek hücre nekrozları dikkati çekmektedir. Tedavi grubu 2 grubunda normale yakın bir görünüm saptanmıştır (Resim 4.13).



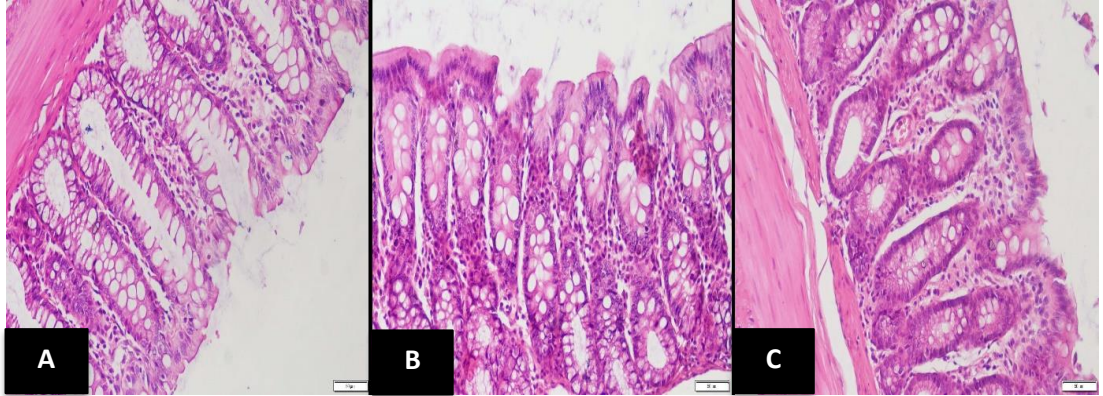
Şekil 4.13. Gruplara göre karaciğer histopatolojilerinin görünümü. (A) Kontrol grubunda normal görünümde karaciğer histolojisi, (B) Tedavi grubu 1 grubunda birçok hepatositte dejeneratif değişiklikler (oklar), (C) Tedavi grubu 2 grubunda nispeten normal görünümde karaciğer mikroskobisi, HE, Barlar=50µm.

Midelerin histopatolojik incelemesi yapıldığında gruptaki sıçanlarda kutan ve glanduler mide kısımlarında patolojik bulgu saptanmıştır (Resim 4.14).



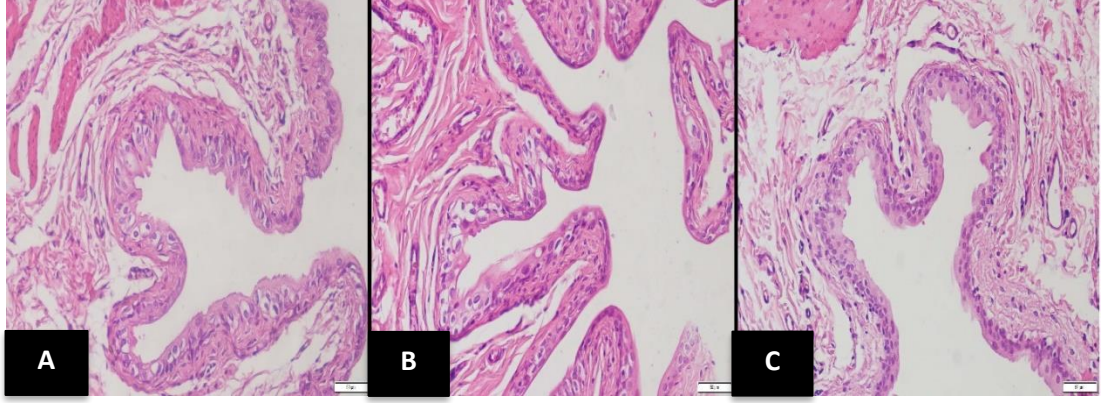
Şekil 4.14. Midelerin incelenmesinde (A) Kontrol grubu, (B) Tedavi grubu 1 ve (C) Tedavi grubu 2 gruplarında normal kutan (kalın oklar) ve glanduler (ince oklar) mukoza görüntüleri, HE, Barlar=50µm.

Gruplara göre bağırsakların histopatolojik incelemesinde hiçbir bağırsak bölümünde patolojik bir bulgu gözlenmiştir (Resim 4.15).



Şekil 4.15. Bağırsakların histopatolojik incelenmesi (A) Kontrol grubu, (B) Tedavi grubu 1 ve (C) Tedavi grubu 2 gruplarında normal intestinal mukoza görünümüleri, HE, Barlar=50µm.

Vezika urinariaların gruplara göre histopatolojik incelemesinde hiçbir grupta patolojik bulgu saptanmıştır (Resim 4.16.).

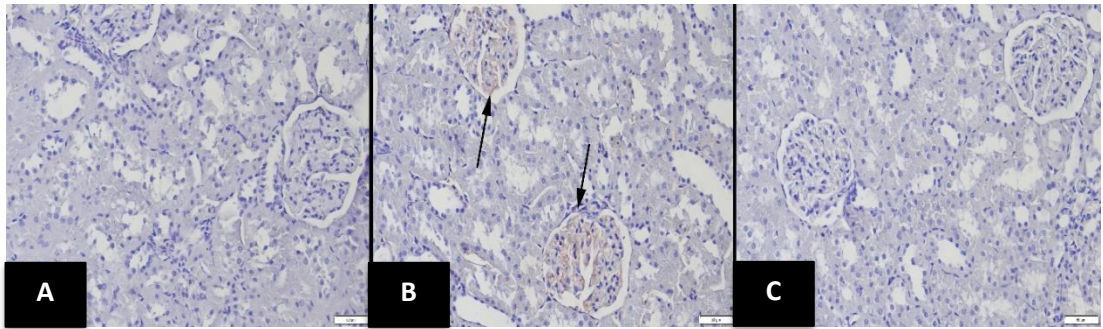


Şekil 4.16. Vezika urinariaların gruplar arasındaki (A) Kontrol grubu, (B) Tedavi grubu 1 ve (C) Tedavi grubu 2 gruplarında normal mukoza görünüşleri, HE, Barlar=50µm.

İmmunohistokimyasal Bulgular

Osteriks immunohistokimyasal Bulguları

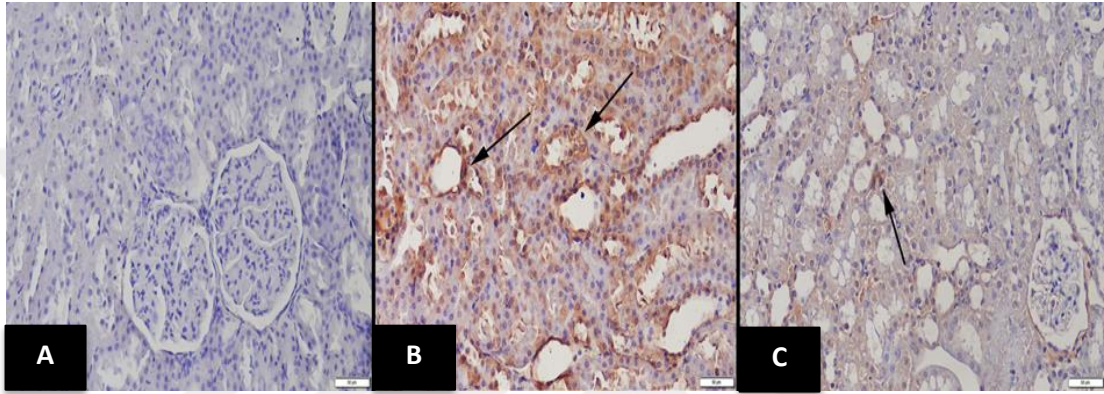
Gruplar arasında böbreklerde osteokalsin bulguları değerlendirildiğinde tedavi grubu 1 grubunda glomeruluslarda hafif şiddette ekspresyon gözlenirken kontrol grubu ve tedavi grubu 2 gruplarında negatif ekspresyonlar gözlenmiştir (Resim 4.17).



Şekil 4.17. Gruplara göre böbreklerin osteriks ekspresyonları (A) Kontrol grubunda negatif ekspresyon, (B) Tedavi grubu 1 grubunda glomeruluslarda hafif şiddette artmış ekspresyon (oklar), (C) Tedavi grubu 2 grubunda negatif ekspresyon (ok), Sterptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.

Osteokalsin immunohistokimya bulguları

Gruplara göre böbreklerde osteokalsin bulguları incelendiğinde kontrol grubunda negatif olan ekspresyonların tedavi grubu 1 grubunda arttığı, tedavi grubu 2 grubunda ise tedavi grubu 1 grubuna göre azaldığı tespit edilmiştir. Ekspresyonların özellikle tubul epitellerinde daha belirgin olduğu dikkati çekmektedir (Resim 4.18).



Şekil 4.18. Gruplara göre böbreklerin osteokalsin ekspresyonları (A) Kontrol grubunda negatif ekspresyon, (B) Tedavi grubu 1 grubunda tubul epitellerinde artmış ekspresyon (oklar), (C) Tedavi grubu 2 grubunda azalmış ekspresyon (ok), Sterptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.

5.TARTIŞMA

Böbrek taşlarının Türkiye’de görülme sıklığı %14,8 olup, son 20 yıllık zaman diliminde böbrek taşı hastalığında anlamlı bir artış olduğu görülmektedir (Çatar, 2010). Böbrek taşının oluşması karmaşık bir yapıya sahip olup, birçok faktörün birbiri ile ilişkili olarak meydana getirdiği olaylar sonucunda böbrek taşları oluşmaktadır. Bu hastalık çoğunlukla 30 ile 60 yaş aralığında görülmekte olup başarı ile tedavi edilebilmesine rağmen, en önemli sorunlardan birisi ilk taş oluşumundan itibaren böbrek taşlarının tekrarlama oranının 5 yıllık süre içinde %50 oranına sahip olmasıdır (Arıkan, 2008).

Böbrek taşlarına sahip hastaların en bilindik semptomları çok şiddetli karın ağrısı ve idrarda kan görülmesidir. Tekrarlama oranının yüksek olması ve son yıllarda hastalığın artan bir ivme kazanmasından dolayı mevcut konservatif ve cerrahi tedavi yöntemlerine ek olarak önleyici faaliyet gösteren geleneksel tedavi yöntemlerini ön plana çıkarmaktadır (Brown ve ark., 1994). Böbrek taşında çözünme sağlayarak ya da diüretik etki ederek düşürülmesini olanak sağlayan bazı bitkisel ekstratları geleneksel tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (Kishore ve ark., 2013). Böbrek taşlarının oluşumunun önlenmesi, böbrek taşında çözünme sağlayarak ya da diüretik etki ederek düşürülmesini olanak sağlayan bazı bitkisel ekstratlar geleneksel tedavi seçeneği olarak kullanılmakta olup, son zamanlarda tıbbi tedavilerin yararları rapor edilmesine rağmen klinik tedavide kullanmak için henüz bir ilaç bulunmamıştır (Kishore ve ark., 2013).

Böbrek taşı hastalığına çözüm üretebilmek için böbrek taşları bulunan insanlar üzerinde klinik çalışmalar yapılırken diğer tarafta hayvanlarda deneysel modellemeler oluşturularak yapılmaktadır. Deneysel olarak çalışılan hayvan modellerinde böbrek taşının ürinerde bulunan litojenik iyonların artışı sonucu meydana geldiği belirtilmiştir (Khan, 2010). Deneysel çalışmalarda köpek ve tavşan gibi hayvanlarda kullanılmakta olup, en çok sıçanlar üzerinde üriner sistem taş hastalıkları çalışmaları mevcut bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda metabolik kafeslerin kullanılması planlanmış olup kan ve idrar numunelerinin daha fazla olması için sıçanlar deneyimize uygun bulunmuştur. Testesteron böbrek taşı oluşumunda

önemli bir yere sahip olduğundan erkek sıçanlarda CaOx taşının oluşturulması, dişi sıçanlara göre daha kolay olduğu tespit edilmiştir (Khan, 1997). Bizim çalışmamızda wistar cinsi, ortalama ağırlıkları 250-350 gr arasında değişen ve ortalama 8-12 haftalık (2-3 aylık) erkek sıçanlar modellemede kullanılmıştır. Sıçanlarda CaOx taşları akut veya kronik hiperoksalürinin indüklenmesi ile oluşturulmaktadır (Khan, 1997). CaOx taşlarını oluşturmak için sodyum oksalat, amonyum oksalat, hidroksi L prolin, etilenglikol (EG) ve glikolik asit gibi çeşitli ajanların, sıçanların suyuna veya yemine konularak oral olarak uygulanmakla birlikte gavaj veya intraperitoneal olarakta kullanıldığı bildirilmiştir (Khan, 1991; Khan, 1987). EG oksalatın metabolik öncüsü olup tek başına yada amonyumklorid (AC) ile birlikte kullanılarak CaOx 'lı sıçan modelleri oluşturulmaktadır (Fan ve ark., 1999 ; Khan, 2010).

Mardani ve ark. erişkin erkek sıçanlara %0,2, %0,4, %0,8 ve %1,6'lık EG dozlarını farklı zamanlarda uygulayıp etkisini araştırmışlardır. EG miktarının artışı ile üriner oksalat atılımının doğru orantılı olarak arttığını ve bunun aksine idrarda Ca, Mg ve sitrat atılımının orantılı olarak azaldığını belirtmiştir (Mardani ve ark., 2011).

Chandaka ve ark. erişkin erkek sıçanlara %0,75 EG vererek böbrek taşı oluşturmuş ve plectrtanthus tomentora bitkisinin yapraklarının böbrek taşı üzerine etkisini araştırmışlardır. Düzenli etilen glikol verilen hayvanlarda hiperoksalüriye neden olması sonucunda böbrek retansiyonu ve oksalat, kalsiyum ve fosfat atılımında artış belirtilmiştir (Chandaka ve ark., 2012).

Khan, böbrek taşı oluşumunun hayvan modelleri çalışmasında erişkin erkek sıçanlara %0,75'lik EG ve %2'lik AC verilmesi ile 3. günde kalıcı kristaluri, 7. günde nefrolitazisin meydana geldiğini belirtmiş olup EG'un tek başına uygulanması ile 12. günde kalıcı kristaluri oluşmuş ve 3 hafta sonrada sıçanların böbreklerinde kristal kümelerinin gözlemlendiğini belirtmiştir (Khan, 1997). Çalışmamızda erkek sıçanların sularına %0.75'lik EG uygulanarak 10. gün COM ve COD kristalleri mikroskopta gözlemlenmiş olup aynı zamanda bazı sıçanların idrarlarında hematüriye rastlanılmıştır.

Böbrek taşlarının klinik olarak kesin bir tedavisinin olmaması ve dünyada gün geçtikçe artması araştırmacıları deneysel çalışmalara yönlendirmiştir. Literatüre bakıldığında, geleneksel tıbbı dayalı olduğu, böbrek taşı hastalığının bitkisel yollarla tedavi edilebilmesi veya önlenmesi için çeşitli çalışmaların yapıldığı bildirilmiştir (Yadav, 2011; Yarnell, 2012).

Thamıselvan ve ark. yaptıkları çalışmada E vitamininin CaOx taşlarının üzerine etkisini araştırmışlardır. Histopatolojik inceleme sonucunda tedavi grubundaki sıçanlarda CaOx kristallerinin olmadığını, vitamin E'nin CaOx kristallerinin birikmesine engel olduğunu rapor etmişlerdir (Thamıselvan ve ark., 2005). Touhami ve ark. yaptıkları çalışmada limon suyunun antiurolitik etkisini araştırmışlar ve sonucunda limon suyunun urolitazise karşı antiurolitik etkisinin olduğunu bildirmişlerdir (Touhami ve ark., 2007). Bashir ve ark. yaptıkları çalışmada karamuk (*berberis vulgaris*) bitkisinin böbrek taşları üzerine etkisini araştırmış olup antiurolitik etkisinin olduğunu ve ürolitazise karşı kullanılabileceğini rapor etmişlerdir (Bashir ve ark., 2010). Chandaka ve ark. yaptıkları çalışmada plectranthus tomentosa bitkisinin böbrek taşları üzerine etkisini araştırmışlar ve sonucunda böbrek taşlarını azaltma yönünde önemli bir aktivitesi olduğunu belirtmişlerdir (Chandaka ve ark., 2012). Ömerli, yaptığı çalışmada böbrek taşı üzerine gilâburu (*Viburnum opulus*) suyunun etkisini araştırmış olup sonucunda gilâburu suyunun idrarda ölçülen değerlerde bir düzelmeye sebep olduğunu ve böbrekte kristal birikimini azalttığını belirtmiştir (Ömerli, 2016). Saremi ve ark. yaptıkları çalışmada çobandeğneğı (*Polygonum Aviculare L.*) bitkisinin böbrek taşları üzerine etkisini araştırmışlar ve sonucunda böbrek taşlarının önlenmesi ve tedavisinde etkili olduğunu belirtmişlerdir (Saremi ve ark., 2018). Emamiyan ve ark., yaptıkları çalışmada yüksek flavonoid içeriğı bulunan papatyagiller familyasından olan beyaz hindiba (*Cichorium intybus L.*) bitkisinin taş oluşumuna karşı etkisini araştırmışlardır ve sonucunda idrardaki kalsiyum oksalat birikimlerinin sayısını ve serum parametrelerinin seviyesini azalttığını bildirmişlerdir (Emamiyan ve ark., 2018). Wang ve ark., yaptıkları çalışmada kurutulmuş taşlık zarı (*Endothelium Corneum Gigeriae Galli*) ekstrelerinin böbrek taşı üzerine etkisini araştırmışlardır. ECGG özütü, potansiyel olarak COD kristal çekirdeklenmesini ve büyümesini

indükleyen biyoorganik moleküller ile olağanüstü anti-ürolitik etkilere sahip olduğunu ve bu nedenle, ECGG özütü, ürolitiazisin önlenmesi ve tedavisi için umut verici olduğunu belirtmişlerdir (Emamiyan ve ark., 2018).

Çalışmamızda halk arasında böbrek taşlarını erittiği söylenen ve böbrek taşı olan insanlar tarafından yıllardır kullanılan eşkina balığı (*Sciaena umbra*) otolitleri ve limon suyu kombinasyonunu sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan böbrek taşı üzerindeki koruyucu ve tedavi edici etkisi çalışılmıştır. Ergin ve ark., otolitlerin analizi sonucunda kalsiyum karbonat (CaCO_3) mineralinin yoğun bulunduğu ve buna ek olarak sitrat, magnezyum ve kalsiyumdan oluştuğunu belirtmişlerdir (Ergin ve ark., 2017). Osther, otolit in içeriğinde bulunan bileşenlerin üriner sistem taş hastalıkları tedavisinde yer aldığını düşünmektedir. Sitrat, önemli bir inhibitör olup doğal olarak meydana gelmiştir ve idrarda kalsiyum oksalat taşı oluşumunu önlemede etkin olduğunu belirtmişlerdir (Osther, 1993). Resnick ve ark., magnezyumun kalsiyum oksalat kristalleşmesini engellediğini belirtmişlerdir (Resnick ve ark., 1982).

Besin içeriği bakımından oldukça zengin olan limon suyunun; C vitamini, E vitamini, mineraller, sitrat, eriocitrin, hesperetin ve limonoidler gibi flavonoidlerin varlığından dolayı yüksek bir antioksidan yapıya sahip olduğunu belirtmişlerdir (Gironeş –Vilaplana ve ark., 2012a; Minato ve ark., 2003; Miyake ve ark., 1998; Yu ve ark., 2005). Limon suyunun yapısında bulunan alkoloidler sayesinde sağlık alanında anti bakteriyel ve anti kanser potansiyeli olarak kullanıldığını tespit etmişlerdir (Kawaii ve ark., 2000). Limon suyunda bulunan E vitamininin böbreğin tübüler membran yüzeyinde hiperoksalüri ile indüklenen peroksidatif hasarı önlemesinden dolayı böbrekte kalsiyum oksalat birikimini engelleyebileceğini bulmuşlardır (Huang ve ark., 2000). Bu sayede kalsiyum oksalat kristallerinin yapışmasını ve böbrek taşlarının oluşumunun önlenebileceğini düşünmüşlerdir (Santhosh Kumar ve ark., 2003; Thamilselvan ve ark., 2005).

Literatür taramasında eşkina balığı (*Sciaena umbra*) taşı ve limon suyu kombinasyonunun böbrek taşı üzerine etkilerinin daha önce deneysel modelleme olarak çalışılmadığı tespit edilmiş olup halk tarafından kullanıldığına değinilmiştir.

Eşkına balığı (*Sciaena umbra*) otolitleri böbrek taşlarını cerrahi müdahale olmadan, ağrısız bir biçimde düşürülmesi veya yok edilmesi için kullanılmakta olup aynı zamanda safra kesesi taşlarında ve iltihabın atılması içinde tüketildiğini belirtmişlerdir (Acar ve ark., 2010; Tokat, 2014). Balık otolitleri 17.yüzyıldan bu yana halen üriner sistem hastalıkları için kullanılmakta olup; Brezilyalılar tarafından geleneksel tedavi olarak otolitlerin kaynatılarak çay olarak tüketildiği bulunmuştur. Aynı zamanda Hint denizinde yaşayan Tiburonlardan elde edilen otolitlerde safra kesesi taşlarının tedavisinde yer almakta olduğunu tespit etmiştir (Duffin, 2007).

Deneyisel çalışmalarda EG ile böbrek taşı oluşturulan sıçanların ağırlık artışlarının kontrol grubuna göre daha az olduğu saptanmıştır (Bouanani ve ark., 2010; Dinnimath ve ark., 2017; Bawari ve ark., 2018; Afkari ve ark., 2019; Dissayabutra ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda ağırlık artışları başlangıç ve 7. gün dışında diğer ölçüm zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Çalışmamızda sularına EG koyulan sıçanların EG' li suya devam edildiği süreçte kilo kaybettiği gözlemlenmiştir. EG' li suyun kesilmesinden sonra sıçanların zamanla kilo almaya başladıkları gözlemlenmiş olup kontrol grubunun ilk hafta strese bağlı kilo kaybettiği düşünülmekte olup sonraki haftalarda hızla kilo aldığı gözlemlenmiştir. Çalışmamızdaki sıçanların 8-12 haftalık ve büyüme çağında olduğu için ağırlık artışları ilk haftadan sonra beklenildiği gibidir. EG'li su tüketen sıçanların ağırlık artışları kontrol grubuna göre önemli ölçüde az bulunmuştur. Bunun nedeninin böbrek fonksiyonlarına EG'li su tüketiminin zarar vermesinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Deneyisel çalışmaların böbrek taşı modellemelerinde idrar miktarının önemli olduğu vurgulanmaktadır. Dissayabutra ve ark. ve Wang ve ark., böbrek taşı oluşturulan deney gruplarının idrar miktarının kontrol grubundan fazla olduğunu belirtmişlerdir (Dissayabutra ve ark., 2019; Wang ve ark., 2019). Emamiyan ve ark., böbrek taşı çalışmalarında günlük idrar hacminde kayda değer bir değişikliğin olmadığını ifade etmişlerdir (Emamiyan ve ark., 2018). Azaryan ve ark., böbrek taşı oluşturulan deney grubunun günlük idrar hacminde azalma olduğunu saptamışlardır (Azaryan ve ark., 2017). Bizim çalışmamızdaki günlük idrar hacmine bakıldığında tedavi grubu 2'nin EG'li suları kesilip kombinasyonun uygulanması ile birlikte

günlük idrar hacminde kayda değer bir artışın olduğu gözlemlenmiştir. Kombinasyonun uygulandığı bu grupta idrar hacminin diğerlerinden fazla olması diüretik etkisi olduğunu göstermektedir. Günlük su tüketimine bakıldığında EG uygulanan tedavi gruplarında su tüketiminin artmaya başladığı gözlemlenmiş olup kombinasyonun uygulanması ile tedavi grubu 2'nin su tüketiminin kontrol grubunun su tüketimine yaklaştığı gözlemlenmiştir.

Deneyssel çalışmalarda böbrek taşı modellemelerinde idrar minerallerinin önemi vurgulanmakta olup taş oluşumunun klinik değerlendirmelerinde idrarda kalsiyum miktarında ve oksalat sayımlarında artış, magnezyum miktarında düşüş olduğu belirtilmiştir (Gambaro, 2016). Böbrek taşı modellemeleri üzerinde koruyucu etki ve tedavi edici etkilerin bakıldığı bazı çalışmalarda idrar minerallerinin değerleri; Dinnimath ve ark., çalışmasında EG ile indüklenen ürolitiyazis modelini kullanmış olup EG'e maruz bırakılan sıçanların idrarların oksalat ve kalsiyumun miktarlarının yükselirken magnezyum miktarının düştüğünü belirtmişlerdir (Dinnimath ve ark., 2017). Yang ve ark., çalışmalarında böbrek taşı modellemeleri oluşturulan sıçanlarda Huashi Hapının böbrek taşlarının çözünerek tedavi edilmesi üzerine terapötik etkilerine bakmışlardır. Bu çalışmada pozitif kontrol grubunda idrardaki kalsiyumu, ürik asit ve fosforun miktarları artarken magnezyum miktarının azaldığı belirtilmiştir (Yang ve ark., 2019). Bawari ve ark., çalışmalarında ise yabani havucun (*Daucus carota*) köklerinin kalsiyum oksalat ürolitiyazise karşı in vivo antiürolitiyatik potansiyelini araştırmışlardır. Çalışmadaki sıçanların idrarlarında oksalat, ürik asit ve kalsiyumun miktarlarının arttığını, magnezyum miktarında değişiklik olmadığını bulmuşlardır (Bawari ve ark., 2019).

Bizim çalışmamızda kontrol grubundaki önemli ölçüdeki Ca miktarındaki düşüş tedavi grubu 1 ve tedavi grubu 2 de saptanmamıştır. Tedavi grubu 1 deki sıçanlara çalışmanın ilk haftasında EG ve eşkina balığı taşı ve limon suyu kombinasyonu birlikte uygulanmış olup kombinasyonunun EG ye bağlı Ca değerindeki artışı azalttığı gözlemlenmiştir. Tedavi grubu 2 deki sıçanlara çalışmanın ilk haftası sadece EG uygulanmış olup Ca değerinin önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda uygulanan kombinasyonun CaOx kristalleri üzerine etkinliğinin olduğu düşünülmektedir. Fakat EG ve kombinasyonu uyguladığımız

sıçanlarımızın durumlarının kötüye gitmesi, çalışmamızda sıçanların daha uzun süre yaşamasına ihtiyaç duymamız ve iki sıçanın birer gün ara ile ölmesi sonucu ikinci bir plan olarak sadece limon suyu uygulamasına karar verilmiştir. İlerleyen zamanlarda limon suyunun CaOx kristalleri üzerine etkisinin olduğu gözlemlenmiştir fakat kombinasyonun daha aktif olduğu düşünülmektedir. Ürik asit değerleri başlangıç değerlerine göre önemli miktarda düştüğü gözlemlenmiş olup ilerleyen zamanda tedavi grubu 2 nin ürik asit değerinin tedavi grubu 1 den daha fazla arttığı ve kontrol grubuna daha yakın olduğu bulunmuştur. Mg değerlerinin çalışmanın ilk haftası önemli ölçüde düştüğü gözlemlenmiş olup ilerleyen zamanda kontrol grubunun Mg değerlerinin çok hızlı yükseldiği, tedavi grubu 1'in değerlerinin çok değişmediği fakat tedavi grubu 2'nin Mg değerlerinin önemli ölçüde arttığı ve kontrol grubuna daha yakın olduğu tespit edilmiştir. Kreatin değerleri zaman içindeki değişimleri incelendiğinde, tedavi grubu 2 ve kontrol grubu için zamana göre farklılık gösterdiği bulunmuştur. Tedavi grubu 2'nin kreatin değerinin kontrol grubuna daha yakın olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın son haftasına bakıldığında kontrol grubuna tedavi grubu 2 deki bulguların daha yakın olduğu gözlemlenmiştir.

Böbrek taşının oluşumu kanda bulunan serum değerlerinde de bazı değişikliklere sebep olmaktadır. Gambaro'nun çalışmasına göre serumda bulunan kalsiyum, magnezyum, kreatinin ve ürik asitin yükselmesinin taş oluşum riskini önemli oranda artırdığını ve klinik bir olgu olarak değerlendirildiğini belirtmiştir (Gambaro, 2016). Araştırmamızda serum kalsiyum, üre, magnezyum ve kreatinin değerleri çalışılmıştır. Sıçanların üre ve kalsiyum değerleri üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermez iken magnezyum değerleri ise 7. gün ölçümlerinin 14., 21., ve 28. gün ölçümlerinden daha düşük olduğu saptanmış, kreatin değerlerinin ise kontrol grubunun değerinin tedavi grubu 2'den daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Böbrek ağırlık, uzunluk, kalınlık, genişlik değerlerinin ortalamalarına bakıldığında tedavi grubu 2'nin kontrol grubuna daha yakın olduğu gözlemlenmiştir.

Böbrek taşından dolayı oluşan doku hasarını incelemek için HE boyama tekniği kullanılmıştır. Karaciğerler incelendiğinde kontrol gruplarında normal görünüm saptanırken, tedavi grubu 1 grubundaki sıçanların karaciğerlerinde

dejeneratif değişiklikler ve tek hücre nekrozları dikkati çekmiş olup tedavi grubu 2 grubunda normale yakın bir görünüm saptanmıştır. Bu değerlendirmenin sonucunda kombinasyonun histolojik yapının bozulmasını önleyebildiği düşünülmektedir. Gruplara göre böbreklerde osteokalsin bulguları incelendiğinde kontrol grubunda negatif olan ekspresyonların tedavi grubu 1 grubunda arttığı, tedavi grubu 2 grubunda ise tedavi grubu 1 grubuna göre azaldığı tespit edilmiştir. Ekspresyonların özellikle tubul epitellerinde daha belirgin olduğu bulunmuştur. Tedavi grubu 2 nin kontrol grubuna yakın olması bize kombinasyonun CaOx kristalleri üzerine etkinliğini göstermiştir.



6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgulara bakılarak kontrol grubuna tedavi grubu 2'nin değerlerinin yakınlığı dikkat çekmekte olup eşkina balığı taşı ve limon suyu kombinasyonunun böbrekte kristal birikimini azalttığı için tedavi edici yönde etkisi olduğu tespit edilmiştir. Bu alanda mevcut verilerin desteklenmesi ve farklı deneysel modellemeler ile böbrek taşı üzerine etkisinin araştırılmasının literatüre önemli katkılar sağlayacağını düşünmekteyiz.



KAYNAKLAR

- Acar O, Kalfa OM, Yalçinkaya Ö, Türker AR (2010).** Calcium, magnesium, iron, zinc, cadmium, lead, copper and chromium determinations in brown meagre (*sciaena umbra*) bone stone by flame and electrothermal atomic absorption spectrometry. *Gazi Univ. J. Sci.*, **23(1)**, 41-48.
- Adha AC, Prasetyo BF, Madyastuti R (2010).** Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap aktivitas diuretik tikus putih jantan *Sprague Dawley*. [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Hewan. Institut Pertanian Bogor.
- Adibelli Z, Dilek M, Akpolat T (2009).** Lemon juice as an alternative therapy in hypertension in Turkey. *Int. J. Cardiol.*, **135(2)**, 58-59.
- Afkari R, Feizabadi MM, Ansari-Moghadam A, Safari T, Bokaeian M (2019).** Simultaneous use of oxalate-degrading bacteria and herbal extract to reduce the urinary oxalate in a rat model: A new strategy. *Int Braz J Urol.*, **45**, 1249-1259.
- Akıncı M, Esen T, Tellaloglu S (1991).** Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiologic study. *Eur Urol.*, **20**, 200-203.
- Aksoy A, Güvensan A, Akçiçek E, Öztürk M (2004).** *Etnoecology of Viburnum opulus L. International Symposium on Medicinal Plants. Linkages Beyond National Boundaries.* 7-9 September Islamabad/Pakistan, s:65-70.
- Alpınar K, Saçlı S (1997).** *Türkiye'deki Etnobotanik Çalışmalar Hakkında Bir Bibliyografya.* XI. BİHAT Bildiriler Kitabı, Ankara, s:157-167.
- Altaş H (2007).** *Seçilmiş böbrek taşı hastalarına uygulanan tüplü ve tüpsüz perkütan nefrolitotomi olgularının hematolojik biyokimyasal parametreler ve postoperatif ağrı skorları yönünden değerlendirilmesi.* Tipta Uzmanlık Tezi, Üroloji Anabilim Dalı, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya.
- Altinkurt O (1981).** *Farmakoloji (I)*, Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi.
- Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N (2007).** *Temel Üroloji.* 3. Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, ss: 1040-1046.
- Arıkan B (2008).** *Üroloji Cep Kitabı.* İstanbul: Güneş Yayınevi, ss:241-245.
- Arıncı K, Elhan A (2006).** *Anatomi.* Cilt 1, 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, ss: 311-315.
- Asil E (1974).** *Osmanlı Saray Eczacılığı ve Osmanlılar Devrinde Kullanılan Drogaların Farmakoloji ve Farmakognozi Yönünden İfade Ettiği Değerler.* Doktora Tezi, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi. Ankara.
- Azaryan E, Malekaneh M, Nejad MS, Haghighi F (2017).** Therapeutic effects of aqueous extracts of *Cerasus avium* stem on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Urol. J.*, **14(4)**, 4024-4029.

Bashir S, Gilani AH, Siddiqui AA, Pervez S, Khan SR., Sarfaraz NJ, Shah AJ (2010). Berberis vulgaris root bark extract prevents hyperoxaluria induced urolithiasis in rats. *Phytother. Res.*, **24(8)**, 1250-1255.

Başer HC (1998). Tıbbi ve aromatik bitkilerin endüstriyel kullanımı. *TAB Bülteni*. **13(14)**, 19-43.

Bawari S, Sah AN, Tewari D (2019). Anticalcifying effect of Daucus carota in experimental urolithiasis in Wistar rats. *J Ayurveda Integr Med.*, 308-315.

Baytop T (1963). *Türkiye'nin Tıbbi ve Zehirli Bitkileri*. İstanbul: İsmail Akgün Matbaası,

Baytop T (1966). *Farmakognoziye Giriş*. İstanbul: İsmail Akgün Matbaası.

Baytop T (1999). *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Bedir S, Kilciler M, Özgök Y, Dayanç M (2011). Vücut dışından şok dalgaları ile taş kırma. *Turk Urol Sem.*, **2**, 55-60

Bensalah K, Pearle M, Lotan Y(2008). Cost-effectiveness of medical expulsive therapy using alpha-blockers for the treatment of distal ureteral stones. *Eur Urol.*, **53**, 411-8.

Bezanger Beauquesne L, Pinkas M, Torck M (1975). *Les Plantes Dans la Therapeutique Moderne*. İn: Maloine SA.(Eds), 27, rue de l'Ecole de Medicine. 75006 Paris.

Bikem S. (2013). *İnsan anatomisine ve fizyolojisine giriş*. 3. Baskı, İstanbul: Bedray Basın Yayın, ss: 303-316.

Bouanani S, Henchiri C, Migianu-Griffoni E, Aouf N, Lecouvey M(2010). Pharmacological and toxicological effects of Paronychia argentea in experimental calcium oxalate nephrolithiasis in rats. *J Ethnopharmacol.*, **129**, 38-45.

Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, PAK CY (1988). Relationship of animal protein rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.*, **66(1)**, 140-146.

Brown CM, Ackermann DK, Purich DL (1994). EQUIL93: a tool for experimental and clinical urolithiasis. *Urol Res.*, **22**, 119-126.

Büyüköztürk K (2007). *İç Hastalıkları*. 1-2 Cilt, Ankara: Nobel tıp kitabevleri.

Changizi Ashtiyani S, Najafi H, Jalavand S, Hosseinei F (2013). Protective effects of Rosa canina L. fruit extracts on renal disturbances induced by reperfusion injury in rats. *Iran J Kidney Dis.*, **7(4)**, 290-8.

Chao L (2015). *Sciaena umbra*. The IUCN Red List of Threatened Species 2015: e.T198707A83232286. Downloaded on 19 March 2019.

Crowley AR, Byrne JC, Vaughan ED Jr, Marion DN (1990). The effect of acute obstruction on ureteral function. *J Urol.*, **143**, 596-9.

Curham GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ (1998). Beverage use and risk forkidney stones in women. *Ann Intern Med.*, **128**, 534-540.

Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Stampfer MJ (1993). A prospective study of dietary calcium and other nutrients and syntomatic kidney stones. *N Engl Med.*, **328**, 833-838.

Çam M (2005). *Kayseri Bölgesi'nde Tüketilen Gilaburu (Viburnum opulus) Meyve Suyunun Organik asit ve Fenolik Bileşiklerinin Yüksek Basınç Sıvı Kromatografisi(HPLC) ile Belirlenmesi.* Yüksek Lisans Tezi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Ege Üniversitesi.

Çatar Ö(2010). *Böbrek Taşı Oluşumunu Etkileyen Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması.* Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Haliç Üniversitesi. İstanbul.

Dalçık H, Yıldırım M (2008). *Klinik yönleriyle insan embriyolojisi.* 8. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, ss: 245-247.

Danpure CJ (2000). Genetic disorders and urolithiasis. *Urol Clin North Am.*, **27(2)**, 287-299.

Delakas D, Karyotis I,Daskapoulos G, Lianos E, Mavromanolakis E (2003). Independent predictors of failure of shockwave lithotripsy for ureteral Stones emplying a second generation lithotripter. *J Endourol.*, **17**, 201-205.

Demirhan A (1975). *Mısır Çarşısı Drogları (Doktora Tezi),* İstanbul: Sermet Matbaası.

Dere F (2012). *Anatomi Atlası ve Ders Kitabı.* Adana: Nobel Kitabevi, ss: 945.

Dinnimath BM, Jalalpure SS, Patil UK (2017). Antiuro lithiatic activity of natural constituents isolated from Aerva lanata. *J. Ayurveda Integr. Med.*, **8(4)**, 226-232.

Dissayabutra T, Kalpongkul N, Chindaphan K, Srisa-Art M, Ungjaroenwathana W, Kaewwongse M,Tosukhowong P (2019). Urinary sulfated glycosaminoglycan insufficiency and chondroitin sulfate supplement in urolithiasis. *PloS one.*, **14(3)**, e0213180.

Duffin CJ (2007). Fish otoliths and folklore: a survey. *Folklore*, **118(1)**, 78-90.

Emamiyan MZ, Vaezi G, Tehranipour M, Shahrohkabadi K, Shiravi A (2018). Preventive effects of the aqueous extract of Cichorium intybus L. flower on ethylene glycol-induced renal calculi in rats. *Avicenna J. Phytomedicine.*, **8(2)**, 170.

Emeil A, Tanagho Jak W, Mc Aninch (2009). *Urinary stone disease. Smith's General Urology*, Seventeenth Edition, pp: 246-277.

Ergin O, Tümer S, YILDIZ S (2017). Chemical analysis of brown meager (Sciaena umbra) cephalides and traditional medicinal usage in urolithiasis. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, **24(1)**, 1-7.

Ergün O, Gönen M (2014). Üriner Sistem Taş Hastalığında Medikal Ekspulsif Tedavi: Kime, Nasıl, Ne Kadar? *Endourol. Bül.*, 7, 74-76.

Erkoçak A(1982). *Özel Histoloji*. 2. Baskı, İzmir: Rekfo Yayınevi, ss: 129.

Fan J, Glass MA, Chandhoke PS (1999). Impact of ammonium chloride administration on a rat ethylene glycol urolithiasis model. *Scanning Microsc.*, 13(2-3), 299-306.

Gambaro G, Croppi E, Coe F, Lingeman J, Moe O, Worcester E, Buchholz N, Bushinsky D, Curhan GC, Ferraro PM, Fuster D, Goldfarb DS, Heilberg IP, Hess B, Lieske J, Marangella M, Milliner D, Preminger GM, Reis Santos JM, Sakhaee K, Sarica K, Siener R, Strazzullo P, Williams JC (2016). Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. *J Nephrol.*, 29(6),715-734.

Gironés-Vilaplana A, Mena P, García-Viguera C, Moreno DA (2012). A novel beverage rich in antioxidant phenolics: Maqui berry (*Aristotelia chilensis*) and lemon juice. *Lwt.*, 47(2), 279-286.

Gironés-Vilaplana A, Valentão P, Moreno DA, Ferreres F, García-Viguera C, Andrade PB (2012). New beverages of lemon juice enriched with the exotic berries maqui, açai, and blackthorn: Bioactive components and in vitro biological properties. *J. Agric. Food Chem.*, 60(26), 6571-6580.

Gövsä Gökmen F (2003). *Sistematik Anatomi*. İzmir: Güven Kitabevi, ss:531.

Grases F, Costa-Bauza A, Prieto RM (2006). Renal lithiasis and nutrition. *Nutr. J.*, 5, 1-7.

Guyton AC, Hall JE (2000). *Urine Formation by the Kidneys: I. Glomerular Filtration, Renal Blood Flow, and Their Control: Textbook of Medical Physiology*. 10. Baskı, Philadelphia: WB Saunders Company, pp: 315-330.

Harmelin JG (1991). Statut du Corb (*Sciaena umbra*) en Méditerranée. In: **Boudouresque C.F., Avon M., Gravez V.** (eds), *Les espèces marines à protéger en Méditerranée*. GIS Posidonie publications, France, pp. 219-227.

Hesse A, Tiselius HG, Jahnen A(2002). *Urinary stones: diagnosis, treatment and prevention of recurrence*. Second edition, Switzerland: Karger.

<http://www.gunes.com/saglik/saglik-deposu-misir-puskulu-958321/> (Erişim Tarihi: 06/05/2021)

<https://pixabay.com/tr/images/search/tatl%C4%B1%20kiraz/> (Erişim Tarihi: 06/05/2021)

<https://pixabay.com/tr/photos/avokado-meyve-g%C4%B1da-taze-organik-356122/> (Erişim tarihi:06/04/2021)

<https://pixabay.com/tr/photos/ku%C5%9Fburnu-do%C4%9Fa-bitki-%C3%A7i%C3%A7ek-sonbahar-4428226/> (Erişim Tarihi: 06/04/2021)

<https://www.merakedene.com/eskina-baligi-ve-eskina-tasi.html>.
Tarihi:06/04/2021)

(Erişim

Huang HS, Chen CF, Chien CT, Chen J (2000). Possible biphasic changes of free radicals in ethylene glycol-induced nephrolithiasis in rats. *BJU international.*, **85(9)**, 1143-1149.

İlhan M, Ergene B, Süntar İ, Özbilgin S, Saltan Çitoğlu G, Demirel MA, Keleş H, Altun L, Küpeli Akkol E (2014). Preclinical Evaluation of Antiuro lithiatic Activity of *Viburnum opulus L.* on Sodium Oxalate- Induced Urolithiasis Rat Model. *Evid-Based Compl Alt.*, doi:10.1155/2014/578103.

Junqueria LC, Carnerio J, Kelley R(1998). *Basic Histology(Temel Histoloji)*. Çev: Aytekin Y, 8. Baskı, Ankara: Barış Kitapevi, ss: 359–375.

Karamanoğlu K (1973). *Farmasötik Botanik Ders Kitabı*. Ankara: A.Ü. Ecz. Fak. Yayınları, Sayı: 24.

Kawaii S, Tomono Y, Katase E, Ogawa K, Yano M, Koizumi M, Furukawa H. (2000). Quantitative study of flavonoids in leaves of Citrus plants. *J. Agric. Food Chem. J Agr Food Chem.*, **48(9)**, 3865-3871.

Kazancı G(2004). *Genel Üroloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, ss: 277-279.

Keskin C (2007). Temporal variation of fish assemblages in different shallow-water habitats in Erdek Bay, Marmara Sea, Turkey. *Black Medit Journal.*, **13(3)**, 215-234.

Khan SR (1991). Pathogenesis of oxalate urolithiasis: lessons from experimental studies with rats. *Am. J. Kidney Dis.*, **17(4)**, 398-401.

Khan SR (1997). Animal models of kidney stone formation: an analysis. *World J Urol.*, **15(4)**, 236-243.

Khan SR (2010). Nephrocalcinosis in animal models with and without stones. *Urol. Res.*, **38(6)**, 429-438.

Khan SR, Hackett RL (1987). Urolithigenesis of mixed foreign body stones. *J Urol.*, **138(5)**,1321-1328.

Kim SC, Burns EK, Lingeman JE, Paterson RF, McAteer JA, Williams JC (2007). Cystine calculi: correlation of CTvisible structure, CT number, and stone morphology with fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urol Res.*, **35**, 319-324

Kishore DV, Moosavi F, Varma RK (2013). Effect of ethanolic extract of *Portulaca oleracea linn.* on ethylene glycol and ammonium chloride induced urolithiasis. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **5(2)**, 134-140.

Konak A, Aktar O (2009). Medikal antropoloji çerçevesinde Tunceli/Ovacık'ta geleneksel sağaltma yöntemleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Sosyal Bilimler Dergisi*, **33(2)**, 156-187.

Kumar MS, Selvam R (2003). Supplementation of vitamin E and selenium prevents hyperoxaluria in experimental urolithic rats. *J. Nutr. Biochem.*, **14(6)**, 306-313.

Leman JJ, Pleuss JA, Gray RW, Hoffman RG (1991). Potassium administration reduces and potassium deprivation increases urinary calcium excretion in healthy adults. *Kidney Int.*, **39**, 973-983.

Madyastuti R, Wientarsih I, Widodo S, Harlina E (2015). Infusum Daun Alpukat Sebagai Inhibitor Kristalisasi Kalsium Oksalat pada Ginjal. *J Veteriner.*, **16 (4)**, 525-32. DOI: [10.19087/jveteriner.2015.16.4.525](https://doi.org/10.19087/jveteriner.2015.16.4.525)

Mardani P, Moshtaghian J, Mahzooni P, Moradi M (2011). The Effects of Ethylene Glycol on Factors Influencing Urolithiasis in Rat. *IJNES.*, **5(2)**.

Matlaga BR, Assimos DG (2002). Changing indication of open Stone surgery. *Urology*, **59**, 490-494.

Menom M, Parulkar BG, Drach GW (2005). *Urinary lithiasis: Etiology, Diagnosis and Medical Management Campbell's Urology*. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan JED, Wein AJ.(eds), Eighth edition. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company, pp: 3229-3289.

Minato KI, Miyake Y, Fukumoto S, Yamamoto K, Kato Y, Shimomura Y, Osawa T (2003). Lemon flavonoid, eriocitrin, suppresses exercise-induced oxidative damage in rat liver. *Life Sci.*, **72(14)**, 1609-1616.

Miyake Y, Yamamoto K, Tsujihara N, Osawa T (1998). Protective effects of lemon flavonoids on oxidative stress in diabetic rats. *Lipids*, **33(7)**, 689-695.

Moore K (1992). *Anatomy*. Third Edition, Philadelphia: William&Wilkins Company, ss: 213.

Müslümanoğlu AY, Esen T, Tefekli A (2007). *Üriner sistem taş hastalığı*. 1. Baskı, İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, ss: 9-18.

Narter F, Sarıca K (2013). Üriner Sistem Taş Hastalığının Biyomoleküler Mekanizması. *Endo.*, **10**, 1-5.

Nguyen QV, Kalin A, Drouve U, Casez JP, Jaeger P (2001). Sensitivity to meat protein intake and hyperoxaluria in idiopathic calcium stone formers. *Kidney Int.*, **59(6)**, 2273-2281.

Noyan A (2011). *Yaşamda ve hekimlikte fizyoloji*. 19.baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, ss: 591-606.

Osther PJ. Citrate and kidney stones. *Ugeskrift for Laeger* 1993;155:3835.

Ozan H (2004). *Anatomi*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi.

Ömerli A (2016). *Sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan böbrek taşı üzerine gılâburu (Viburnum opulus) suyunun etkisi*. Doktora Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, 3-21.

Özden M (2012). Anatomi ve Fizyoloji ders Kitabı. Ayrıntı Basımevi, Ankara, s:373-392.

Parry ES, Lister IS (1975). Sunlight and Hypercalcuria. *Lancet*, **1**, 1063-1065.

Perrot E, Paris R (1971). Les plantes Medicinales (2), Presses Unıversitaires de France.

Resnick MI, Munday D, Boyce WH (1982). Magnesium excretion and calcium oxalate urolithiasis. *Urology*, **20(4)**, 385-389.

Robertson WG, Heyburn PJ, Peacock M, Hanes FA, Swaminathan R (1979). The effect of high animal protein intake on the risk of calcium stone formation in the urinary tract. *Cli Sci.*, **57**, 285-288.

Sadler TW (1996). *Langman's Medical Embriology*. 7. Baskı, Phyledelphia: Williams&Wilkins Company, ss: 246-254.

Sadler TW (2005). *Langman's Medical Embriology(Langman's Medikal Embriyoloji)*. Çev: Basaklar AC, 9. Baskı, İstanbul: Palme Yayınları.

Said HM (1973). *Al- Biruni's Book on Pharmacy and Materia Medica*. Pakistan-Karachi: Hamdard National Foundation.

Saremi J, Jahromi HK, Pourahmadi M (2018). Effect of Polygonum aviculare L. on nephrolithiasis induced by ethylene glycol and ammonium chloride in rats. *Urol. J.*, **15(3)**, 79-82.

Sarıca K (2007). *Üriner sistem taş hastalığında epidemiyoloji*. İçinde: Müslümanoğlu AY, Esen T, Tefekli A.(Ed.), *Üriner Sistem Taş Hastalığı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, s:9-18.

Sarıca K, Eryıldırım B, Yencilek F, Kuyumcuoglu U (2009). Role of overweight status on stone-forming risk factors in children: a prospective study. *Urology*, **73(5)**, 1003-1007.

Sarıca K, Koyuncu H (2009). Üriner sistem taş hastalığında medikal tedavi. *Türkiye Klinikleri Taş Özel Sayısı*, **2(3)**, 54-59.

Sıcak Y, Çolak ÖF, İlhan V, Sevindik E, Alkan N (2013). Köyceğiz yöresinde halk arasında yaygın olarak kullanılan bazı tıbbi ve aromatik bitkiler. *Doğa Bilim. Derg.*, **4(2)**, 70-77.

Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A (2004). The role of overweight and obesity in calcium oxalate Stone formation. *Obes. Res.*, **12**, 106-113.

Soucle M, Coates R, McClellan W, Austin, H, Thun M (2008). Relation between geographic variability in kidney stones prevalence and risk factors for stones. *Am. J. Epidemiol.*, **143(5)**, 487-495.

Sucu İ (1978). *Ege Bölgesi Halk İlaçları ve Bu İlaçlardaki Drogların Farmakognozik İncelenmesi*, Doktora Tezi, Ankara.

Tayefi-Nasrabadi H, Sadigh-Eteghad S, Aghdam Z (2012). The effects of the hydroalcohol extract of *Rosa canina* L. fruit on experimentally nephrolithiasic Wistar rats. *Phytother Res.*, **26(1)**, 78-85.

Taylor EN, Stamfer MJ, Curhan GC (2005). Obesity, Weight gain, and risk of kidney stones. *JAMA.*, **293(4)**, 455-462.

Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC(2004). Dietary factors and the risk of incident kidney stone in men: New insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol.*, **15**, 3225-3232.

Tefekli A, Tok A, Altunrende FM, Berberoğlu Y, Müslümanoğlu AY (2005). Üriner sistem taş hastalarında yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları. *Turk J Urol.*, **31(1)**, 113-118.

Thamilselvan S, Menon M (2005). Vitamin E therapy prevents hyperoxaluria-induced calcium oxalate crystal deposition in the kidney by improving renal tissue antioxidant status. *BJU International*, **96(1)**, 117-126.

Tokat F (2014). Taş ve Cevherlerin Türkçe Tıp Yazmalarında Tedavi Amacıyla Kullanılma Şekilleri. *ZFWT.*, **6(2)**, 177-187.

Touhami M, Laroubi A, Elhabazi K, Loubna F, Zrara I, Eljahiri Y, Chait A (2007). Lemon juice has protective activity in a rat urolithiasis model. *BMC urology*, **7(1)**, 1-10.

Vural F (2012). Anatomi Atlası. Birol Basın Yayın Dağ. Ve Tic. Ltd. Şti., İstanbul, s:88-89.

Wabner CL, Pak CYC (1993). Effect of orange juice consupction on urinary stone risk factors. *J Urol.*, **149(6)**, 1405-1408.

Wang N, Zhang D, Zhang YT, Xu W, Wang YS, Zhong PP, Xiu YF (2019). Endothelium corneum gigeriae galli extract inhibits calcium oxalate formation and exerts anti-urolithic effects. *J. Ethnopharmacol.*, **231**, 80-89.

Wientarsih I, Madyastuti R, Prasetyo BF, Anggara AHS (2012). Short communication: anti lithiasis activity of Avocado (*Persea americana* Mill) leafs extract in white male rats. *Hayati J Biosci.*, **19(1)**, 49-52. doi: 10.4308/hjb.19.1.49

Yadav RD, Jain SK, Alok S, Mahor A, Bharti JP, Jaiswal M (2011). Herbal plants used in the treatment of urolithiasis: a review. *IJPSR.*, **2(6)**, 1412-1420.

Yang A, Guo H, Fu M, Liu M (2019). Inhibitive Effects of Huashi Pill on Formation of Renal Stones by Modulating Urine Biochemical Indexes and Osteopontin in Renal Stone Rat Models. *Med Sci Mon Int Med J Exp Clin Res.*, **25**, 8335.

Yarnell E (2012). Botanical medicines used for kidney disease in the United States. *Iran J Kidney Dis.*, **6(6)**.

Yıldırım, M (2018). Sağlık Bilimlerinde Anatomi Atlası, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s:62-63.

Yu J, Wang L, Walzem RL, Miller EG, Pike LM, Patil BS (2005). Antioxidant activity of citrus limonoids, flavonoids, and coumarins. *J. Agric. Food Chem.*, **53(6)**, 2009-2014.

Yürüker A (1993). *Viburnum orientale Pallas üzerinde fitokimyasal çalışmalar.* Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Ziylan YZ (2001). *Control systems, digestive and excretory physiology (Kontrol sistemleri, sindirim ve boşaltım fizyolojisi).* Çev: Aytekin Y, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, s:409-442.

