

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL RAT MODELİNDE ESWL SONRASI OLUŞAN
BÖBREK DOKU HASARINDA ORAL SİROLİMUS
TEDAVİSİNİN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHMET N. MERCİMEK

Samsun/ 2011

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL RAT MODELİNDE ESWL SONRASI OLUŞAN
BÖBREK DOKU HASARINDA ORAL SİROLİMUS
TEDAVİSİNİN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHMET N. MERCİMEK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ŞABAN SARIKAYA

Samsun/ 2011

TEŞEKKÜR VE DESTEKLEYEN KURULUŞ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesini kazanmama sebep olan ve kazandıktan sonra da yetiştirerek hekim olmamı sağlayan tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlığım sırasında benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve her konuda bana yol gösteren bölüm başkanımız ve tez hocam sayın Prof. Dr. Şaban SARIKAYA' ya,

Gerek mesleki gerekse de sosyal anlamda yardım ve desteklerini benimle içtenlikle paylaşan sayın Doç. Dr. Y. Kamil YAKUPOĞLU' na ve sayın Yrd. Doç. Dr. Ender ÖZDEN' e

Bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan değerli hocalarım sayın Prof. Dr. A.Faik YILMAZ 'a, sayın Prof. Dr. Recep BÜYÜKALPELLİ' ye, sayın Prof. Dr. Ramazan AŞÇI' ya ve sayın Yrd. Doç. Dr. Yakup BOSTANCI' ya,

Tez hazırlama süresinde bana yardımcı olan patoloji anabilim dalı öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Bilge Can MEYDAN 'a,

Bütün asistan ve çalışma arkadaşlarıma,

Beni her konu da destekleyen ve varlıkları en büyük yaşama sevincim olan anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunuyorum.

Bu tez Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa Numarası</u>
Teşekkür ve Destekleyen Kuruluş	I
İçindekiler	II
Tablo listesi	III
Şekil listesi	IV
Kısaltmalar	V-VI
Özet ve Anahtar Sözcükler	VII-VIII
Abstract and Keywords	IX-X
Giriş ve Amaç	1- 2
Genel Bilgiler	3-39
Gereç ve Yöntem	40-43
Bulgular	44-47
Tartışma	48-58
Sonuç ve Öneriler	59
Kaynaklar	60-69

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo I: Kimyasal bileşenlerine göre bazı taş türleri ve özellikleri.	17
Tablo II: Büyük çapı ≤ 20 mm olan böbrek taşlarının aktif tedavisi için öneriler.	29
Tablo III: Büyük çapı > 20 mm olan böbrek taşlarının aktif tedavisi için öneriler.	29
Tablo IV: Deney grupları ve rat sayıları.	40
Tablo V: Histopatolojik bulguların yaygınlığını yüzde alan şeklinde ifade eden skorlama tablosu.	43

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1-2:	Böbreklerin retroperitondaki lokalizasyonları.	3
Şekil 3A:	Böbreğin ön komşulukları.	4
Şekil 3B:	Böbreğin arka komşulukları.	4
Şekil 4:	Böbreği besleyen arterler.	6
Şekil 5:	Toplayıcı sistem yapısı.	8
Şekil 6:	Litotriptör fokusundaki (F2) tipik basınç artışı.	21
Şekil 7:	Elektrohidrolik sistem.	23
Şekil 8:	Elektromanyetik şok dalga jenaratörünün şematik görünüşü	24
Şekil 9:	Piezoelektrik şok dalga jenaratörünün şematik görünümü	25
Şekil 10:	Tahta bloklara ratların tespiti.	41
Şekil 11:	ESWL masası düzeni.	41
Şekil 12:	İV. kontrast madde sonrası üst üriner sistemin floroskopi görüntüsü.	41
Şekil 13:	Ratlara ESWL uygulanması.	42
Şekil 14:	Gruplar arasındaki histopatolojik değerlendirme skorunun karşılaştırılması.	44
Şekil 15 :	Geç dönem ESWL grubu; belirgin konjesyon (x200, HE)	45
Şekil 16 :	Geç dönem ESWL+SRL grubu; konjesyonda belirgin azalma (x200, HE)	45
Şekil 17:	ESWL erken ve geç dönem gruplarının vücut ağırlıklarının karşılaştırılması.	46
Şekil 18:	ESWL+SRL erken ve geç dönem gruplarının vücut ağırlıklarının karşılaştırılması.	47

KISALTMALAR

A	:	Arter
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
c-Abl	:	Abelson nonreseptör tirozin kinaz
CCR1	:	Kemokin reseptör tip 1
CTGF	:	Bağ dokusu büyüme faktörü
DM	:	Diabetes mellitus
E	:	Erkek
EAU	:	Avrupa Üroloji Derneği
ECM	:	Ekstrasellüler matriks
EMT	:	Epithelial to mesenchymal transition
ESWL	:	Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy
FDA	:	Food and Drug Administration
FRV	:	Fonksiyonel renal volüm
GFR	:	Glomerüler filtrasyon hızı
HM	:	Human model
HT	:	Hipertansiyon
IL	:	İnterlökin
I/R	:	İskemi/reperfüzyon
K	:	Kadın
KD	:	Kanıt düzeyi
Ksp	:	Termodinamik solubility product
Kw	:	kilowatt
kV	:	kilovolt
M.	:	Musculus
MCP-1	:	monosit kemoatraktan protein-1

MEK	:	Mitojen aktive protein-erk kinaz
mj	:	milijoule
ml	:	mililitre
Mpa	:	Megapascal (Newton/milimetrekare)
MPL	:	Çok amaçlı lithotriptör
mTOR:		Mammalian ‘target of rapamycin’
MÖ	:	Milattan önce
N	:	Nervus
ÖD	:	Öneri derecesi
P	:	Basınç
PAH	:	Para-aminohippurat
PAK2:		P21-aktive edici kinaz-2
pH	:	$-\log (H^+)$
PNL	:	Perkütan Nefrolitotomi
RPF	:	Renal plazma akımı
RT-PCR:		Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
SOR	:	Serbest oksijen radikalleri
SPECT:		Single photon emission computed tomography
SRL	:	Sirolimus
SW	:	Şok dalgası
t	:	Zaman
TGF-β:		Transforme edici büyüme faktörü-beta
Tw	:	Atım genişliği
UPB	:	Üreteropelvik bileşke
URS	:	Üreterorenoskopi
V	:	Ven

ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER

ESWL, vücut dışındaki bir kaynaktan elde edilen ses dalgalarının şok dalgaları haline getirilip taşa yönlendirmek suretiyle taşın parçalanmasını hedefleyen tedavi şeklidir. İki cm den küçük bir çok üst üriner sistem taşlarının tedavisinde yüksek başarı oranı, minimal invaziv olması, uzun dönem etkililiği nedeni ile önerilen ilk tedavi seçeneğidir. ESWL hastaların tamamında olmasa da büyük kısmında üriner sistem taşlarının kırılması için kullanılan şok dalga sayısına bağlı olarak akut renal yaralanma izlenebilir. Bu hasar öncelikle doku içerisinde kanamaya neden olan vasküler yaralanmadır. Bazı olgularda renal yaralanma daha ciddi boyutta olup subkapsüler kanama, akut renal yetmezlik ve böbrek kaybına kadar ilerleyebilir. ESWL'nin neden olduğu vasküler hasarın uzun dönem sonuçlarını belirten çok az klinik ve deneysel çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda oluşan parankimal kanamayı inflamasyonun takip ettiği ve sonuçta hasarlı böbrek dokusunun skar formasyonu ile iyileştiği belirtilmiştir.

Bir mTOR inhibitörü olan sirolimus organ transplant reddine karşı, kardiolojide uygulanan stentlerin açık tutulmasında, kornea yanıkları tedavisinde tedavi amacıyla kullanılmış, pek çoğunda da olumlu sonuçlar alınmıştır. İmmüsupresif, antifibroblastik, antiproliferatif ve neovaskülarizasyonu önleyici etkileri olduğu bildirilmiştir. Bu deneysel çalışma ESWL sonrası oluşan böbrek doku hasarında oral sirolimus tedavisinin etkinliğini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Çalışmada 24 adet rat kullanılmıştır. Ratlar ESWL grubu (Grup 1), ESWL + SRL grubu (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Grup 1 ve Grup 2; erken dönem ve geç dönem olmak üzere 2 alt gruba ayrılmıştır. Çalışma öncesi ratların vücut ağırlıkları tartılmıştır. Genel anestezi altında ratların kuyruk venine yerleştirilen iv. kateterden kontrast madde verilerek floroskopi altında toplayıcı sistemin görüntülenmesi sağlanmıştır. F2 odağı sol böbrek orta pole gelecek şekilde odaklama yapılmıştır. Grup 1 ve grup 2 deki ratların sol böbreklerine 15 kV şiddetinde, 60 SW/dakika toplam 1000 şok dalgası uygulanmıştır. Grup 2 deki ratlara ESWL sonrası 0.8mg/kg/gün dozunda gastrik gavaj yöntemi ile sirolimus verilmiştir. Erken dönem alt gruplarındaki ratlara ESWL sonrası 15. günde, geç dönem alt gruplarındaki ratlara ise ESWL sonrası 2. ayda sol nefrektomi yapılmıştır. Nefrektomi yapılmadan önce ratların vücut ağırlıkları tartılmıştır. ESWL sonrası böbrek dokusunda meydana gelen hasarın

erken döneminde ve geç döneminde, sirolimus tedavisinin etkileri hematoksilin&eozen (HE) ve periodic acid-schiff (PAS) yöntemiyle histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

Histopatolojik değerlendirmede tübüler hasar (tübüler dilatasyon, intratübüler kanama), interstisyel inflamasyon, interstisyel kanama ve glomerüler ve vasküler konjesyon x200 büyütme ile tüm renal korteksde incelendi. Kronik hasar için bu bulgulara ilaveten tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis varlığı da değerlendirildi. Li X. ve ark. çalışmasından modifiye edilerek hasar bulgularının yaygınlığı semikantitatif olarak yüzde alan ifadesiyle 0-4 skalasında skorlandı.

Histopatolojik değerlendirmede subkapsüler veya parankimal kanama hiç bir denekte yoktu. Hem erken hem geç dönem gruplarda belirgin tübüler hasar, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis saptanmadı. Erken dönem grupların histopatolojik değerlendirme skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.332$). Geç dönem grupların histopatolojik değerlendirme skorları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p=0.004$). Geç dönem ESWL + SRL grubunda belirgin olarak doku konjesyonunun azaldığı tespit edilmiştir.

Ratların çalışma öncesi ve çalışma sonrası vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında sirolimus verilenlerde hem erken hem de geç dönem gruplarda vücut ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir ($p=0.001$, $p=0.006$).

Bu deneysel çalışmada histopatolojik olarak ESWL sonrası oluşan böbrek doku hasarında uzun dönemde sirolimus tedavisinin doku koruyucu etkisi olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Böbrek, ESWL, Sirolimus, Histopatolojik değişiklikler, Ürolitiazis

ABSTRACT AND KEYWORDS

Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) is the treatment modality which uses shock waves obtained from an external source that are directed to the intracorporeal stone to break it into little pieces. Due to its high success rates on treating upper urinary system stones smaller than 2 centimeters with long term durability and the minimal invasive features makes it as an appealing treatment choice in the first line. Acute renal injury can be seen in most of the patients depending on the number of the shock waves applied. This injury is a vascular damage that causes hemorrhage in the tissues. In some cases the renal injury may be critical which may lead to subcapsular hemorrhage, acute renal insufficiency and even loss of the kidney. There are limited data obtained by clinical and experimental studies that specifies the long term consequences of vascular damage caused by ESWL. In these studies it is observed that parenchymal hemorrhage is followed by inflammation which is finally healed by scar formation.

Sirolimus is an mTOR inhibitor which has been successfully used in preventing rejection in solid organ transplantation, in drug eluting arterial stents and corneal burns. It has immunosuppressive, antiproliferative, antifibroblastic, and antiangiogenic features. We aimed to search the effectiveness of oral sirolimus treatment in an experimental rat model on preventing kidney tissue damage that occurs after ESWL.

Twenty four rats were used in this study. Rats were divided into two groups as ESWL group (Group 1) and ESWL+SRL group (Group 2). Group 1 and group 2 were further divided into two subgroups as early and late periods. Bodyweights of all the rats were measured before ESWL and nephrectomy procedures. Collecting systems of the left kidneys were visualized under fluoroscopy after injecting contrast medium through the i.v. catheter inserted in the caudal vein of the rats under general anesthesia. The F2 has been focused on the medial pole of the left kidney. A total of 1000 shockwaves with 15 kV amplitude and 60 SW/minute have been applied to the left kidneys of the rats in both groups. 0.8 mg/kg/day of sirolimus has been administered with gastric gavage technique to the rats in group 2 after ESWL starting on day 1. Group 1E and group 2E went under left nephrectomy on day 15 and group 1L and group 2L on day 60 after

ESWL treatment. Histopathological evaluation done by hematoxylin-eosin (HE) and periodic acid-schiff (PAS) methods were used to assess the effects of sirolimus treatment in all groups.

Histopathological evaluation done by examining all renal cortex under x200 magnification which included tubular damage that is characterized by tubular dilatation and intratubular hemorrhage were taken into consideration in addition to interstitial inflammation, interstitial hemorrhage, glomerular and vascular congestion. In addition to previous findings the presence of tubular atrophy and interstitial fibrosis favored the chronic damage. Signs of damage were scored on a 0-4 scale semiquantitatively due to their extensiveness as defined by Li X et al. In histopathologic evaluation no subcapsular or parenchymal hemorrhage has been encountered on any of the subjects. Neither in early nor in late period groups no tubular damage, tubular atrophy and interstitial fibrosis was observed. No statistical significance was determined in terms of histopathological scores between early groups ($p=0.332$). There was a statistically significant difference in terms of histopathological scores between the late groups ($p=0.004$). A major finding was a decline in tissue congestion in group 2L.

A statistical significance was observed between group 1 and 2 both in the early and late periods for the decline in body weights on behalf of sirolimus respectively ($p=0.001$, $p=0.006$).

That experimental model led us to conclude that, sirolimus treatment may have a beneficial long term protective effect on kidney tissue damage that occurs after ESWL treatment.

Keywords: Kidney, ESWL, Sirolimus, Histopathologic changes, urolithiasis

GİRİŞ

Üriner sistem taş hastalığı en sık görülen ürolojik problemlerden bir tanesidir. Hayat boyu prevelansı erkeklerde % 13 kadınlarda % 7dir [1]. Genel popülasyonda üriner sistem taş insidansı %2 ile % 5 olarak tahmin edilmektedir [2].

Türkiye’de 1989 yılında yapılan ulusal bir çalışmada 14 ilden toplam 1500 hasta değerlendirilmiş. Üriner sistem taş hastalığı prevelansı %14.8 ve yıllık insidans %2.2 olarak tespit edilmiştir. Erkeklerde üriner sistem taş hastalığının kadınlara göre 1,5 kat daha fazla görüldüğü, ayrıca taş hastalığının coğrafik dağılım gösterdiği ve ülkenin güney ve güneydoğu illerinde daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Düşük sosyoekonomik ve düşük eğitim düzeyinin yüksek taş hastalığı prevelansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur [3].

Üriner sistem taş hastalarının yaklaşık % 1’lik kısmını çocuklar oluşturur. Çocuk hastaların tamamı tekrarlayan taş oluşumu için yüksek risk kabul edilir [4].

1980’lerin başında batı Almanya’da Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL) ilk tanıtıldığı tarihten bu yana üriner sistem taş hastalığı tedavisinde devrim yaratmıştır. Noninvaziv olması, kullanım kolaylığı, böbrek ve üreter taşlarının tedavisinde yüksek etkinliğe sahip olması ve litotriptörlerin çeşitliliği gibi nedenlerle ESWL dünya çapında hızla kabul görmüştür [5].

ESWL tedavisinin başarısı taşın kompozisyonu, büyüklüğü, lokalizasyonu, sayısı ve ayrıca böbrek morfolojisi, şok dalga sayısı ve enerjisine bağlıdır.

Kalsiyum oksalat monohidrat ve sistin taşlarında fragmentasyon oranları düşüktür. Taş boyutu arttıkça ESWL’ nin başarı oranı düşer. 2 cm’ den küçük taşlarda başarı oranı % 91, 2-3 cm boyutlu taşlarda başarı oranı %50-70 olarak bildirilmiştir [5].

Çocuk hastalarda ESWL’nin ilk tedaviden sonraki genel başarısı %37-52 iken uzun dönem takiplerinde %57-100’ e yükselmiştir. Staghorn taşlarda ESWL monoterapisi sonrası başarı oranı ortalama iki ESWL seansından sonra %73.3 olarak bildirilmiştir [6-7].

ESWL kavitasyon, basınç çatlağı, spallasyon (çekirdek reaksiyonu) gibi bir dizi mekanik ve dinamik kuvvetler yolu ile üriner taşlara etki eder. Kavitasyonun en önemli kuvvet olduğu düşünülmektedir [5].

Taş parçalanmasına neden olan etkili kuvvetler kavitasyon baloncuklarının kollapsı sırasında oluşmaktadır. Ancak bu kuvvetler ince duvarlı vasküler yapılara, böbrek ve çevre dokularda da hasara neden olabilmektedir. Dokularda oluşan yaralanma sonrası hemoraji, sitokinler ve inflamatuvar hücrel mediatörlerin salınması ve dokuların inflamatuvar hücreler ile infiltrasyonu meydana gelmektedir. Bu kısa dönem komplikasyonlar fibrozise ilerleyerek doku fonksiyonun kronik kaybına yol açabilmektedir [5].

Fibrozis oluşumunda önemli bir mediatör transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) dır. TGF- β hücre büyümesi, apoptozis, hücre farklılaşması, ekstrasellüler matriks (ECM) sentezi gibi birçok farklı biyolojik aktiviteyi düzenler. Birçok patolojik olayda ECM birikimi ile sonuçlanan doku fibrozisinde anahtar mediatör rolü oynar. TGF- β tarafından indüklenen bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF), TGF- β ile birlikte fibrozis oluşumunu artırdığı düşünülmektedir [8-9].

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların büyük çoğunluğunda böbrek yetmezliğinin oluşmasında en büyük etken renal interstisyel fibrozistir. TGF- β renal fibrozis oluşumu arttıran en önemli sitokindir.

Bir ‘mammalian target of rapamycin’ (mTOR) inhibitörü olan sirolimusun antifibroblastik, antiproliferatif ve neovaskülarizasyonu önleyici etkileri olduğu yapılan çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar sonucu tespit edilmiştir. Son zamanlarda yapılan in vitro çalışmalarda fibroblastlar üzerinde bulunan TGF- β ile aktive olan ‘p21 aktive edici kinaz-2’ (PAK2), ‘abelson nonreseptör tirozin kinaz’ (c-Abl), mTOR gibi reseptörler tespit edilmiştir. C-abl veya mTOR inhibitörleri; imatinib, mesilat, rapamisin (sirolimus) ile yapılan in vivo çalışmalarda sirolimusun TGF- β ekspresyonunu belirgin derecede azalttığı ve interstisyel fibroblast aktivitesi baskılanarak ECM yapımının ve fibrozisin azaldığı tespit edilmiştir [10].

Biz de bu çalışmamızda ESWL den sonra böbrek dokusunda meydana gelen histopatolojik değişikliklere bir mTOR inhibitörü olan sirolimus’un etkisini araştırmayı planladık.

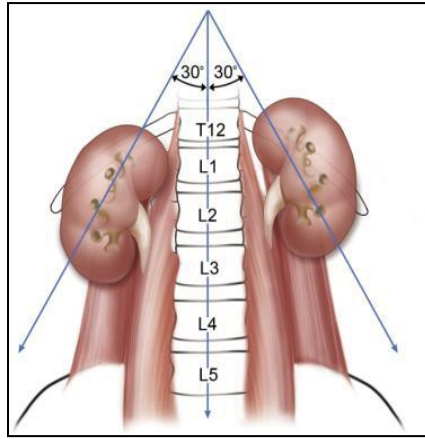
2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREK ANATOMİSİ

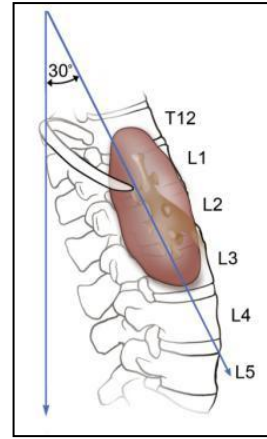
Böbrekler karın arka duvarının en üst kısmında ve columna vertebralis' in her iki yanında bulunurlar. Üst uçları torakal 11 üst kenarı, alt uçları ise lomber 3. vertebra seviyesinde bulunur. Böbreklerin her tarafını gevşek bağ dokusu ve yağ dokusu sarar, ön yüzünü de periton örter. Karın boşluğunun sağ üst kısmında karaciğerin bulunması nedeniyle, sağ böbrek sol böbreğe göre biraz daha aşağıda bulunur [11].

Böbrekler posterior abdominal duvarda M. Psoas major üzerinde ve longitudinal aksına paralel, oblik olarak yer alır. (Şekil-1)

Böbrek üst polü, alt pole göre daha medial ve posterior yerleşimlidir. Hiler bölgenin anteriora doğru rotasyonu nedeniyle her iki böbreğin de lateral kenarları posterior yerleşimlidir. Bu rotasyon sonucu böbreğin frontal eksenini ile vücudun frontal eksenini 30-50° lik açı yapar [12]. (Şekil-2)



Şekil 1



Şekil 2

Şekil 1 ve 2: Böbreklerin retroperitondaki lokalizasyonları.

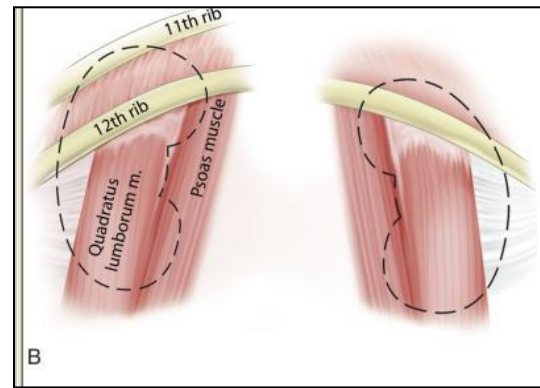
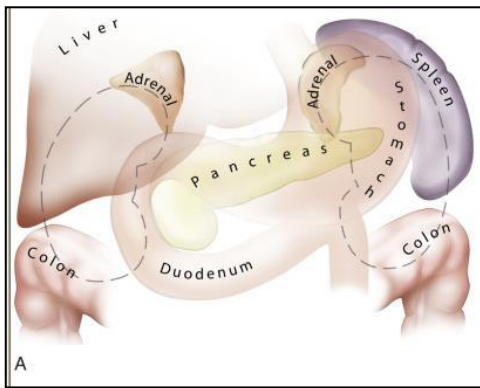
(Campbell-Walsh Urology 9th Edition Fig. 46.1' den alınmıştır.)

Ağırlıkları yaklaşık olarak erkekte 125 ile 170 gram, kadınlarda 115 ile 155 gramdır. Her böbrek yaklaşık 11.25 cm uzunluğunda 5 ile 7.5 cm eninde ve 2.5 cm'den daha kalın olup sol böbrek biraz daha ince ve uzundur [13].

Böbreklerin facies anterior ve facies posterior olmak üzere iki yüzü, margo medialis ve margo lateralis olmak üzere iki kenarı, extremitas superior ve extremitas inferior olmak üzere iki de ucu vardır. Böbreklerin ön yüzleri konveks olup, öne ve biraz da dışa doğru bakarlar. Sağ böbrek ön yüzünün üstte küçük bir kısmı sağ böbreküstü bezi, geri kalan üst taraf karaciğerin sağ lobu ile, alt uçtaki küçük bir saha flexura coli dextra ile ve iç kenarda duodenum ikinci bölümü ile komşuluk yapar. Genellikle alt ucun medial bölümü, ince barsak kıvrımları ile komşuluk yapar.

Sol böbreğin ön yüzünün medial kenara yakın kısmı sol böbreküstü beziyle, dış kenara yakın geniş bir saha dalak ile, bu ikisi arasında mide ile, böbrek hilusuna komşu bölüm pankreas ile, alt ucun lateral yarısı flexura coli sinistra ile, medial yarısı da jejunum kıvrımları ile komşuluk yapar [11].

Böbreklerin, arkaya ve biraz da iç tarafa bakan arka yüzleri, gevşek yağ-bağ dokusundan oluşan bir yastık içerisinde oturmuş durumdadır. Böbrekler retroperitoneal organ olmaları nedeniyle arka yüzlerinde peritoneum bulunmaz. Her iki böbreğin de arka yüzleri diafragma, m. psoas major, m. quadratus lumborum ve m. transversus abdominis'in üzerine oturur. Bu kaslar ile böbrek arasında A. subcostalis, A. lumbalis, N. subcostalis, N. iliohypogastricus ve N. ilioinguinalis bulunur. Sağ böbreğin üst ucu 12. kosta ile, sol böbreğin üst ucu ise 11. ve 12. kostalar ile komşuluk yapar (Şekil3A-3B) [11].



Şekil 3A: Böbreğin ön komşulukları,

Şekil 3B: Böbreğin arka komşulukları.

(Campbell-Walsh Urology 9th Edition Fig.46.2' den alınmıştır.)

Renal pelvis 5-7 ml. kapasiteli konik bir yapıdır. Pelvis, 2-3 ana major kalise, bunlar da papillalarda sonlanan 7-13 minör kalise ayrılır. Kalis boyunları infundibulum olarak adlandırılır.

Böbreğe giren ana vasküler yapılarla birlikte renal pelvisin bulunduğu bölüm renal sinüs olarak adlandırılır ve burada arkadan öne doğru renal pelvis, renal arter ve renal ven bulunur. Renal sinüste bu yapıları değişik oranda yağ dokusu çevreler [13].

Böbreğin dışını örten fibröz kapsül sinüs içine dönerek papillaya kadar uzanır ve apse, hematoma gibi olayların perirenal alana ya da böbrek dışındaki olayların iç tarafa yayılmasını önlemek amacıyla bariyer oluşturur. Bu fibröz kapsülün dışında ise böbrek renal fasya (Gerota fasyası) ile sarılmıştır. Renal fasyanın ön ve arka iki yaprağı mevcut olup iki yaprak yan kenarda birleşir. Ön yaprak medialde, böbrek damarlarının ön yüzünden orta hatta yaklaşır ve aorta ile vena kava inferior'u saran dokuya karışır. Arka yaprak quadratus lumborum ve psoas major fasyasının önünde içe doğru uzanır.

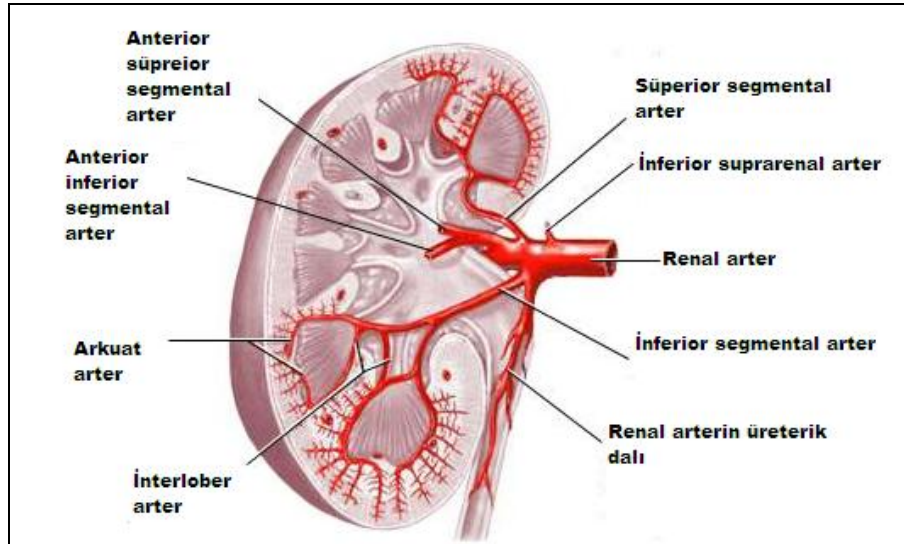
Psoas fasyasının dış ve iç kenarları ile fascia prevertebralis ve discus intervertebralis'lere tutunur. Renal parankim, korteks ve medulla olmak üzere ikiye ayrılır. Açık renkli korteks, daha koyu renkli olan medulla, sagittal kesit yapılmış böbrekte çıplak gözle fark edilir. Medulla, renal piramid adı verilen multiple konik yapıda segmentler içerir. Her bir piramidin yuvarlak tepesi papilla adını alır ve minor kalislere açılır. Her bir piramidin tabanı, böbreğin dış kenarına paraleldir. Renal korteks, piramidlerin hem aralarını hem de periferik olarak renal sinüse kadar sarar. Korteksin piramidler arasındaki bölümü renal kolonu (Bertini) oluşturur. Damarlar parankime buradan girer ve çıkarlar [13-14].

2.1.1. Böbreğin artelyel kanlanması

Böbrek damarsal yapıları 2. lumbar vertebra korpusu hizasında süperior mezenterik arterin altından, aort ve V. cava inferior'dan kaynaklanır. Sağ böbrek arteri sola göre daha yüksek düzeyden aortadan çıkar ve aşağı doğru uzanarak V. cava inferior'un arkasından geçer. Sol böbrek arterine göre daha uzundur. Böbrek arterleri yukarıya doğru küçük dallar, adrenal beze ve aşağı doğru böbrek pelvisi ve üst üretere dallar verirler. Bunun yanında ana böbrek arterinden böbrek kapsülüne ve perinefrik yağın ince artelyel dalları çıkabilir [14].

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

Arkuat arterlerden birçok interlobüler arterler çıkar. İnterlobüler arterlerin de birbiriyle anastomozu yoktur ve kortekse dik olarak uzanırlar ve bir kısmı fibröz kapsülü delerek adrenal, gonadal ve frenik damarların yaptığı kapsüler pleksusa katılırlar. İnterlobüler arterlerin ana dalları afferent glomerüler arteriolü oluşturur. Glomerüler yumaktan çıkan efferent arteriol, peritübüler kapiller ağ yaparak proximal ve distal tubulikontraksiyonu sağlar. Bu kapiller plexus venöz kapillerlerle birleşerek interlobüler venlere dökülür [13-14].



Şekil 4: Böbreği besleyen arterler. (www.medlineplus.gov'dan alınmıştır.)

2.1.2. Böbreğin venöz drenajı:

Postglomerüler kapillerler sonunda interlobüler venlere drene olurlar ve sırasıyla arkuat venler, interlober venler ve segmental venleri oluşturduktan sonra segmental venler birleşerek renal veni oluşturur. Arter sisteminin aksine renal parankimal venler arasında anastomoz sıktır. Sağ renal ven kısadır (2-4 cm) ve V. kava inferior'a yandan doğrudan girer. Sol ana böbrek veni sağdan üç kat daha uzundur. Aortun önünden geçerek V. kava'nın sol yan tarafına ulaşır. Aortun lateralinde sol ana böbrek venine, yukarıdan sol adrenal ven, arkadan bir lumbar ven ve aşağıdan sol gonadal ven dökülür. Her iki böbrek veni kendilerine eşlik eden böbrek arterinin önünde seyreder [14].

2.1.3. Böbreğin lenfatik drenajı:

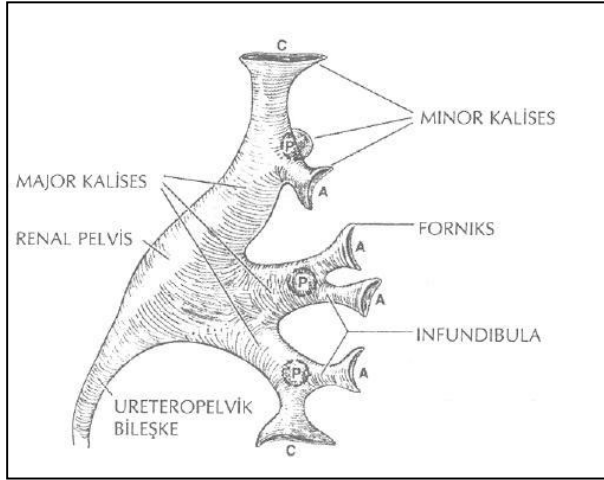
Böbreğin zengin lenfatik drenajı sinüsten çıkan kan damarlarını izler. Böbrek ve çevresinde üç lenfatik sistem yer alır. Böbrek dokusundan kaynaklanan ana lenfatik pleksus renal tübüliller arasında seyreder ve 4-5 adet geniş kanalla hiluma gelir, renal veni izleyerek lenfatik turunkusu oluşturur ve o da sol tarafta lateral aortik nodüllere açılır. Subkapsüler pleksus kapsül altı dokuları drene ederek hilumda diğer pleksusla birleşir. Perinefritik pleksus ise subkapsüler pleksusla birleşerek ya da bağımsız olarak lateral aortik nodüllere açılır [13-14].

Lateral aortik nodüller sol tarafta; aortanın anterior ve posteriorunda, inferior mezenterik arter seviyesinin altında yer alır. Bazı lenfatik kanallar sol böbrekten direk supradiyafragmatik ve retrokrural nodlara drene olabilir. Ancak sol tarafta interaortokaval nodüllere açılım oldukça nadirdir. Sağ böbrekteki lenfatik turunkus ise, interaortokaval ve sağ parakaval lenf nodlarına dökülür. Bu nodlar inferior vena kava'nın anterior ve posteriorundadır [13-14].

2.1.4. Böbrek toplayıcı sistemi:

Böbrek papilla sayıları 4–18 arasında değişebilir, ortalama 7-9 adettir. Her bir papilla minör kalikse açılır. Minör kaliksler daralarak bir boyun ya da infundibulum oluşturarak diğer minor kalikslerle birleşir. 2 ya da 3 minör kaliks birleşerek majör kaliksleri oluşturur. Major kaliksler de birleşerek böbrek pelvisi olarak sonlanır. Pelvis, küçük ve tümüyle renal sinüs içinde (intrarenal) ya da hacimli ve kısmen ekstrarenal

olabilir. Böbrek pelvisi üreter ile devam eder. Belirsiz olan birleşim yeri UPB (üreteropelvik bileşke) olarak tanımlanır [14].



Şekil 5: Toplayıcı sistemin yapısı

2.2. ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI

Taş hastalığı, üriner infeksiyonlar ve prostat patolojilerinden sonra üriner sistemi etkileyen üçüncü patolojik durumdur. MÖ 4800’lü yıllardan kalan Mısır mumyalarında böbrek ve mesane taşlarına rastlanılmıştır [15]. Eski Roma, Yunan, Çin, Hint, Mısır ve Mezopotamya’da taş hastalığının tanısına yönelik birçok fikir ortaya atılmıştır. İdrarın rengine, tadına ve miktarına göre taş hastalığının varlığına dair fikirler belirtilmiştir. 1940’dan sonra taş oluşumu ile ilgili bir takım fizyolojik gözlem ve araştırmaların sonuçları sunulmaya başlanmış olup kalsiyum ve ürik asitin önemi, idiyopatik hiperkalsiüri’nin hiperparatroidizm’den ayrılması ve taşın böbrekte oluşum yerleri, taşların kristaloid ve kolloid yapıları belirlenmiştir. Taşın kimyasal ve yapısal özellikleri hakkında oldukça yeterli bilgiler sağlanmış, fakat teknoloji’deki tüm gelişmelere rağmen etiyolojisi bugün bile hala tam aydınlatılamamıştır. Taş hastalığı tek bir nedenle değil, karmaşık ve birbiri ile ilişkili birçok faktörün rol aldığı olaylar dizisidir.

Taş hastalığının cerrahi tedavisinde klasik yöntemler, böbrek taşlarının tedavisinde giderek az oranda kullanılmalarına karşın günümüzde de etkin ve geçerli yöntemlerdir. Postoperatif rezidü taş oranı düşüktür (%5-15). 1980’de ESWL’nin uygulanmaya başlaması, böbrek taşlarının tedavisinde cerrahinin rolünü önemli ölçüde azaltmıştır [16]. Daha sonra da gelişmiş perkütan teknikler ve laparoskopinin kullanımı açık cerrahinin sınırlarını daraltmaya devam etmiştir. Üçüncü basamak tedavi

merkezlerinde açık cerrahi taş vakalarının %1'inden daha azında uygulandığı bildirilmektedir [17-18]. Üriner sistem taş hastalığı prevalansı tahminen %2-3'dür. 70 yaşındaki beyaz erkeklerin 1/8'inde taş hastalığı gelişme olasılığı vardır [19]. Kalsiyum okzalat böbrek taşları için tedavi uygulanmaksızın tekrarlama oranları birinci yılda %10, beşinci yılda %35 ve onuncu yılda %50'dir [20].

2.2.1. Epidemiyoloji:

Taş hastalığı endüstriyel toplumların %1-5'ine etki eden bir hastalıktır [15]. Böbrek taşlarının endüstriyel toplumlarda en sık görülen tipi öncelikle kalsiyum oksalat ya da bunun hidroksiapatit kombinasyonudur. Yetişkin beyaz erkeklerde ömür boyu taş görülme riski %20 dir. Bu oran bayanlarda %5-10 arasındadır. Bununla birlikte yetişkin siyah erkeklerde taş hastalığı beyaz erkeklere göre 1/3 ya da 1/4 oranında daha azdır. Ancak siyah hastalarda üre parçalayan organizmalarla oluşan taş hastalığı prevalansı daha yüksektir [21].

Üriner sistem taş hastalığı prevelansı ülkelere göre farklılık göstermektedir. Erişkinlerdeki prevelans doğu ülkelerine göre batı ülkelerinde nispeten daha fazladır. Yayınlanmış üriner sistem taş hastalığı prevelansı Asya' da %1-5, Avrupa' da %5-9, Kanada'da % 12 ve ADB' de %13-15 olmasına rağmen Suidi Arabistan gibi bazı Asya ülkelerinde prevelans %20.1 olarak bildirilmiştir [22-23]. Japonya'da bu oran ortalama %7 olarak verilirken, erkeklerde %9,6 kadınlarda ise %4,5 olduğu bildirilmektedir [24].

Ülkemizde Akdeniz, Karadeniz ve Güneydoğu illerinde prevalans yüksektir. Türkiye'den, Akıncı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastalığın prevelansının genel olarak %14,8 olduğu bildirilmiştir [3]. Üriner taş hastalığı 20-40 yaşları arasında pik yapmakta ve erkeklerde kadınlara oranla daha sık rastlanılmaktadır [25].

Üriner sistem taşı olan hastaların ilk tedavisinden sonra herhangi bir koruyucu tedavi verilmediğinde üriner taşlarının yaklaşık % 40' ının 3 yıl içerisinde tekrarlayacağı bildirilmiştir [26].

Epidemiyolojik çalışmalar son birkaç yılda çocuklarda ürolitiazis insidansının arttığını belirtmektedir. Ayrıca taş kompozisyonu ve lokalizasyonunun da değiştiği ifade edilmektedir. Genelde mesaneye lokalize olan amonyum urat taşlarının yerini kalsiyum okzalat ve kalsiyum fosfattan oluşan ve üst üriner sisteme lokalize taşların aldığı belirtilmektedir. Çocuklarda görülen taşların kimyasal özelliklerine bakıldığında %60-

90' ını kalsiyum okzalat, %10-20'sini kalsiyum fosfat, %5-10' unu ürik asit, %1-5' ini sistin, %1-18'ini strüvit, % 4 'ünü miks taşlar oluşturmaktadır. Üriner sistem taşı olan çocuklarda %20-50 arasında değişen altta yatan bir metabolik risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Hiperkalsüri ve hipositratüri en sık tespit edilen metabolik risk faktörleridir [27].

Taş hastalığında hereditenin rolü üzerinde durulmuş ve poligenik defekt bulunmuştur. Renal tubuler asidozis, sistinüri gibi belirgin familyal hastalıklar vardır. Taş hastalığında bazı coğrafi bölgelerde daha sık görüldüğü tespit edilmiş ve dünya taş haritası çıkarılmıştır [15].

Dünya taş haritasına göre, İskandinav ülkeleri, Akdeniz ülkeleri, Kuzey Hindistan, Pakistan, Kuzey Avustralya, Avrupa'nın orta kısımları, Malezya ve Orta Amerika'da taş hastalığı yoğun olup Güney Amerika ve Afrika'da daha seyrek. Ülkemizde Akdeniz, Karadeniz ve Güneydoğu'da daha fazla görülür [15]. İklim ile taş oluşumu arasında direkt ilişki kurulamasa da sıcaklığın yüksek olduğu yerlerde ve yaz mevsimlerinde daha fazla görülmektedir, fakat Güney Amerika ve Afrika gibi sıcak bölgelerde de taş hastalığının daha az görülmesi bu tezi tam doğrulamamaktadır. Güneş ışınlarına fazla maruz kalma bağırsaktan kalsiyumun emilimini ve idrar kalsiyum atılımını arttırdığı bildirilmiştir. Ancak sıcak iklimde yaşamının risk faktörü olduğu kesindir.

Su tüketimi de taş oluşumunda önemlidir [28-29]. Günlük idrar miktarını 800 ml' den 1200 ml' ye çıkarmak bile taş oluşumunu % 86 azaltır [30]. Ayrıca diürezin idrardaki iyon aktivitesini arttırarak kristal oluşumunu hızlandırdığı gösterilmiştir. Mineral yönünden zengin sodalı sular konusu tartışmalıdır. Araştırmaların bir kısmı, kalsiyum fosfat gibi maddeleri içeren aşırı sert suların taş oluşumunu kolaylaştırdığını bildirmesine karşın, diğer bir kısım araştırmacı sodyum karbonat gibi maddeleri içeren yumuşak suların da bu olayı artırdığını bildirmişlerdir [29-30].

Beslenme ile taş hastalığı arasındaki ilişki net değildir. Dikkatli bir beslenme hikayesi taş hastalığının araştırılmasın da yine de önemlidir. (gb-5) Pürin ve sodyumun diyetle aşırı alınması idrarla bu maddelerin aşırı atılmasına ve taş oluşumunun kolaylaşmasına yol açabilir [31-32]. Diyetteki hayvansal proteinlerin azalması ile özellikle mesane taşı arasında bir ilişki vardır [33]. Bu proteinler idrarda ki inhibitör aminoasitlerin ana kaynağıdır. Diyetle alınan fazla şeker üst üriner sistemde taş neden

olabilir [15]. Şekerin idrar kalsiyumunu arttırdığı ileri sürülmektedir. Alkol alımı ile de kanda ürik asit, idrarda kalsiyum, fosfat düzeylerinde artış olduğu ileri sürülmektedir. Böylece alkol alışkanlığı olanlarda üriner sistem taş hastalığı riski normalden daha fazla olduğu düşünülmektedir.

Taş oluşumunda mesleğin de rolü vardır. Büro hizmeti yapan veya yüksek ısıda çalışanlarda daha yüksek oranda görülürken aktif görevi olanlarda, tarım işçilerinde daha az rastlanır.

Diyet, aktivite ve heredite birbirini tamamlayan olaylardır. Her biri primer bir faktör olarak etkilemez. Beraberce etki göstererek taş oluşumunu kolaylaştırır.

2.2.2. Taş oluşum mekanizmaları:

Üriner sistem taşları idrarda kristal olmadıkça oluşmaz. Kristal oluşması için idrarın süpersatüre olması gerekir. Kristalleri oluşturan kimyasalların, idrar ekskresyonunun artmasıyla kristalizasyon riski artar. Taş oluşum ve gelişimi için idrarın kristaller tarafından devamlı süpersatüre olmasına gerek yoktur. Dehidratasyon ya da yemek sonraları olduğu gibi intermittan süpersatürasyon yeterlidir.

İdrarın kompleks solüsyon olması nedeniyle, birçok faktör kristalizasyon için gerekli iyonların oluşmasını etkiler. Bu sebeple, kalsiyum okzalatın kristalizasyon potansiyeli kalsiyum ve okzalatın idrardaki toplam konsantrasyonundan ziyade iyonların kimyasal aktivitesi ile ilgilidir. Sitrat ve fosfat gibi maddeler, kalsiyum ile; magnezyum ve sodyum gibi elementler ise okzalat ile kompleks oluşturarak, her birinin serbest iyon konsantrasyonunu azaltırlar. Tekrarlayıcı kalsiyum okzalat taşı olanların idrarında yüksek kalsiyum ve okzalat satürasyonu varken, daha az inhibitör vardır.

Böbrekte kristal agregasyonu, taş dönüşmede ilk aşamalardan birisidir. Kristal agregasyonu, idrarlarında agregasyon inhibitörleri eksik olanlarda oluşur. İdrar glikoproteinleri; nefrokalsin ve Tamm-Horsfall proteini, basit solüsyonlarda kristal agregasyonunun potent inhibitörleri iken, sitrat ve magnezyum, kristal gelişiminin inhibitörleridir.

Medüller sünger böbrek, UPB tıkanıklıkları ya da tübüler epitelyumun yapışkanlığının arttığı durumlarda kristal birikme riski artar. İspatlanmamış olmakla

birlikte, bakteriyel infeksiyonlar, idrar matriksini artırarak kalsiyum okzalit taşı oluşma riskini artırır, bu da kristalin yapışmasını hızlandırır.

Sonuç olarak, böbrek epitelyum hücrelerinden, değişmiş kalsiyum ve okzalit transportu, interstisyel ve intrasellüler kristalizasyon ile sonuçlanır. Bu kristaller böbrekte kalarak taşıın çekirdeğini oluşturur [19].

Taş oluşum etiyolojisini izah etmek için süpersatürasyon-kristalizasyon, idrar inhibitörlerinin yokluğu, matriks-nükleasyon (ekirdekleşme) ve epitaksi teorisi gibi teoriler ortaya atılmıştır. Bunun yanında bu dört mekanizmayı birleştiren kombine teori ve aynı zamanda; intranefronik ve fiks nükleasyon, ekstranefronik ve serbest parçacık nükleasyonu gibi kombine teoriler de ileri sürülmüştür [34].

2.2.2.1. Spersatrasyon-kristalizasyon teorisi

Taş oluşumunun merkezindeki olay spersatrasyondur. Belirli bir pH ve sıcaklıktaki suya kristalize olabilen bir element konulduğunda, solüsyon halinde kalır. Ancak bu elementin miktarı artırıncı belirli bir seviyeden sonra artık eriyik halinde kalamaz ve doymuş haldeki madde kristalize olmaya başlar. pH ve sıcaklık, elementlerin solüsyonda erime ve kristalizasyonunda ok önemlidir. Vücut sıcaklığının 37 C olup değişmemesine karşın idrar pH değişiklikleri sık görülür.

Mesela kalsiyum, oksalat gibi satürasyon düzeyini o maddelerin konsantrasyonları çarpımı kontrol eder. Bu iki maddenin satürasyonu artırıldığında belirli bir noktadan sonra kristalize olmaya başlar. İşte bu satürasyon noktasına ‘termodinamik solubility product’ (K_{sp}) adı verilir.

Örneğin; kalsiyum oksalat monohidrat için K_{sp} saf suda ve 37 C sıcaklıkta 2.34×10^{-2} dir. Bir elementin sudaki satürasyonunu ve K_{sp} 'sini tespit etmek kolaydır. Fakat idrar, karışık ve kompleks bir solüsyon olduğundan sadece elementin idrardaki miktarı ile satüre hale gelemez. İdrar, suya nazaran daha fazla maddeyi solüsyon halinde (süpersatüre solüsyon) tutabilme özelliğine sahiptir. Ayrıca idrar içerisindeki sitrat gibi bazı organik maddeler kalsiyum ile birleşerek kalsiyum sitrat oluşmasına ve kalsiyumun oksalat ile birleşmesini engeller. Sitrat eksikliği ise kalsiyumun oksalat ile birleşmesine, yani taş oluşumuna zemin hazırlar. Asidik idrarda sistin veya ürik asidin doymuşluk sınırını aşması kolaylaşır ve ürik asit ve sistin taşları oluşur. Yine alkali

idrar magnezyum, amonyum ve fosfat iyonlarının doymuşluk sınırının aşmasına ve sitrüt taşlarının oluşmasına neden olur [15-35].

2.2.2.2. Kristalizasyon inhibitörlerinin eksikliği teorisi

İki ayrı popülasyonda aynı miktar ve yapıda sistin, ürik asit ve kalsiyum okzalat bulunmasına rağmen bazı insanlarda taş oluşurken bazılarında oluşmamaktadır. Bunun nedeni olarak farklı inhibitörlerin eksikliği olabileceği düşünülmüştür.

İdrarda kristalizasyonu önleyen bazı inhibitör maddeler bu noktada sorumlu tutulabilir. Bunlardan düşük moleküllü peptidler, yüksek moleküllü glikoproteinler, matriks-A maddesi, matriksin yüzeyindeki elektrik içeren zeta potansiyel, sülfidril bağı içeren üromukoidler, alanin, sitratlar, hatta ürik asidin erimesini sağlayan üre gibi maddeler organik inhibitörlerdir. Fosfatlar, pirofosfatlar, pirofosfat eliminasyonunu artıran ortofosfatlar, magnezyum, eser elementlerden ise çinko kristalizasyonu önleyen inorganik inhibitörlerdir [34].

2.2.2.3. Matriks-nükleasyon teorileri

Matriks; idrardaki proteinlerin bir ürünü olup, protein heksan ve heksamini içerir. Bu proteinler flokülasyona eğilimlidir. Bu floküllerin içerisine girip çöken idrar kristalloidleri birikerek taş oluşturabilirler. Ayrıca matriks yapısına üromukoid, albümin ve globülin de girer.

Böbrek taşlarındaki matriks benzeri protein ilk defa 1684 yılında Von Heyde tarafından tanımlanmıştır. Bunu takiben Boyce, matriksin taş oluşumundaki etkisini tanımlamıştır. Üriner sistem taşlarının tümünün yapısında matriks bulunmaktadır. Boyce'a göre matriks taş ağırlığının %2.5' ini, sistin ve ürik asit taşlarının ise %10' unu oluşturur. Doymuşluk sınırı aşıncı böbrek dokusu içinde veya serbest olarak idrar içinde taş oluşumu gerçekleşir. Tek bir kristal yapısında olabileceği gibi, yabancı cisim veya farklı yapıda bir kristal üzerine presipite olarak heterojen çekirdek oluşumu görülebilir [15-36-37].

Nükleasyon doymuşluğu takip eden evredir. Doymuşluk sınırı aşıncı böbrek dokusu içinde veya serbest olarak idrar içinde taş oluşumu gerçekleşir. Nüve tek bir kristal yapısından olabileceği gibi, farklı kristallerin nüve üzerine presipite olmasıyla taş

oluşumu görülebilir. Doymuş idrar çözeltisinde spontan görülen çekirdek oluşumu üzerinde kristal agregasyonu ile partikül büyümeye başlar [38].

2.2.2.4. Epitaksi

İdrarda çok fazla kristal olursa idrarın kalan kısmında kristal yapan maddenin satürasyonu azalır. Artık kristalin büyümesine imkân kalmaz. Ancak bir başka element fazla ise bu defa ilk kristalin yüzeyine bunlar yapışarak (epitaksi) dış tabakası başka cins olan taş oluşur. Buna örnek olarak ürik asit kristalleri üzerinde oluşan kalsiyum okzalat taşları örnek olarak verilebilir [34].

2.2.2.5. İntraneftonik ve fiks nükleasyon

İlk kristal çekirdeği tübül hücrelerinde başlamakta, buradan tübül içerisindeki idrara atılmaktadır. Buna göre serbest kristal çekirdeklenmesine gerek yoktur [34].

2.2.2.6. Ekstraneftonik ve serbest partikül nükleasyonu

Kristalizasyonun standart fiziksel kuralları, statik bir solüsyonda kristal oluşumunu açıklayabilir. İn vivo şartlarda oluşan idrar statik bir solüsyon değildir. İdrar glomerüllerden nefronlar yoluyla toplayıcı sisteme 2-5 dakika da geçer. İdrarın en yüksek konsantrasyon noktası genellikle böbrek papillalarındadır. Toplayıcı kanalların seviyesindeki nefron lümeni 50-200 μm 'dir. Nefronda herhangi bir yerde yeni oluşan bir kristalin, idrarın göreneksel süpersatürasyon seviyesinde 200 μm çapa ulaşabilmesi için 90-1500 dakikaya ihtiyaç vardır. Finlayson ve Reid serbest partikül taş oluşumunun matematiksel olarak imkansız olduğunu hesaplamışlardır. Taş hastalığında kristallerin böbrek epitelyumuna yapışmasına ve partiküllerin ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Bununla beraber günümüzdeki hesaplamalarda kullanılan modern kompüterize metodlarla, toplayıcı kanalları tıkayabilecek yeterli büyüklükte serbest kristallerin idrarda toplanabileceği tespit edilmiştir. Eğer kristal kitle böbrek papillasına ya da tübülüne yerleşirse, bunu sistemden atabilmek çok uzun sürmez. Eğer kristal böbrekte kalırsa, bu uzun zaman sürecinde idrarda aşırı doygunluk ya da yeni kristallerin toplanmasıyla büyüme gerçekleşir. Sonuç olarak böbrekteki hücresel kalsiyum ya da okzalat transportundaki anormallikler intrasellüler ya da interstisyel kristal depolanmasına ve taş oluşumuna sebep olabilir. Taş hastalarının renal papillaları

incelendiğinde kalsiyum fosfat ve ürik asit olanların tamamında papillar plaklar (Randall plakları) varken, strüvit taşı olanlarda yalnızca % 20 oranında plak olduğu görülmüştür [15].

2.2.2.7. Kombine teori

Süpersaturasyon-kristalizasyon, idrar inhibitörlerinin yokluğu, matriks-nükleasyon ve epitaksi teorilerinin hepsinin birlikte ele alındığı teoridir. Fakat bazı olgularda yukarıdaki mekanizmaların hiçbiri belirlenemez. Bunlara idiopatik taş hastalığı adı verilir. Bu grupta en çok kalsiyum içeren taşlar bulunur. Kalsiyum içeren taşların %30-40'ı idiopatik gruptadır.

2.2.2.8. Taş oluşumunda predispozan faktörler

1. Konjenital anomaliler,
2. Renal kalsifikasyonlar,
3. İdrar pH'sındaki değişiklikler,
4. Üriner sistemdeki yabancı cisimler,
5. Üriner sistemle bağlantısı olan fistüller,
6. Üriner sisteme ait maligniteler-nekrotik dokular,
7. Yaygın üriner sistem infeksiyonları,
8. Ürostaz [39].

2.2.3. Kimyasal yapısına göre üriner taşlar

Bugün dünyada en çok görülen taş, kalsiyum okzalat ve kalsiyum okzalat - kalsiyum fosfat karışımı olan mikst taşlardır. Yetişkin taşlarının %65-70' i pür kalsiyum okzalat olmakla beraber mikst olarak bütün taşların %80' inde bulunur, ikinci sırayı magnezyum amonyum fosfat (strüvit ya da infeksiyon taşları) taşları alır [34].

2.2.3.1. İnorganik taşlar:

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

2.2.3.2. Organik taşlar:

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

2.2.3.3. Diğer Taşlar:

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

2.2.4. Radyoopasitesine göre taşlar:

A-Nonopak taşlar

- | | |
|--------------|---|
| 1. Ürik asit | 4. 2,8 dihidroksiadenin |
| 2. Ürat | 5. İlaç taşları (indinavir, sülfonamid) |
| 3. Ksantin | |

B-Semiopak taşlar:

1. Magnezyum amonyum fosfat (strüvit)
2. Sistin

C-Opak taşlar:

1. Kalsiyum oksalat monohidrat (whewellit)
2. Kalsiyum oksalat dihidrat (Wheddellit)
3. Kalsiyum fosfat
4. Karbonat
5. Bruşit [15-35-40].

Tablo I’de bazı taşlar ve genel özellikleri özetlenmiştir [15-35-41-42-43].

Tablo I. Kimyasal bileşenlerine göre bazı taş türleri ve özellikleri

	Görülme sıklığı (%)	Kalsiyum varlığı	Organik	Opak	Enfeksiyon Taşı
Kalsiyum okzalat (Whewellite+Weddelite)	60	+	-	+	-
Hidroksi apatit	20	+	-	+	-
Bruşit (Kalsiyum fosfat dihidrat)	2	+	-	+	-/+
Ürik Asit	7	-	+	-	-
Strüvit (Magnezyum Amonyum Fosfat)	7	-	+	+	+
Sistin	1-3	-	+	+/-	-
Ksantin	1	-	+	-	-
İndinavir	<1	-		-	-
Triamteren	<1	-		-	-
Silika	<1	-	-	+	-

2.2.5.Etiyoloji

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

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

Taşların etiyolojik sınıflanması aşağıda özetlenmiştir:

I-Enzim bozuklukları

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

II-Renal tübüler sendromlar

1. Renal tübüler asidoz
2. Sistinüri

III-Ürik asit taşları

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

IV-Hiperkalsemi yapan hastalıklar

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

V-İdiopatik kalsiyum taşları

1. Hiperkalsiüri
 - a-Absortif hiperkalsiüri
 - b-Rezorbif hiperkalsiüri
 - c-Renal hiperkalsiüri
2. Hiperoksalüri
3. Hiperurikozüri

VI-Sekonder taş oluşumu:

1. Enfeksiyon taşları
2. Obstrüktif ürolitiazis
3. Üriner diversiyonlar
4. Medüller sünger böbrek
5. Yabancı cisimler
6. İlaçlar [35].

2.3. ESWL (EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE LITHOTRIPSY)

2.3.1.Tarihçe ve genel bilgiler

ESWL, vücut dışındaki bir kaynaktan elde edilen ses dalgalarının şok dalgaları haline getirilip taşa yönlendirmek suretiyle taşın parçalanmasını hedefleyen tedavi şeklidir [44]. Tedavide kullanılmak üzere şok dalgaları ilk kez 1950 yılında Sovyet mühendis Yutkin tarafından tanımlanmıştır. 1966-1969 yılları arasında bir Alman uçak şirketi olan Dornier, süpersonik uçakların üstündeki pürüzleri incelerken; atmosferde uçağın kanatlarına çarpan yağmur damlalarının oluşturduğu şok dalgalarının sert bir

cismi aşındırabileceğini ve şok dalgalarının odaklanabileceğini göstermişlerdir. 1971 yılında Haussler tarafından üriner sistem taşlarının ilk invitro destrüksiyonu sağlanmıştır [45-46-47].

Almanya’da ilk çalışmalar 1974 yılında başlayıp 1980 yılına kadar sürmüş, 1980 yılında Dornier firması tarafından Human Model-I (HM-I) cihazı üretilmiş. 20 şubat 1980 yılında dünyada ilk defa Almanya’da Chaussy tarafından Münih Üniversitesi Üroloji Kliniği’nde bir hastada kullanılmış ve hastanın taşı kırılarak tedavi edilmiştir [47-48-49].

HM-I cihazı 1982 yılında HM-2’ye ve 1983 yılında geniş ölçüde uygulama alanı bulan HM-3’e modifiye edilmiştir. Aralık 1984’de FDA onayı ile Lingeman ve ark. tarafından ABD de ilk kez ESWL cihazı kullanılmıştır. Böbrek taşlarının ESWL ile tedavisinin ilk sonuçları cesaret verici olması nedeniyle böbrek ve üreter taşlarının noninvaziv tedavi alternatifi olarak ESWL hızla kabul görmüştür [50]. Daha sonra Almanya’da Wolf ve Siemens, Fransa’da Techonomed ve Edap, Türkiye’de Elmed, İsrail’de Direx firmaları tarafından ESWL cihazları geliştirilmiştir. Bugün dünya çapında binlerce ESWL cihazı ile milyonlarca taş hastası tedavi edilmektedir [51].

Son yıllarda özellikle intrakorporeal lithotripside ve fleksible cihazlardaki teknolojik gelişmeler ve ESWL tedavisinde gözlenebilen başarısızlıklar, ESWL’yi özellikle nispeten büyük taşlarda geri plana atmış olsa da, günümüzde spontan düşmeyen taşların %85’e yakın oranı bu yöntemle tedavi edilebilmektedir [52].

2.3.2.Şok dalgalarının özellikleri

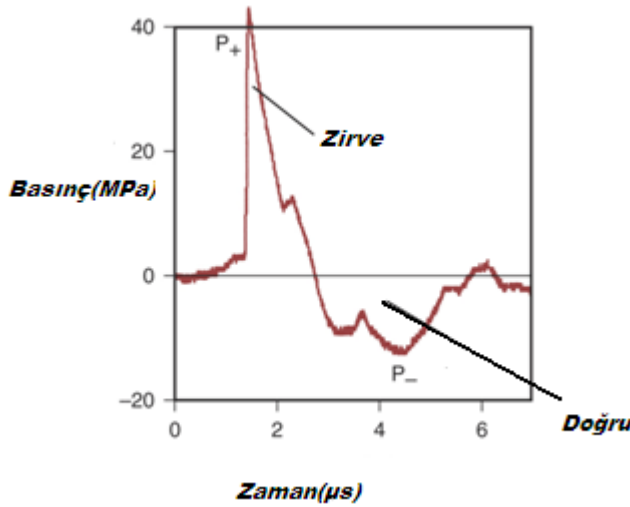
Şok dalga jeneratörleri tarafından üretilen ses dalgaları vücut dokuları gibi ortamlarda yayılma özelliği gösteren mekanik dalgalardır. Bilinen sinüzoidal konfigürasyonda ve mekanik özellikli ultrasonik dalganın aksine akustik şok dalgaları harmonik değildir ve doğrusal olmayan basınç karakteristikleri gösterirler. Basınç amplitüdünde kompressif güçler oluşturan hızlı bir yükselme söz konusudur.

Süpersonik ve sınırlı amplitüdlü olmak üzere iki temel şok dalgası meydana getirir. Süpersonik dalga yayanlar sınırlı bir mekanda enerji yayarlar. Böylece genişleyen bir plazma ve akustik şok dalgası oluştururlar. Kontrol altındaki koşullarda akustik şok dalgası, taşları kolaylıkla parçalayabilir. Sınırlı amplitüdde dalga yayanlar,

nokta kaynaklı enerji sistemlerinin aksine elektriksel deşarj ile aktive olmuş bir yüzeyin konumunu değiştirerek ritmik akustik şok dalgaları oluşturur [46].

Üriner sistem taşlarını vücut dışından kırmak için oluşan şok dalgaları, fiziksel olarak süratle yükselen, kısa süreli yüksek basınçlı bir puls olarak ortaya çıkarlar. Şok dalgasının süratle yükselen dik kenarına ‘ şok cephesi’ denir. Şok dalgası pozitif tepe basınçları (P+) litotriptörler arasında farklılık gösterir. Genelde 20 ile 130 Mpa arasında değişir. P (max) 1300 bardır. Basınç yükseliş zamanı ise, 30 nanosaniyeden az ve 600 nanosaniyeden çok olmamak üzere geniş bir sınır içindedir. Teorik olarak hızlı basınç artış zamanı (t) ve kısa atım genişliğinin (tw) küçük taş parçalarını etkin parçalama için gerektiği söylenmektedir. Hızlı basınç zamanı (t) uzun olduğu zaman taşı parçalamak için daha yüksek bir tepe basıncına (P+) ihtiyaç olmaktadır [47].

Bir elektrohidrolik şok dalgası litotriptörü tarafından üretilen tipik bir basınç darbesi başlangıçta kısa ve 40 MPa’ya kadar çıkan basınçlar ile derin basınçlı giriş, sonra daha uzun, daha düşük amplitüdü 10 MPa negatif (çekme) basıncı ile, tüm darbe 4 µ saniye sürecektir şekilde uygulanmaktadır. Pozitif negatif pik basınçlarının oranı, yaklaşık olarak 5’ tir [61].



Şekil 6: Litotriptör fokusundaki (F2) tipik basınç artışı.

(Campbell-Walsh Urology Ninth Edition Fig.44.15’ ten alınmıştır.)

2.3.3.Taşın parçalanmasında etkin şok dalgası parametreleri:

1. Fokustaki akustik basınç miktarı (enerjisi) milijoule
2. Akustik enerjinin akış yoğunluğu mj/mm²

Hasta için etkisi olan parametre negatif basınç eğrisi (P-) dir. Büyük negatif basınçların çoğu sıvıların direnmesi sonucunda ortaya çıkan ve oluştuğunda radyasyona uğrayan ortamın çok küçük volümlerin de akustik enerji konsantrasyonu içinde gelişir. Kavitasyon denilen ultrasonik hızın bir sıvının içinde geçerken kabarcıkların oluşması ultrasonun biyofiziksel etkisidir [47].

2.3.4. ESWL cihazlarında bulunan ana sistemler

1. Enerji kaynağı
2. Odaklama sistemi
3. Enerji iletim sistemi (komplet su yatağı, parsiyel su yatağı ve su yastığı)
4. Taşı görüntüleme ve lokalizasyon sistemi (ultrasonografi ve/veya floroskopi) [47].

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

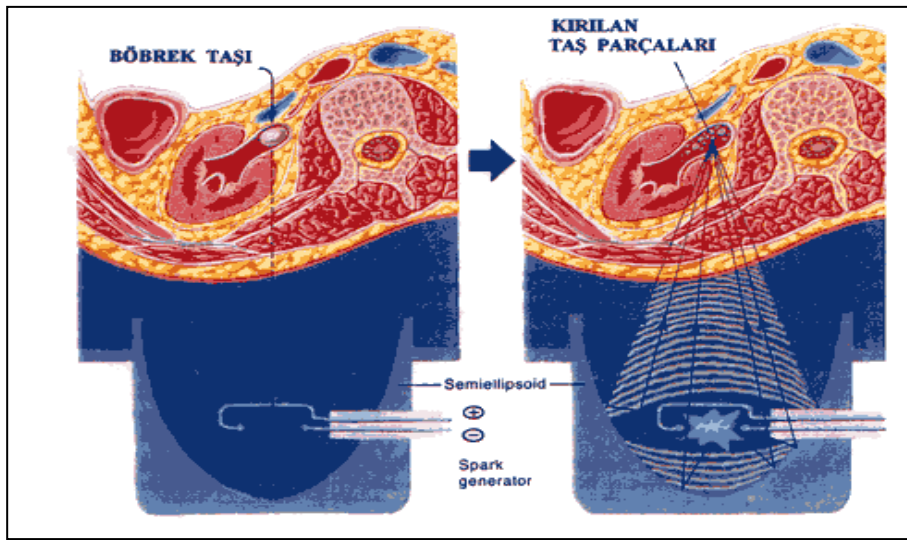
1. Spark gap sistemi (elektrohidrolik)
2. Elektromanyetik sistem
3. Piezoelektrik sistem[45-46-53].

2.3.5. Spark gap (elektrohidrolik) sistem

Bu sistemde prensip sualtı iki elektrot aracılığı ile yüksek voltaj deşarjı sonucu suyun plazmaya dönüştürülmesi ve oluşan patlayıcı etkiyle şok dalgası oluşturulmasıdır. Bu elektrot metal bir elipsoidin F-1 odağına yerleştirildiğinde patlama sırasında oluşan şok dalgaları elipsoidin yüzeyinden yansıyarak F-2 odağına yani taşa ulaşır. Dornier, Technomed, Direx ve Elmed gibi firmalar bu sistemi kullanmaktadırlar. Bu jeneratörlerin en belirgin üstünlüğü böbrek taşlarını kırmadaki etkinliğidir [46-48-55]. Bu sistemin dezavantajı ise şok dalgası enerjisinin yüksek değişkenlik (+/- % 45) göstermesi ve gittikçe azalmasıdır [53].

Dünya’da ideal standart litotriptör olarak kabul gören ilk HM-3 (Human Model 3) litotriptörü 65’den 110 Mpa tepe basıncı ile güçlü jeneratöre sahip fokus volüm 10.5 cm³ ile etkin bir cihazdır. Bu, daha etkin olan 3.8 cm³ lük bir volüme indirgenmiştir. Jeneratör voltajı ise 14-30 kw arası ayarlanmıştır.

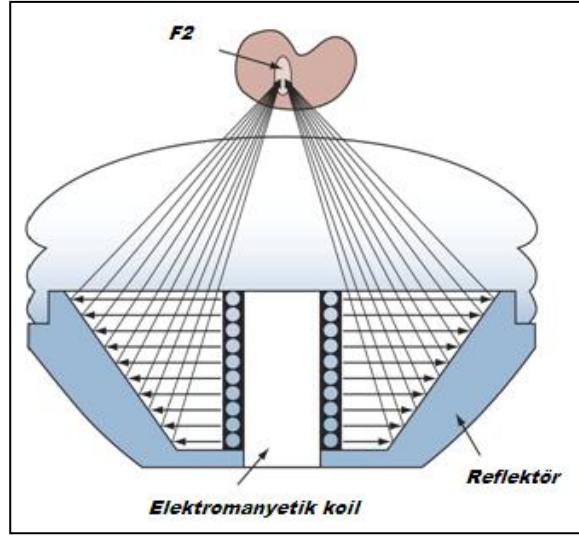
HM4 tipinde ise su yastığı kullanılmış ve basınçta % 5' lik düşme olmuştur. Daha sonra imal edilen MPL (Multipurpose Lithotriptor) 5000 tipinde ise elektrodlar lateral değil aksiyel olarak elips çanakta yer almaktadır. Fokus genişliği ise 5.4x38 mm ve 20 kw güçtedir. Daha çok ürolojide kullanılan bir taş kırma cihazıdır. MPL (Multipurpose Lithotriptor) 9000 çok amaçlı imal edilmiş kısaca safra kesesi taşlarının kırılmasında da kullanılabilmektedir. Bu cihazın 20 kw'de fokusu 3.3x34 mm ve 26 kw'de ise 4.6x36 mm olarak tespit edilmektedir. Burada 40 cm³ 'lük çanak ağzı açıklığı sayesinde ortaya bir ultrasonik transdüser monte edilmiştir [47].



Şekil 7: Elektrohidrolik sistem (www.guventaskirma.blogspot.com'dan alınmıştır)

2.3.6. Elektromanyetik sistem

Elektromanyetik sistem, Siemens ve Storz firmaları tarafından üretilen cihazlarda kullanılan bir sistemdir. Bir elektromıknatısın bir membranı çekip bırakması sırasında oluşan enerjinin akustik merceklerle odaklanması esasına dayanır. Bu sistemde şok sırasında oluşan ses ve enerji spark gap sistemine göre daha düşüktür. Bu sistemde şok dalgası üretim cihazının çapı 10 cm'dir. Şok dalgası enerjisi %3'den daha az değişkenlikle oldukça yüksek oranda ve enerjisi azalmayacak şekilde tekrar üretilmektedir [48-55]. Enerjisi fazla değişkenlik göstermediği için en uygun sistemdir [54].

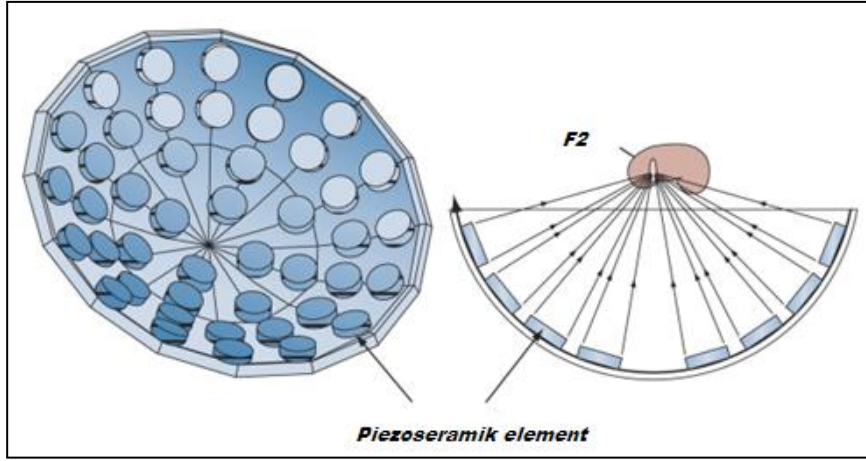


Şekil 8: Elektromanyetik şok dalga jenaratörünün şematik görünüşü.
(Campbell-Walsh Urology 9th Edition Fig.44.10' dan alınmıştır.)

2.3.7. Piezoelektrik sistem

Wolf ve Edap firmaları tarafından üretilen cihazlarda kullanılan sistemdir. Bir küre parçaları üzerine çok sayıda piezoelektrik elemanlar yerleştirilmiştir. Bunların aynı anda titreşimiyle ortaya çıkan enerji kürenin merkezinde odaklanmaktadır. Ağrı ve ses diğer cihazlara göre daha düşük olmakla beraber taşın kırılması için daha çok seans gerekmektedir. Bu sistemin dezavantajı şok dalgası üretim cihazı çapının fazla geniş olmasıdır. [45-47-54-55].

Noktasal şok dalgası üreten sistemlerde (spark gap gibi) odaklama amacıyla elipsoid bir yansıtıcı kullanılmaktadır. Dizeysel şok dalgası üreten sistemler (piezoelektrik gibi) şok dalgası üretim cihazının özel küresel bir geometri ile düzenlenmesiyle odaklama yapabilmektedir. Elektromanyetik sistemlerde ise şok dalgalarının odaklanması için akustik bir lens kullanılmaktadır [47].



Şekil 9: Piezoelektrik şok dalga jeneratörünün şematik görünümü
(Campbell-Walsh Urology Ninth Edition Fig.44.11' den alınmıştır.)

2.3.8.Enerji iletim sistemi

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

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

2.3.9.Görüntüleme sistemleri

Litotriptörlerde taşın görüntülenmesi için üç çeşit odaklama sistemi kullanılmaktadır.

1. Floroskopik odaklama
2. Ultrasonik odaklama
3. Ultrasonik-floroskopik odaklama [45-46-51].

2.3.10.Floroskopik odaklama sistemi

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

Uygulama sırasında alınan radyasyon miktarı hasta için klasik filmler sırasında alınanlara göre oldukça düşüktür. Alınan radyasyon miktarı, ESWL'yi uygulayan ve devamlı odada bulunan doktorlar için bile röntgen tüpünden bir metre mesafede durulduğu takdirde kabul edilebilir düzeydedir. Bazı litotriptörler radyasyon yayılımını en aza indiren komputeze otopozisyon sistemlerine sahiptirler. Odaklama; taş görüldükten sonra 90 derecelik görüş açısıyla önce bir düzlem üzerinde odak noktasına getirilir ve oblik görüş açısıyla yükseklik ayarlanır. 200 şoktan sonra floroskopi ile odaklama kontrol edilmelidir [45].

2.3.11.Ultrasonik odaklama sistemi

Ultrasonik odaklama sisteminde radyasyon riskinin olmaması, nonopak taşların rahatlıkla lokalize edilip kırılması, aletlerin daha ucuz olması gibi avantajları vardır. Ultrasonik monitorizasyonda hava baloncukları taş fragmentasyonlarının değerlendirilmesinde yanılmalara yol açabileceğinden her 200-300 şok dalgasından sonra kısa bir süre ara verilmelidir. Hem floroskopik hem de ultrasonik görüntüleme sistemini içeren jeneratörler ise yukarıdaki sistemlerin dezavantajlarını ortadan kaldırıp daha verimli bir şekilde kullanılmasını sağlamaktadır [47].

2.3.12. Taş parçalanma mekanizmaları

ESWL ile taş kırılmasında 4 potansiyel mekanizma vardır.

1. Kompresyon fragmentasyon
2. Ufalanma
3. Akustik kavitasyon
4. Dinamik yük [45-55].

Şok dalgaları iki ayrı ortam yüzeyinin akustik empedansları arasındaki farklılıklara bağlı olarak kırılma ve yansıma göstermektedir. Bu farklı akustik empedans, taş ve onu çevreleyen idrar (su) arasında olduğundan şok dalgası daha çok

kırılma ve yansımaya uğramaktadır. Bunun da taşın parçalanmasına sebep olduğu düşünülmektedir.

Vücudun %75' i sudan ibaret olduğu için şok dalgaları çok az bir kayba uğrayarak dokulardan geçip, dakikada kan hacminin beşte birini alan içi kanla dolu (su ortamı) böbrekte, idrarla (su ortamı) çevrili taşa ulaşmaktadır. Parçalanma mekanizması taşa odaklanan şok dalgasının pozitif basınç komponenti ile başlamaktadır. Şok dalgası taşa ulaştığında kısmen yansıtılır. Yine de büyük kısmı geçer ve taş içine emilir. Şok dalgalarının taşa geçen bölümü kısmen taşın arka yüzüne de yansır.

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

Odaklanmış olan şok dalgasının pozitif basınç komponentine ek olarak negatif basınç komponenti (gerilme kuvveti) de taş parçalanma işlemine yardımcı olmaktadır. Eğer gerilme kuvveti yeterince güçlü ise ortamın kuvvetini aşabilmekte ve sıvılarda ortaya çıkan akustik kavitasyon adı verilen fenomeni meydana getirmektedir. Bu akustik kavitasyon taş yüzeyinde olduğu zaman, yüzeyde mikroerezyonlara yol açtığı saptanmıştır. Diğer taraftan aynı fenomen doku hasarına da neden olmaktadır. Sistin taşları için daha çok daha yüksek enerjili şok dalgası ve süresi gerekir. Kalsiyum oksalat monohidrat ve sistin taşları ESWL ile zor kırılan taşlardır [47].

2.3.13.Şok dalgalarının biyolojik etkileri

Domuz ve köpek model çalışmalarında ESWL sonrası oluşan renal hemoraji genellikle üç lokalizasyonda; perirenal, subkapsüler ve intraparakim alanlarda olup bu lokasyonlarda meydana gelen kanamaların her zaman F2 odağında ya da F2 odağı yakınında olduğu tespit edilmiştir. Histopatolojik olarak bu bölgeler incelendiğinde kanamanın ven, arter, glomerül ya da peritübüler kapillerler gibi küçük damarların yırtılması sonucu olduğu tespit edilmiştir [56].

Hemoraji bölgesine yakın nefronlar histopatolojik olarak incelendiğinde şok dalgalarına bağlı direk hasar ve iskemiye sekonder değişikliklere ait bulgular gözlenmiştir. Hayvan modellerinde renal travma derecesini etkileyen faktörler araştırıldığında uygulanan şok dalga sayısı, şok dalgasının gücü, kısa zaman diliminde fazla miktarda şok dalgası uygulanması (yüksek frekans), juvenil ya da yetmezlik olan

böbrek ESWL tedavisi gibi faktörlerin travma derecesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır [57].

ESWL tedavisinde uygulanan şok dalga sayısı arttırıldığında (1000-8000) daha fazla sayıda renal hematoma oluşmaktadır [56]. Ayrıca şok dalga enerjisi arttıkça renal kan akımı azalarak böbrekte oluşan lezyonun çapı artmaktadır [58]. Birçok çalışma da ESWL' nin sadece tedavi edilen böbrekte değil kontralateral böbrekte de belirgin vazokonstriksiyona neden olduğu rapor edilmiştir [57-59].

HM-3 litotriptör ile domuzlarda yapılan bir çalışmada 24 kV, 120 SW/ dakika ve toplam 2000 SW uygulanan böbreklerde oluşan renal hasarın fonksiyonel böbrek hacminin yaklaşık olarak % 6' sında olduğu. 12 kV, 100 SW/dakika ve toplam 2000 SW uygulanan böbreklerde ise oluşan renal hasarın fonksiyonel böbrek hacminin yaklaşık olarak %0,3' ünde olduğu tespit edilmiştir [47].

2.3.14.ESWL Endikasyonları

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Mart 2008'de güncellediği böbrek ve üreter taşlarında yaklaşımda taşın boyutu, opasitesi ve konumuna göre kılavuzu 2009 yılında yayınladı. Buna göre proksimal üreter taşlarına ESWL önerilirken midüreter ve distal üreter taşlarında üreterorenoskopi (URS) ESWL ile birlikte ilk tercihler arasında yer almaktadır. Böbrek taşlarında ise taşın boyutu önem kazanmaktadır. 2 cm'den küçük radyopak ve sistin taşlarında ESWL birinci tercih olmakta ürik asit taşlarında ise ilk tercih hala kemolizistir. 2 cm'den büyük tüm böbrek taşlarında (ürik asit taşı hariç) ve koraliform kalküllerde ilk tercih Perkutan Nefrolitotomi (PNL) olarak belirtilmiştir (Tablo II ve III) [60].

Tablo-II: Büyük çapı ≤ 20 mm (yüzey alanı ≤ 300 mm ²)olan böbrek taşlarının aktif tedavisi için öneriler			
Taşın cinsi	Önerilen prosedür	KD	ÖD
Radyo-opak taşlar (kalsiyum taşı)	1. ESWL	1b	A
	2. PNL	1b	A
İnfeksiyon taşları ve infeksiyonlu taşlar	Obstrüksiyonun bulunmaması ve semptomatik infeksiyonun yeterli şekilde tedavi edilmiş olması koşuluyla, bu taşlar da diğer taşlar gibi tedavi edilebilir.	2a	B
Ürik asit taşları	1. Oral kemoliz	2a	B
	2. Stent + ESWL + oral kemoliz	2a	B
Sistin taşları	1. ESWL	2a	B
	2. PNL 3. Açık ya da video-endoskopik retroperitoneal cerrahi	2a	B
KD = kanıt düzeyi; ÖD = öneri derecesi; ESWL = ekstrakorporeal şok dalgasıyla litotripsi, piezolitotripsi de dahil;PNL = perkütanöz nefrolitotomi.			

Tablo-III: Büyük çapı >20 mm (yüzey alanı >300 mm ²)olan böbrek taşlarının aktif tedavisi için öneriler			
Taşın cinsi	Önerilen prosedür	KD	ÖD
Radyo-opak taşlar (kalsiyum taşı)	1. PNL	1b	B
	2. ESWL, stentle birlikte ya da stent olmadan	2a	B
	3. PNL + ESWL	2a	B
İnfeksiyon taşları ve infeksiyonlu taşlar	Obstrüksiyonun bulunmaması ve semptomatik infeksiyonun yeterli şekilde tedavi edilmiş olması koşuluyla, bu taşlar da diğer taşlar gibi tedavi edilebilir.	2a	B
Ürik asit taşları	1. Oral kemoliz	2a	B
	2. Stent + ESWL + oral kemoliz	2a	B
Sistin taşları	1. PNL	2a	B
	2. PNL + ESWL	2a	B
	3. PNL + Fleksible nefroskopi	2a	B
	4. Açık ya da video endoskopik retroperitoneal cerrahi	2a	B

2.3.15. ESWL’ de anestezi

1980’de Klinik ESWL’ nin başlamasından sonra litotripsi için anestezi yaklaşımı değişmiştir. O günler de, modifiye edilmemiş HM3 aletinin önerilen kV dozlarında güçlü şok dalgası yarattığından tolere edilemeyen ağrıya sebep olmakta ve rejijyonel ya da genel anestezi gerektirmekte idi.

Ürologlar ve litotriptör üreticileri HM3’ün birçok renal kalkülün fragmentasyonu için gerekli kV yönünden daha güçlü olduğunu fark etmişler, daha az güçlü litotriptörler için daha az anestezi gerektiğini görmüşlerdir. Modifikasyon yapılmamış orijinal HM3 litotriptörlerinin düşük kV dozlarında mükemmel sonuçlar ve hayvan deneylerinde, daha küçük lezyonlar (F2’de) elde edilmiştir.

ESWL esnasında hastanın rahatı, direkt olarak ciltten geçen şok dalgasının yoğunluğuna ve fokus noktasının boyutuna bağlıdır. 1990’larda ESWL ilk tanıtıldığında bulunan birçok yeni ve kullanışlı anestezi teknikleri üretilmiştir. Kısa etkili parenteral sedatif/narkotikler; alfentanil, midozolam ve propofolü içermektedir. Topikal ajanlar ise EMLA kremidir. Narkotik alfentanil ve sedatif hipnotik olan midazolam ve propofol gibi kısa etkili ajanlar değişik varyasyonlarda birçok çeşit litotriptör ile olan ESWL tedavisinde eğer hasta isterse kullanılmakta ve hasta için genel ya da rejijyonel anestezi ihtiyacını azalmaktadır.

ESWL esnasında anestezi ihtiyacını azaltan diğer bir yaklaşımda topikal ajanların kullanımıdır. Lidokain ile prilokainin karışımı olan EMLA krem ESWL esnasında anestezi ihtiyacını belirgin olarak azaltmaktadır.

Bütün hastalar düşük enerjili ESWL ile tedavi olanağı bulamadığından, ESWL içine en uygun yaklaşım ve seçimi değerlendirilmelidir. Sistin, kalsiyum oksalat monohidrat ya da bruşit taşları fragmentasyona rezistan olarak bilinirler. Bunların varlıklarında şüphe edilirse, yüksek şok dalga enerji seviyeleri gerekmekte ve artan anestezi ihtiyacı söz konusu olacaktır. Çocuk ve anksiyetesi olan hastalar için en iyi yöntem genel anestezidir [19-61].

2.3.15.ESWL ‘nin kontrendikasyonları

Böbrek taşlarının ESWL ile tedavisinde hasta seçimi, tedavinin başarısı açısından en önemli etkindir. Hastaya bağlı faktörlerin yanı sıra taşın boyutu, sayısı, kimyasal yapısı, lokalizasyonu ve üriner sistemin anatomisi de önem taşımaktadır. Elde

edilen ilk klinik deneyimlere göre hastaya bağı bir dizi kesin kontrendikasyonlar bildirilmiştir [62].

2.3.16 Mutlak Kontrendikasyonlar

1. Tedavi edilmemiş kanama bozuklukları
2. Gebelik
3. Anestezi verilmesi gerekli durumlarda anestezinin kesinlikle kontrendike olduğu durumlar [53].

2.3.17 Teknik Olarak Kontrendikasyonlar (Kesin)

1. Aşırı şişmanlık (vücut ağırlığının 130 kg üstünde olması)
2. Bazı iskelet anormallikleri [53].

2.3.18 Relatif Kontrendikasyonlar

1. Üriner sistem obstrüksiyonları:
 - a-İnfundibulum (Kaliks boynu) darlığı
 - b-Üreteral darlık
 - c-İnfravesikal obstrüksiyonlar
2. Tedavi edilmemiş üriner sistem infeksiyonları
3. Aktif tüberküloz [53].

2.3.19. ESWL Komplikasyonları

ESWL' nin klinik kullanıma girdiği yıllarda böbrek ve üreter taşlarının şok dalgası ile tedavisinin ilk sonuçları cesaret verici olması nedeniyle tüm böbrek ve üreter taşlarının tedavisinde noninvaziv bir yöntem olarak ESWL hızla kabul gören alternatif bir tedavi şekli oldu [50].

Artan klinik tecrübe ile beraber üriner sistemin taşlardan tamamen temizlenebilmesi hastanın anatomik yapısı ve taşın kompozisyonuna bağı olabileceği görüldü. Bu sınırlayıcı faktörler nedeni ile klinisyenler hastalara çoklu ESWL tedavisi önermeye başladı. Çünkü noninvaziv bir yöntem olan ESWL' nin zararsız olduğu düşünülüyordu. Gerçekte bu yanlış inanış ESWL' nin dokularda hasar oluşturmadığı ve şok dalgalarının vücudu zararsızca geçtiği görüşüne bağılıydı. ESWL klinik olarak iyi tolere edilebilen bir yöntem olmasına rağmen ürologların potansiyel yan etkilere karşı

dikkatli olmaları gerekirdi. Daha sonraki yıllarda birçok çalışmada şok dalgalarının sadece vücudu geçmediği belirgin doku hasarı oluşturabileceği yayınlandı.

Bu günlerde ESWL kavramı hasta seçimi, şok dalga sayısı, şok dalga gücü ve uygulanan şok dalga tedavi sayısı gibi faktörlere dikkat edilerek basit bir tedavi gibi algılanabilir [63].

2.3.19.1. Böbrek dışı komplikasyonlar

Ağrı:

İlk litotriptörler hasta konforu açısından pek başarılı değildi. Modifiye edilmemiş HM-3 litotriptörler 18-24 kV şok dalga gücüyle tedavi edilen hastalar, ESWL uygulanan tarafta flank ağrısı, ciltte morarma ve peteşiden şikayet ediyorlardı [51]. Kanıtlar ESWL'nin belirgin kas travmasına neden olduğunu gösterdi. Enzim çalışmalarında ESWL tedavisi sonrası ilk 24 saatte kreatinin fosfokinaz (CPK) düzeyinin yükseldiğini tespit edildi. İkinci ve üçüncü kuşak litotriptörler de hasta konforunu sağlamak için litotriptörler modifiye edilerek F1 odağından çıkan şok dalgalarının geniş bir diyafram ile F2 odağına odaklaması sağlanarak kutanöz ağrı azaltılmaya çalışıldı [63].

Üriner sistem infeksiyonu ve sepsis:

Komplike olmayan SWL tedavisinden sonra sepsis insidansı % 1 den azdır. SWL ile staghorn bir taş tedavi edilirse sepsis insidansı % 2.7 ile % 56 arasında değişmektedir. Preoperatif idrar kültürü pozitifliğinde ve üriner obstrüksiyon varlığında ESWL sonrası sepsis riski artar. Bu nedenle ESWL tedavisi sırasında idrar steril olmalı ve distal üriner obstrüksiyon olmamalıdır. infekte taşı olan hastalara uygun antibiyotik tedavisini takiben SWL den sonra üriner sistemin taştan tamamen temizlendiğinden emin olmak için perkütan nefrolitotomi (PNL) veya üreterorenoskopi (URS) uygulanabilir [63].

Visseral organ yaralanmaları:

Nadir olmasına rağmen birinci, ikinci ve üçüncü kuşak litotriptörlerin neden olduğu ESWL sonrası visseral organ yaralanmaları ile ilgili birçok yayın mevcuttur.

Serum amilaz ve lipaz yüksekliği ile karakterize akut nekrozitan pankreatit bildirilmiştir [64]. Klinik olarak belirgin pankreatit bulguları olmasa bile proksimal

üreter ve böbrek taşlarının ESWL ile tedavisi sonrası 1. haftaya kadar serum amilaz, serum lipaz ve üriner amilaz düzeyleri yüksek seyredebilir [65].

ESWL tedavisini takip eden ilk 24 saat içerisinde bilirubin, laktat dehidrogenaz ve serum aspartat transaminaz yüksekliği ile karakterize karaciğer travması tespit edilebilir [57]. Enzim yüksekliği 3–7 gün içerisinde düşmeye başlar ve genellikle tedavi sonrası 3. Ayda normale döner. Birinci ve 3. Kuşak litotriptörler ile tedavi edile hastalarda subkapsüler hepatik hematoma geliştiği rapor edilmiştir. Hepatik ven trombozunun eşlik ettiği hepatik hematoma olgularında acil cerrahi eksplorasyon gerekebilir [66]. ESWL sonrası dalak rüptürü gelişen ve splenektomi yapılan vakalar bildirilmiştir [67].

ESWL sonrası gastrik ve duodenal erozyon sık gözlenen bir komplikasyondur. ESWL sonrası erken dönemde başlayan hemotokezya kolon mukozasında sekonder bir yaralanmaya bağlı olabilir ve genellikle konservatif tedavi gerektirir. Ayrıca kalın ve ince barsak perforasyonu gibi ciddi komplikasyonlarda rapor edilmiştir [63].

Kardiyovasküler sistem yaralanmaları:

Miyokard infarktüsü ve serebrovasküler yaralanmalar bildirilmiştir. Dornier HM-3 ile yapılan erken klinik çalışmalarda şok dalgalarının kardiyak aritmiye neden olduğu tespit edilmiştir ve ESWL sırasında R dalgası ile (pozitif şok dalgası) kalp ritmi senkronize edilmiştir. Kardiyak aritmiler genellikle spark gap ve piezoelektrik litotriptörler ile tedavi sırasında elektrokardiyogram ile senkronize edilmeyen hastalarda gözlenmiş ve bu aritmilerin genellikle minör ve hayatı tehdit etmeyen aritmiler olduğu gözlenmiştir [63].

Kalsifiye abdominal aort anevrizması olan hastalarda ESWL sonrası anevrizmal rüptür bildirilmişse de Vasavada ve ark.'nın yaptığı in vitro bir çalışmada maksimum 1000 şok dalası uygulandığında anevrizmal dokuda belirgin bir histopatolojik değişiklik tespit edilmediğini yayınlamışlardır.(gb-60) 2 cm'nin altındaki renal anevrizmalarda ve 5 cm'nin altındaki abdominal anevrizmalarda komplikasyonsuz ESWL tedavisi yapıldığı bildirilse de bu tür hastalarda tromboembolik olaylar ve anevrizmal rüptür gelişebilme ihtimali olduğundan PNL ya da URS tercih edilebilir [63].

Akciğer yaralanması:

Şok dalgasına direkt maruz kalan akciğer parankimi hasar görebilir. Teorik olarak akciğer bazali ile böbrek arasında fazla mesafe olmadığından çocuklar daha fazla risk altındadırlar. ESWL sonrası çocuk ve erişkinlerde gözlenen hemoptizi önemsiz olsa da hayatı tehdit eden hipoksemi ve ölümler bildirilmiştir [63].

Fetal ve reproduktif organ yaralanmaları:

Gebelikte ESWL kontrendikedir. Gebelik sırasında URS ile birlikte holmium lazer ile taş ablasyonu ya da basket ile taş ekstraksiyonu güvenle uygulanabilir. ESWL tedavisi planlanan gebe hastalara gebelik sırasında üreteral kateter yerleştirilip ESWL doğumdan sonraya ertelenmelidir.

Bu güne kadar ESWL uygulanan hastalarda reproduktif organlarda herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Doğurganlık çağında distal üreter taşı tanısı ile tedavi edilen kadın hastalarda gebe kalma yönünden fark gözlenmemişse de olası yan etki potansiyeli nedeniyle bazı hekimler doğurganlık çağındaki distal üreter taşlı hastalara ESWL tedavisinden kaçınırlar [63-69].

2.3.19.2. Akut renal yaralanma:

Hematom/hemoraji:

ESWL' nin en sık görülen komplikasyonu supkapsüler hematom formasyonudur. Klinik olarak belirgin hematom oranları litotriptörün tipine bağlı olsa da %0.06 ile %12 arasındadır [57]. Litotriptörün tipi ne olursa olsun 200 den fazla şok dalgası uygulanan hastalarda genellikle ilk 12 saatte düzelen gross hematüri olacaktır. Gross hematüri renal hasarı işaret eder [63].

Küçük venüller şok dalga hasarına duyarlıdırlar. Vasa rekta, kortikal kapillerler, interlobüler ve arkuat damarlar gibi birçok vasküler yapı şok dalgalarından etkilenir [70]. ESWL sonrası oluşan böbrek doku hasarı derecesi doza bağlıdır, uygulanan şok sayısı ve gücü arttıkça böbrek doku hasarı artar [71].

Elektrohidrolik litotriptörler ile tedavi edilen hastalarda ESWL sonrası perirenal hematom insidansı %0.2-1.5 dir [64]. Ancak gerçekte subklinik hematom oranı daha yüksektir. ESWL sonrası rutin BT veya MR ile radyolojik tarama yapılan çalışmalarda perirenal hematom oranı %20-25' dir. Ayrıca ESWL sonrası ilk 24 saat içerisinde lokalize hematom veya ödem tedavi edilen böbreklerin % 63–85' inde tespit edilmiştir.

Çoğu hematoma kalıcı yan etki olamadan geriler, nadiren de devam eder. Genel olarak perirenal sıvı birkaç gün içerisinde kaybolur oysa subkapsüler sıvı veya kanın çözülmesi 6 hafta ile 6 ay arasında sürebilir. Ancak çok nadiren de olsa büyük hematomlarda kan transfüzyonu hatta anjiyoembolizasyon gerekebilir [63].

Hematoma için risk faktörleri; elektrohidrolik litotriptör kullanılması, tedavi edilmemiş üriner infeksiyon varlığı, bilateral ESWL tedavisi ve hipertansiyondur. Hipertansiyon derecesi belirgin bir risk faktörüdür. Kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda ESWL sonrası hematoma insidansı %2.5' ten %3.8' e çıkmıştır. Bazı çalışmalarda ESWL sonrası oluşan subkapsüler hematomun hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve obezite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [63].

Subkapsüler hematoma oluşması ayrıca yaşa bağlıdır. Bir çalışmada elektromanyetik litotriptör ile yapılan 415 ESWL uygulamasında subkapsüler hematoma oranı %4.1 bulunmuş. Hipertansiyon ve şok dalga sayısının hematoma ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Multivaryant analizi ile bulgular değerlendirildiğinde ESWL ye bağlı hematoma gelişme riski her dekatta 2 kat arttığı tespit edilmiştir. Böylece ileri yaş ESWL sonrası komplikasyonlar için belirgin bir risk faktörüdür [72].

Kanama bozukluğu olan hastalarda ESWL hayatı tehdit eden retroperitoneal kanamalara neden olabileceği unutulmamalıdır. Tedavi öncesi hastanın kanama diatezi düzeltilmelidir. Eğer koagülopati medikal olarak oluşturulmuş ve mekanik kalp kapağı ya da ilaç salınlı kardiyak stentli hastalarda olduğu gibi güvenli olarak kesilemiyorsa bu tür hastalarda URS planlanabilir [73].

Fonksiyonel renal hasar:

İnsan modeli histopatolojik çalışmalar ESWL sonrası böbrekte oluşan akut değişiklikleri kanıtlamıştır. ESWL tedavisinin 1. haftasında alınan böbrek biyopsilerinde şok dalgalarının uygulandığı alanlarda tübüler, vasküler, interstisyel değişiklikler tespit edilmiştir. Bu alanlardaki nefronlarda yapısal bozukluklar ve dejeneratif değişiklikler gözlenmiştir. Mikrovasküler değişiklikler ise endotel hasarı ile birlikte olan venöz dilatasyon ve trombus formasyonu idi. Seitz ve ark. piezoelektrik ESWL ile tedavi edilen 4 hastanın renal histopatolojilerini incelediklerinde kortikomedüller bileşkede intaparankimal kanama odakları tespit etmişlerdir [74]. Hemoraji derecesini uygulanan şok dalga sayısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Klinik

dozlarda uygulanan şok dalgaları F2 odağı etrafında nefronlarda, küçük ve orta büyüklükteki kan damarlarında hasara neden olduğu bildirilmiştir [63].

Canlılar üzerindeki çalışmalarda ESWL' nin böbrek fonksiyonlarında geçici bozulmaya neden olduğu tespit edilmiştir. ESWL sonrası renal kan akımında % 30'a yakın azalma olduğu ve bu azalmanın uygulanan şok dalga sayısı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Diğer birçok çalışmada F2 odağında ve tedavi edilmeyen böbrekte de kan akımında azalma olduğu tespit edilmiştir [63].

2.3.19.3. Taş fragmanlarına bağlı komplikasyonlar:

Steinstrasse (Taş yolu):

Almanca bir kelime olan Steinstrasse, ESWL sonrası oluşan taş fragmanlarının üreterde birikmesini tanımlar. ESWL yapılan olgularda %2-10 arasında görülür. Üreterde biriken taş fragmalarının uzunluğu 5 cm den küçük ve üriner sistemde enfeksiyon yoksa basit taş yolu, 5 cm den büyük ve beraberinde üriner enfeksiyon varsa komplike taş yolu olarak tanımlanır. Komplike taş yolu acil üriner trakt dekompresyonu gerektirir.

Taş yolu oluşumu direkt olarak ESWL uygulanan taşın hacmi ile koreledir. Taş boyutu arttıkça taş yolu oluşma insidansı da artar [63]. Taş çapının > 2 cm olması, dilate renal ünite, >22 kV enerji kullanılması taş yolu oluşumu için risk faktörleridir [75]. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi renal kolik, üriner enfeksiyon ya da böbrek yetmezliği değişik klinik tablolar gösterebilir. Taş yolunun % 70 den fazlası distal üreterde gözlenir [63].

Çoklu ESWL uygulamaları:

ESWL de genel prensip taş boyutu arttıkça taşsızlık oranı azalır ve yardımcı prosedür gerekliliği veya ek ESWL gereksinimi artar. Taşsızlık oranları $10 \leq \text{mm}$ taşlarda %79.9 (%63-90), 11–20 mm taşlarda %64.1 (%50-82.7), > 20 mm taşlarda %53.7 (%33.3-%81.4) tür. 1-2 cm arası taşlarda ek ESWL gereksinimi %10 iken 2-3 cm taşlarda %33.3' tür [57].

2.3.19.4. ESWL'nin uzun dönem etkileri:

ESWL ile oluşan doku hasarının uzun dönem yan etkilere neden olup olmadığı önemli bir endişeydi. Bu konudaki veriler sınırlı olmasına rağmen bazı kanıtlar ESWL tedavisinin uzun dönem yan etkilerinin var olduğunu göstermektedir. Gözlemsel sonuçlar bu endişeleri destekler nitelikteydi. Şok dalgalarının neden olduğu akut vasküler lezyon skar formasyonuna dönüşüyor ve kronik nefron kaybına neden oluyordu [63].

Newman ve ark. köpekler üzerinde HM3 litotriptör ile yaptıkları deneysel çalışmada ESWL' den bir ay sonra böbreklerde fibrozis oluştuğunu göstermişler ve skar dokusunun yaygınlığının uygulanan şok dalgalarının dozuna bağlı olduğunu tespit etmişler [76].

Böbrek taşının ESWL ile tedavisinden sonra oluşan renal skar görüntüleme çalışmaları ile de gösterilmiştir. Bir çalışmada ESWL uygulanan böbrekler SPECT (single photon emission CT) incelenmiş ESWL uygulanan tüm böbreklerde vasküler perfüzyonun azaldığı ve bazı böbreklerde fokal zondan (1.9 x 1.5 cm) büyük skar tespit edilmiştir [77].

Bazı çalışmalar ESWL den uzun süre sonra böbrek fonksiyonlarında azalma olduğunu belirtse de klinik olarak anlamlı fonksiyonel azalma tam olarak bilinmiyor. İnsanlarda ESWL den 17-21 ay sonra efektif renal plazma akımında azalma bildirilmiştir [78].

ESWL' ye bağlı yeni başlangıçlı hipertansiyon (HT) hala tartışmalıdır. ESWL sonrası kan basıncında ki artışa ilk olarak 1986 yılında Peterson ve Finlayson tarafından dikkat çekilmiştir [64]. Birçok araştırmacı ESWL ile HT ilişkisini araştırmıştır. Janetschek ve ark. 60 yaş üstü ESWL uyguladıkları hastalarda 26 aylık takipleri sonucu yeni başlangıçlı HT oranını %17.5 olarak rapor etmişlerdir. Bu çalışma yaşlı böbreklerin ESWL ile zarar görmesi kaygılarına yol açmıştır [79].

Daha önceki çalışmalarda ESWL'nin DM yol açacağı ve bu etkinin uygulanan şok dalga sayısı ile ilişkili olduğu bildirilmişse de, Sato ve ark. böbrek taşı tanısı ile ESWL ile tedavi edilen hastalar ile üreter taşı tanısı ile ESWL ile tedavi edilen hastaları karşılaştırmış ve 17 yıllık takip sonucunda her iki grupta da yeni başlangıçlı HT ve DM için artmış bir risk olmadığını yayınlamışlardır [80].

2.4. Sirolimus(rapamisin;rapamune®;wyeth Research, Philadelphia, PA)

İlk kez 1975 yılında büyük okyanusta bulunan Şili'ye bağlı Rapa Nui-Paskalya adasından alınan toprak örneklerinde *Streptomyces hygroscopicus* isimli organizmadan izole edilmiştir. 1989 yılında Calne ve Morris ayrı ayrı hayvansal deneylerde allogreft rejeksiyonunu önlediğini gösterdiler. Faz I çalışmaları 1991 yılında başlamıştır. Kimyasal formülü $C_{51}H_{79}NO_{13}$ olan Rapamisin (Sirolimus) 1999 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır [81-82].

Sirolimus lipofilik makrosiklik bir laktondur. Sitozolik immunofilin FK bağlayıcı protein 12 (FKBP12) immunosüpresif kompleks oluşturur. Bu kompleks serin-treonin kinaz ve mammalian target of rapamisin (mTOR) moleküllerini bloke eder. mTOR protein kinaz yolu ile hücre büyümesi ve çoğalmasını düzenleyen bir komplekstir. Serin-treonin inhibisyonu hücre siklusunun G1 fazında duraklamaya ve apoptoza yol açar. Sirolimus, programlı hücre ölümünü ve IL-2 yi bloke ederek T hücre proliferasyonunu bloke eder [81-82].

Sirolimusun oral sıvı ve tablet olmak üzere iki formu vardır. Bu iki formülasyon biyoeşdeğerdir. Sirolimus yağda çözünebilen suda çözünemeyen bir ilaçtır.

Solüsyon formu 2 saat, tablet formu 6 saat sonra plazmada maksimum konsantrasyona ulaşır. Yağda çözünebilme özelliği nedeni ile dağılım hacmi büyüktür. İlacın yarılanma ömrü 60 saattir. Sirolimus sitokrom P450-3A4 izoenzimi ile metabolize edilir ve karaciğerden elimine olur. Sirolimusun metabolitleri inaktiftir [81-82].

Bir sitokin olan TGF-beta normal ve kanserli hücrelerin gelişiminde bir çok düzenleyici etkiye sahiptir. Çeşitli kanser tiplerinde TGF- beta reseptörlerinin artışı tespit edilmiştir. Tümör hücreleri tarafından TGF-beta ekspresyonun artması lokalize immunosüpresyon veya artmış anjiogenez gibi tümör hücrelerine bir çok fayda sağlar. Kanser hücrelerinin epitelyal hücrelerden mezenkimal hücrelere dönüşmesini (EMT: "epithelial to mesenchymal transition") sağlayarak kanser hücrelerinin invazyon ve metastaz gibi özellikler kazanmasına neden olur. TGF-beta epitelyal hücrelerin mezenkimal hücrelere dönüşmesini mTOR reseptörlerini aktive ederek sağlar. Rapamisin(sirolimus) mTOR reseptörlerini spesifik olarak inhibe ederek TGF-beta ile düzenlenen hücresel translasyon yolunu bloke eder. Sonuç olarak kanser

progresyonunda TGF-beta'nın EMT 'deki rolü kanserli hücrelerin mTOR inhibitörleri ile tedavisi için bir fırsat temsil edebilir [83].

2.5.Renal Fibrozis Patogenezi:

Renal fibrozis; iltihabi hücre infiltrasyonu, renal parankim kaybı, tubülointerstisyel fibrozis ve glomerülosklerozis ile karakterizedir. Bu patoloji sıklıkla EMT/fibrozis aktivasyonu, monosit/makrofaj infiltrasyonu, ve hücrel apoptozis gibi altta yatan komplike hücrel olaylar sonucu oluşur. Böbreğin ilk yanıtı tübüler hücreleri aktive ederek sonunda renal fibroze katkıda bulunacak olan proinflamatuvar moleküllerin sentezlenmesine neden olur. Aktive olan tübül hücreleri monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi birçok kemotaktik molekül sentezler. T hücreleri aktive olarak C3a ve C5a gibi potent monosit kemoatraktan molekülleri sentezler. Dolaşımdaki monositler kemotaktik ve kemoatraktan moleküler sayesinde glomeruler ve interstisyel alana göç eder. Peritübüller kapiller epiteli ve infiltre olmuş monositler reaktif oksijen radikalleri (ROS) gibi inflamatuvar ve fibrojenik sitokinleri üretirler. Sonuç olarak inflamatuvar cevap mesengial hücreler, fibroblastlar, EMT aktivasyonuna neden olarak ekstrasellüler matriks (ECM) sentezlenmesini başlatır.

Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) renal fibroziste anahtar mediatördür. Üç izoformu bulunan TGF- β (TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3) memeli hücrelerinin hemen hemen hepsinde sentezlenir. Heteromerik transmembran TGF- β resptör kinazın ligand bağımlı aktivasyonu intasellüler smad ailesi proteinlerinin aktivasyonunu sağlayarak hücre içi olayları gerçekleştirir. Smad 2 ve Smad 3 ün TGF- β ile aktivasyonu fibrozisi stümüle ederken Smad 7'nin aktivasyonu fibrosizi inhibe eder.

TGF- β 'nın fibrotik etkileri iki hücrel olayla, apoptozis ve EMT ile özetlenebilir. TGF- β ile apoptozisin uyarılması peritübüller ve glomerüler kapillerler kaybı, tübüler atrofi ve glomerüloskleroz ile sonuçlanır. Diğer yandan TGF- β ile EMT aktivasyonu tübüler atrofi ve interstisyel miyofibroblast oluşumu ile sonuçlanır.

Fareler üzerinde yapılan birçok deneysel çalışmada renal fibrozis anti- TGF- β antikorları ve TGF- β reseptör blokekörleri nötralize edilmeye çalışılmıştır. Ancak kesin bir sonuç elde edilememiştir. Bu çalışmalarda kullanılan farelerin TGF- β yetmezliğine bağlı masif inflamasyondan ölmeleri TGF- β 'nın anti-inflamatuvar bir etkisinde olduğunu göstermiştir [84].

3.GEREÇ YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından (15.01.2009 tarih 2009/2 numaralı proje) onaylanan bu proje, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı ESWL ünitesi, Patoloji Anabilim Dalı ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapılmıştır. Araştırmamızın finansmanı Ondokuz Mayıs Üniversitesi AR-GE Birimleri, Proje Yönetim Ofisi tarafından (PYO. TIP.1904.09.019 numaralı proje) sağlanmıştır.

Çalışmada, deney hayvanı olarak Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde üretilen, 2 aylık, ağırlıkları 280-300 gr olan eşit sayıda erkek ve dişi Spraque Dawley tipi ratlar kullanıldı.

Ratlar çalışma boyunca, hayvan laboratuvarında hava döngüsü ve 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ışık döngüsü sağlanan bir odada tutuldular. Bakımları laboratuvar teknisyenleri tarafında yapıldı, şehir suyu ve sıçan yemi ile beslendiler.

Ratlar çalışma öncesi ve nefrektomi yapılmadan önce tartıldı. Çalışma öncesi ve çalışma sonrası vücut ağırlıkları karşılaştırıldı.

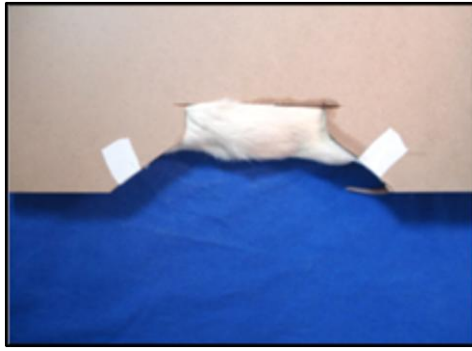
Çalışmada 2 ana grup oluşturuldu; gruplar erken dönem ve geç dönem olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı ve toplam 4 grup oluşturuldu. (tablo-4).

Tablo IV: Deney grupları ve rat sayıları

	Grup 1 (ESWL)	Grup 2 (ESWL+sirolimus)
Erken (E)	6	6
Geç (G)	6	6

3.1 Ratlarda Deneysel ESWL Modelinin Oluşturulması

Ratlar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Üroloji Anabilim Dalı ESWL ünitesine taşıma kafesleri ile getirildi. Ratlara 100mg/kg ketamin ve 20 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun®) intraperitoneal olarak uygulanarak genel anestezi sağlandı. Ratların kuyruk venine 24 G iv. kateter takıldı. Takiben ratlar ESWL cihazının (Elektrohidrolik Stonelith Smart litotriptör PCK, Türkiye) masasına alındı ve sol torakoabdominal bölgeleri açıkta kalacak şekilde kesilmiş tahta bloklar üzerine tespit edildi.

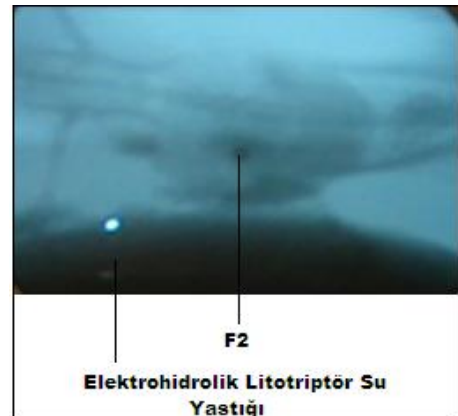
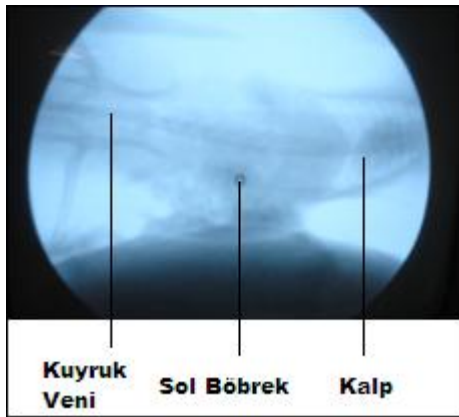


Şekil 10: Tahta bloklara ratların tespiti.



Şekil 11: ESWL masası düzeni.

Ratların kuyruk venindeki iv. kateterden 2cc/kg dozunda sodyum amidotrizoat (Urografin® 76%) verilerek böbrek toplayıcı sistemi floroskopik olarak görünür hale getirildi. Floroskopi eşliğinde sol böbrek orta pole fokal zon gelecek şekilde odaklama yapıldı.



Şekil 12: İV. kontrast madde sonrası üst üriner sistemin floroskopi görüntüsü

ESWL cihazının elektrohidrolik güç kaynağını örten plastik membran ile rat arasına jel konuldu. Odaklama işleminden sonra tüm ratların sol böbreğine 15 kV, 60 SW/dakikada toplam 1000 şok dalgası uygulandı. Her 200 şok dalgasında bir 2-3 dakika beklenerek F2 odağı kontrol edildi.



Şekil 13: Ratlara ESWL uygulanması.

Grup 1: ESWL grubu

Bu gruptaki ratlara 15 kV, 60 SW/dakika, toplam 1000 şok dalgası uygulandı. Çalışma başlangıcında ve nefrektomi öncesi ağırlıkları tartılarak kaydedildi. Erken dönem gruptaki ratların; ESWL sonrası 15. günde, geç dönem gruptaki ratların ise ESWL sonrası 2. ayda sol böbrekleri çıkartıldı.

Grup 2: ESWL + Sirolimus grubu

Bu gruptaki ratlara genel anestezi altında 15 kV, 60 SW/dakika, toplam 1000 şok dalgası uygulandı. Çalışma başlangıcında ve nefrektomi öncesi ağırlıkları tartılarak kaydedildi. ESWL sonrası 1. günden başlanarak gastrik gavaj yöntemi ile 0.8 mg/kg sirolimus, 1cc SF ile sulandırılarak oral yoldan verildi [85]. Erken dönem gruptaki ratların; ESWL sonrası 15. günde, geç dönem gruptaki ratların ise ESWL sonrası 2. ayda sol böbrekleri çıkartıldı.

3.2 Dokuların Alınması

Ratlara anestezi altında laparotomi yapıldı. Takiben sol nefrektomi yapıldıktan sonra eksanguinasyon yöntemi ile sakrifiye edildi.

3.3. Histopatolojik Değerlendirme

Çıkarılan sol böbrekler makroskopik olarak anterior ve posterior yüzü subkapsüler hemoraji açısından değerlendirildi. Hilus seviyesinde koronal olarak kesilerek makroskopik olarak subkapsüler veya parankimal hemoraji, pelvikaliksiyel rüptür olup olmadığı değerlendirilip kayıt edildi. Daha sonra %10'luk formaldehit içinde 24 saat tespit edildi. Doku takip işlemleri sonrası parafine gömülen dokudan 4 mikronluk kesitler hazırlandı. Kesitler HE (Hematoksilen&Eozin) ve PAS (Periodic Acid-Schiff) ile boyandı. Kesitler çalışma grupları hakkında bilgisi olmayan patolog tarafından ışık mikroskobu (Olympus BX50, Olympus CO, Japonya) ile değerlendirildi.

Tübüler hasar (tübüler dilatasyon, intratübüler kanama), interstisyel inflamasyon, interstisyel kanama ve glomerüler ve vasküler konjesyon x200 büyütme ile tüm renal kortekste incelendi. Kronik hasar için bu bulgulara ilaveten tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis varlığı da değerlendirildi. Li X. ve ark. çalışmasından modifiye edilerek hasar bulgularının yaygınlığı semikantitatif olarak yüzde alan ifadesiyle 0-4 skalasında skorlandı (Tablo V) [86]. Her alan için belirlenen skorların ortalaması hesaplanarak o denek için toplam skor verildi.

Tablo V: Histopatolojik bulgularının yaygınlığını yüzde alan şeklinde ifade eden skorumlama sistemi.

Skor	Yüzde
0	Normal (hiç izlenmedi)
1	<10%
2	10-25%
3	26-75%
4	>75%

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analizler

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra Statistical Package of Social Sciences 15 (SPSS 15,0, Chicago, IL, USA) programında bilgisayara aktarıldı ve analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı özellikleri ortalama $\pm$ standart hata, sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplararası karşılaştırmada “Mann-Whitney U” ve “Paired t-test” kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

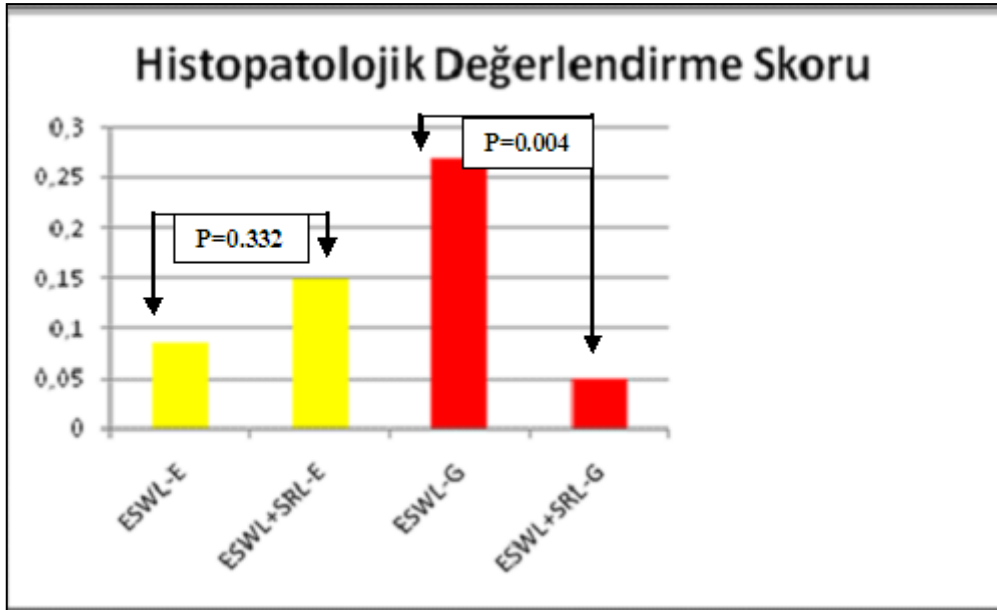
4.1 Makroskopik ve Histopatolojik Bulgular

Makroskopik incelemede tüm gruplarda böbreklerin her iki yüzü normaldi. Koronal kesi yapıldığında erken dönemde daha belirgin olmak üzere ESWL uygulanan deneklerde belirgin parankimal konjesyon izlendi. Ancak hiçbir denekte gözle görünür subkapsüler veya parankimal kanama ya da pelvikaliksiyel rüptür saptanmadı.

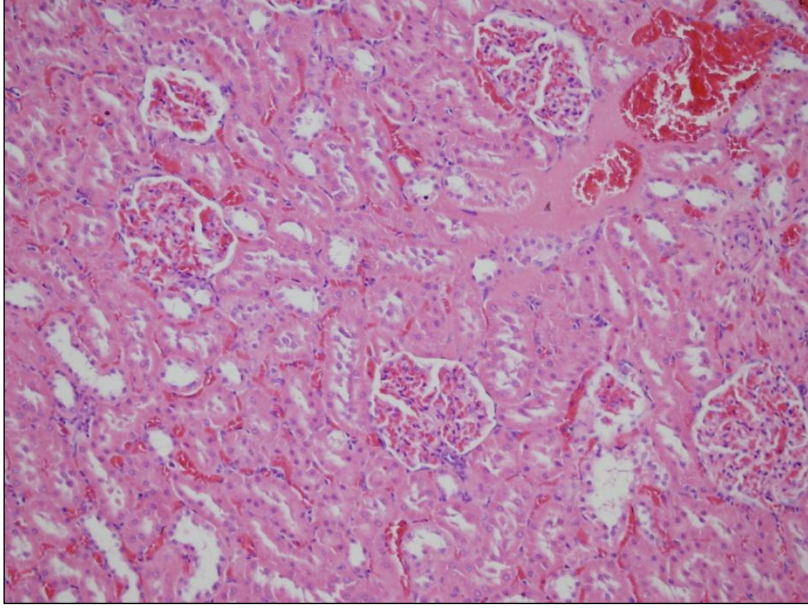
Mikroskopik incelemede subkapsüler veya parankimal kanama hiç bir denekte yoktu. Hem erken hem geç dönem gruplarda belirgin tübüler hasar, tübüler atrofi ve intersrtisyel fibrozis saptanmadı. Geç dönem gruplarında ESWL' nin böbrek dokusunda oluşturduğu değişikliğin konjesyon olduğu tespit edildi.

Sadece ESWL yapılan erken dönem grupta (grup 1E) histopatolojik değerlendirme skoru 0.086 ± 0.094 ; ESWL+SRL erken dönem grubu (grup 2E) için 0.15 ± 0.065 olarak bulundu. Grup 1E ile grup 2E karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.332$)

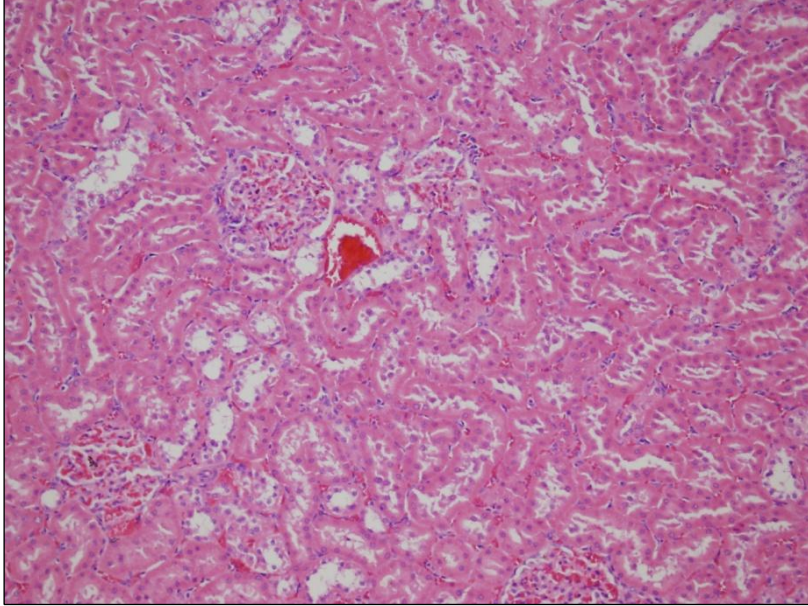
ESWL yapılan geç dönem grupta (grup 1G) histopatolojik değerlendirme skoru 0.27 ± 0.17 ; ESWL+SRL geç dönem grupta (grup 2G) 0.05 ± 0.06 olarak bulundu. Grup 1G ile grup 2G karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. ($p=0.004$)



Şekil 14: Gruplar arasındaki histopatolojik değerlendirme skorunun karşılaştırılması

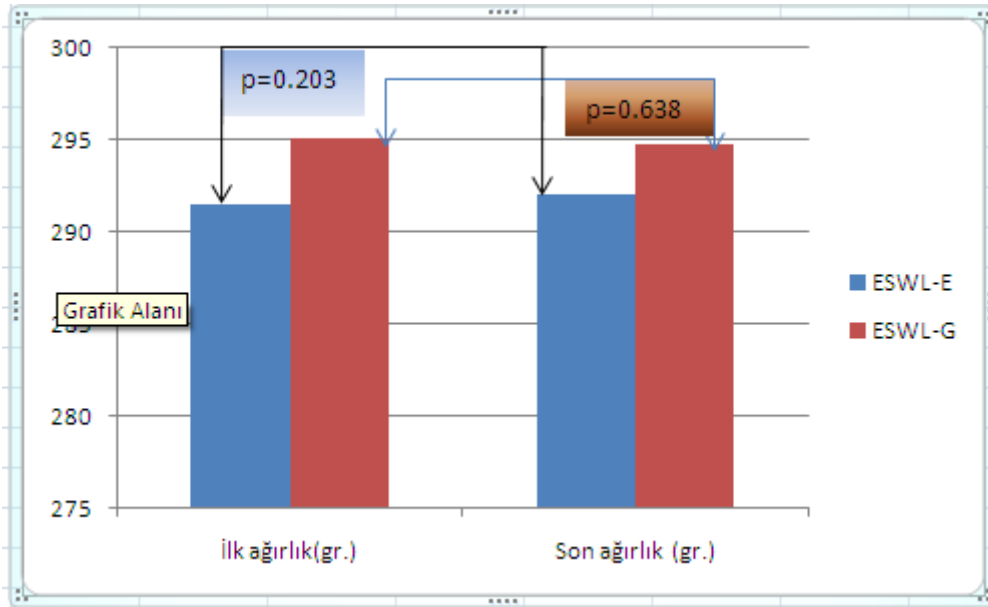


Şekil 15 : Geç dönem ESWL grubu; belirgin konjesyon (x200, HE)



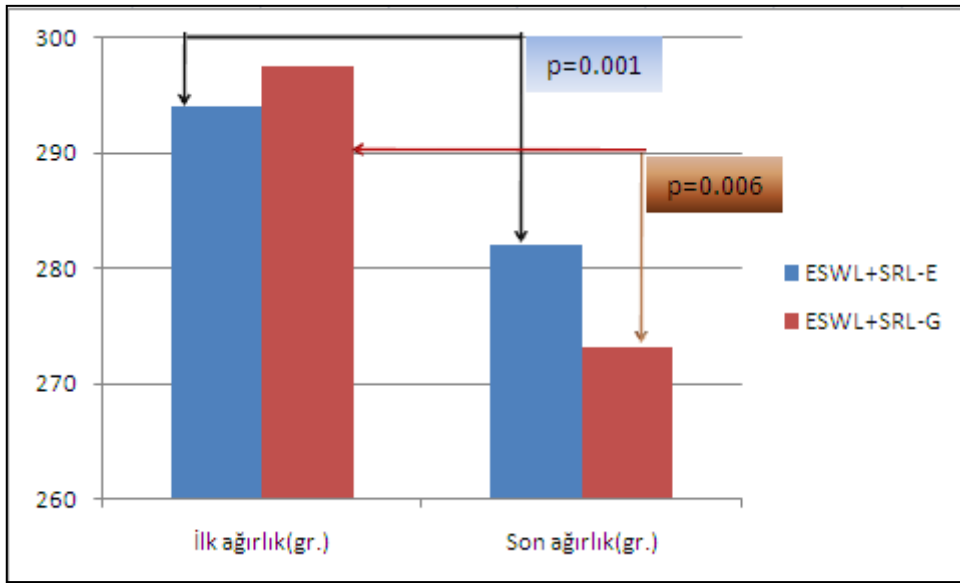
Şekil 16 : Geç dönem ESWL+SRL grubu; konjesyonda belirgin azalma (x200, HE)

ESWL yapılan erken dönem grupta (grup 1E) ratların çalışma öncesi ağırlıkları 291.5 ± 6.18 gr. çalışmanın sonundaki ağırlıkları 292 ± 5.76 gr. idi. ESWL yapılan geç dönem grupta çalışma öncesi ratların ağırlıkları 295.1 ± 7.25 gr. çalışmanın sonundaki ağırlıkları 294.8 ± 6.64 gr. idi. ESWL yapılan erken ve geç dönem gruplarda ratların ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p=0.203$, $p=0.638$)



Şekil 17: ESWL erken ve geç dönem gruplarının vücut ağırlıklarının karşılaştırılması

ESWL+SRL erken dönem grubunda (grup 2E) ratların çalışma öncesi ağırlıkları 294 ± 5.54 gr. çalışma sonundaki ağırlıkları 282 ± 5.32 gr. idi. ESWL+SRL geç dönem grubunda öncesi ratların ağırlıkları 297.5 ± 2.58 çalışmanın sonundaki ağırlıkları 273.1 ± 3.76 idi. ESWL sonrası sirolimus verilen erken dönem (grup 2E) ve geç dönem (grup 2G) gruplar karşılaştırıldığında vücut ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi. ($p=0.001$, $p=0.006$)



Şekil 18: ESWL+SRL erken ve geç dönem gruplarının vücut ağırlıklarının karşılaştırılması

TARTIŞMA

Üriner sistem taşlarının tedavisinde tek noninvaziv tedavi yöntemi ESWL' dir. 1980'lerin başında ESWL tedavisi klinik pratikte kullanılmaya başlamadan önce üriner sistem taşlarının büyük bir çoğunluğu açık cerrahi yöntemlerle tedavi edilirdi. Açık cerrahi yöntemlerin potansiyel komplikasyonları yanında hastaların iyileşmesi için uzun süre hastanede kalmaları gerekiyordu.

Üriner sistem taş hastalığı tekrar edebilen bir hastalık olduğundan taş hastaları zaman içerisinde çoklu invaziv tedavi yöntemleri ile tedavi olmak zorunda kalıyordu. ESWL' nin klinik pratikte kullanılmaya başladığı yıllarda üriner sisteme herhangi bir zarar vermediğine inanılıyordu [87].

Chaussy ve arkadaşlarının 1981 yılında yaptıkları ilk yayında tüm renal pelvis taşlarının komplikasyonsuz bir şekilde tedavi edilebileceğini bildirse de artan klinik tecrübeler ile birlikte ürologlar üriner taşların ESWL ile tedavisini sınırlayan bir takım faktörlerin olduğunu tespit etmişlerdir [88]. ESWL ile üriner taşların her zaman tam olarak kırılmayacağı, rezidüel fragmanların tekrar tedavi gerektirebileceği tespit edilmiştir. Ayrıca alt pol kaliksi, dar infundibulopelvik açısı, kaliks divertikülü gibi böbrek anatomisine bağlı faktörlerin kırılan taş parçalarının temizlenmesinde bir bariyer oluşturabileceği tespit edilmiştir [89].

Tan ve ark. böbrek alt pol taşlarında ESWL tedavisini etkileyen faktörlerin böbrek alt pol infundibulum uzunluğu, infundibulum genişliği ve infundibulopelvik açısının olduğunu yayınlamışlardır [90].

Al-Tawheed ve ark. atnalı böbrek, ektopik böbrek, malrote böbrek ve çift toplayıcı sistem gibi konjenital anormalisine sahip üriner taşı olan hastaların ESWL ile başarılı bir şekilde tedavi edilebileceğini, tedavinin başarısını etkileyen faktörlerin taşın hacmine ve taşın pelvikaliksiyel sistemdeki lokalizasyonuna bağlı olduğunu belirtmişlerdir [91]

ESWL tedavisini sınırlayan diğer faktörler taş boyutu ve taşın lokalizasyonudur. Tarawneh ve ark. yaptığı bir çalışmada taş boyutu, taş lokalizasyonu ve BT' de "Hounsfield unitesine" (HU) ile ölçülen taş dansitesinin ESWL'ye olan etkileri araştırılmış. 750 ve daha az HU sahip taşların ESWL ile başarılı bir şekilde tedavi

edilebileceğini, taş dansitesi ile boyutunun beraber hesaplandığında ise taşların parçalanması için gereken şok dalga sayısının % 73 değişkenlik gösterdiğini tespit etmişlerdir. Yüksek dansiteli, büyük hacimli ve alt polde lokalize taşların ESWL ile tedavi başarısının düşük olduğu ve bu taşlar için ideal tedavi yönteminin PNL olduğunu bildirmişlerdir [92].

Shao ve ark. yaptığı bir çalışmada çapı 0,5-1 cm arasında pelvis taşlarında ESWL başarısının %90,3 olduğunu ve taş boyutunun arttıkça ESWL'nin başarısının düştüğünü > 2cm çapı olan taşlarda % 30.8 olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca kaliks taşlarında böbrek üst kaliksine lokalize taşların tedavisinde ESWL'nin alt kalikse lokalize taşlara göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir [93].

ESWL tedavisini etkileyen diğer bir faktör de taşın morfolojisidir. Kalsiyum okzalat monohidrat, bruşit ve sistin taşları gibi üriner taşların ESWL'ye dirençli olabileceği tespit edilmiştir [94-95].

ESWL'nin klinik kullanımının ve buna paralel olarak zamanla klinik tecrübelerin de artmasına neden olmuştur. Zaman içerisinde ESWL'nin sanıldığı gibi basit bir tedavi yöntemi olmadığı bazen beklenmeyen ya da ciddi yan etkiler görülebileceği rapor edilmiştir [96].

ESWL tedavisinin böbrek dokusu üzerine olan etkileri peri ve intrarenal hemoraji, nekroz ve sonuç olarak skar oluşumudur. Nefrotik düzeyde proteinüri ve yeni başlangıçlı hipertansiyon bazı klinik çalışmalar neticesinde bildirilmiştir. Şok dalgalarının neden olduğu böbrek doku hasarı ve skar formasyonu oluşan komplikasyonları tamamen açıklamakta yetersiz kalırken; ESWL tedavisi sonrası oluşan proteinüri ve yeni başlayan hipertansiyonun hangi mekanizmalarla meydana geldiği net değildir.

Banner ve ark. EDAP LT-01 (piezoelektrik) ve Dornier HM3 (elektrohidrolik) litotriptörler ile yaptıkları deneysel çalışmalarda, litotriptör tipinden bağımsız olarak ESWL tedavisinden 48 saat sonra başlayan ve 1. ayda sıklığı ve şiddeti artan glomerüllerde mezengial proliferatif glomerulopati tespit etmişlerdir. Glomerüllerde tespit edilen bu patolojiye karşın kapiller duvar yapılarının normal olduğu gözlenmiştir [97].

Webber ve ark. Sprague Dawley tipi ratlar ile yaptıkları deneysel ESWL çalışmasında, ratların sağ böbreğine 18 kV' ta 1000 şok dalgası uygulamışlar ve ESWL'nin böbrek üzerine olan etkilerini tedaviden hemen sonra ve tedavinin 1. haftasında makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirmişlerdir. Makroskopik olarak normal veya ESWL' den çok az etkilenmiş böbreklerin yanında interstisyel hemoraji, subkapsüler hematoma ve renal pelvis içerisine kanama tespit edilmiş, Mikroskopik olarak kortikal venüllerin en çok hasarlanan yapılar olduğu, arteriyel yaralanmanın ise komplet arkuat arter oklüzyonundan afferent arteriol ve glomerüler kapillerde gözlenen ekstrevazasyon arasında değişmekte olduğu tespit edilmiştir [98].

Morris ve ark. tavşanlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada gruplara tek seansta 1000 ve 2000 şok dalgası veya 2 seansta toplam 2000 şok dalgası uygulamışlar. ESWL sonrası 1. ayda gama glutamil transferaz ve N-asetil-beta-glukozaminidaz için böbrek fonksiyon çalışmalarında tek seansta 2000 şok dalgası uygulanan grupta kalıcı enzimüri tespit edilmiştir. ESWL sonrası 1. ayda böbrek dokusunda mikroskopik olarak periglomeruler ve intratubuler fibrozisin 1000 şok dalgası uygulanan gruba göre 2 seansta toplam 2000 şok dalgası uygulanan grupta belirgin olarak arttığını ve fibrozisin tedavide uygulanan şok dalga sayısı ile orantılı olduğunu bildirmişlerdir [99].

Dornier HM3 ile yapılan deneysel bir çalışmada ESWL sonrası böbrek dokusunda oluşan lezyon çapının uygulanan şok dalga sayısı ve amplitüdüne bağlı olduğu ve renal papillaların şok dalgalarına özellikle duyarlı bölgeler olduğu tespit edilmiştir [100].

ESWL kapiller, venler ve küçük arterler üzerinde belirgin vasküler travmaya yaratarak parankimal ve subkapsüler hemorajiye neden olabilir. Vasküler lezyon sonrası tubüler ve interstisyel hücreler etkilenir ve travma bölgesine inflamatuvar hücre infiltrasyonu sonucunda fibrozis ve skar oluşumu gelişir. Bu hücresel ve bölgesel değişiklikler böbrek fonksiyon kaybına, hipertansiyona ve artmış üriner taş rekürrensine neden olduğu bildirilmiştir [101].

Ogiste ve ark. ESWL sonrası proksimal tubül ve glomerüler hasarın tespit ve takibinde üriner β 2-mikroglobulin ve mikroalbumin düzeylerini kullanmışlar. ESWL sonrası hastalara 0.5 gr/kg dozunda mannitol uygulamışlardır. Sonuç olarak mannitol

yüzeyel nefronlarda kan akımını ve GFR'ı arttırarak renal iskemi sırasında oluşan serbest oksijen radikallerini azaltarak böbrek koruyucu etkisinin olduğunu belirtmişlerdir [101].

Oksidatif stres terimi serbest oksijen radikalleri (SOR) ile DNA, protein, lipid, karbonhidrat, hücre ve dokularda meydana gelen hasarı tanımlar. Belli bir dokudaki oksidatif stres derecesini SOR ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki denge belirler [102]. SOR TGF- β 1 tarafından indüklenen EMT ('epithelial-to-mesenchymal transition') de önemli role sahiptir. Öncelikle MEK (Mitojen Aktive Protein-Erk Kinaz) yolu aktive edilir ve tübül epitelyum hücrelerinde smad moleküllerinin indüksiyonu sağlanır [103].

Oksidatif stres böbrek allogreftlerinde artar. EMT ve kronik tubülointerstisyel fibrozis ile ilişkilidir. Fisher ve Lewis modellerinde aposinin ve difenileniodonium ile Nox enzimlerinin inhibisyonunun (süperoksit anyonları) fibrozisi önlediği ve fosfo-smad moleküllerinin sentezini azalttığı tespit edilmiştir [104].

Bu sonuçlar ile benzer şekilde L-arginin transplant modellerinde proteinüri ve glomerülosklerozi azalttığı tespit edilmiş [106]. Ancak vitamin E tek başına kronik allograft hasarını önleyemediği bildirilmiştir [106].

Vilanyi ve ark. ESWL tedavisinin çocuklarda böbrek fonksiyonuna olan etkilerini araştırmışlar ve ESWL sonrası yapılan ultrasonografik incelemelerde böbrekte belirgin bir morfolojik değişiklik tespit edilmezken, idrarda aspartat transaminaz, alkalen fosfataz, laktat dehidrogenaz, β 2 mikroglobülün ekskresyonunun proksimal tübül ve hücrel hasara bağlı olarak arttığını ve enzim değerlerinin tedaviden sonra 15 gün içerisinde normale döndüğünü rapor etmişlerdir [107].

Evan AP. ve ark. domuzlar üzerinde yaptıkları deneysel ESWL çalışmasında Dornier HM3 litotriptör ile her deneğin tek böbreği dakikada 30 veya 120 şok dalgası uygulanarak tedavi edilmiş. Denek böbreklerinin alt pol kaliksine 24 kV şiddetinde toplam 2000 şok uygulamışlardır. Dakikada 120 şok dalgası uygulanan grupta fokal veya geniş subkapsüler hematoma tespit etmişlerdir. Parankimal lezyonlar sadece alt polde renal papillalar ve kortekste gözlenmiştir ve böbrekte oluşan hasar fonksiyonel renal volümün (FRV) %4.6' sı kadar olduğu tespit edilmiştir. Dakikada 30 şok dalgası

uygulanan grupta hiçbir böbrekte yüzeysel kanama tespit edilmemiştir. Parankimal kanamanın sadece renal papillalarda sınırlı olduğu ve FRV'nin %0.08' i kadar olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak dakikada uygulanan şok dalga sayısının ESWL'nin börek üzerinde oluşturduğu hasarda etkili olduğu bildirilmiştir [108].

Benzer şekilde Connors ve ark. yine domuzlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada denekler dakikada 60 veya 120 şok dalgası uygulanarak tedavi edilmiştir. Denek böbreklerinin alt pol kalikslerine 24 kV şiddetinde toplam 2000 şok uygulanmıştır. Dakikada 120 şok dalgası uygulanan grupta F2 odağı çevresinde böbrek korteksi ve medullasında birçok yerde parankim içi kanama odakları tespit edilmiştir. Bazı deneklerde parankim içi kanamanın renal pappilla ucundan kortekse kadar devam ettiği gözlenmiştir. Ayrıca bu grupta tüm deneklerde subkapsüler hematoma tespit edilmiştir. Dakikada 60 şok dalgası uygulanan 8 böbreğin sadece 3 tanesinde yüzeysel kapsüler kanama odakları tespit edilmiştir parankim içi kanama odaklarının çok küçük olduğu ve sadece medullada lokalize olduğu tespit edilmiştir [109].

Yine Connors ve ark. yaptığı diğer bir ESWL çalışmasında ESWL sırasında uygulanan şok dalgasının enerjileri karşılaştırılmış. Deneklere 12 kV, 18 kV ve 24 kV enerjide toplam 2000 şok dalgası uygulanmıştır. ESWL'den 1 saat önce, ESWL'den bir saat ve 4 saat sonra bilateral GFR, renal plazma akımı (RPF) ve para-aminohippurat (PAH) ekskresyonu ölçülmüştür. Takiben nefrektomi yapılarak böbrekte oluşan morfolojik değişiklikler ayrıca incelenmiştir. ESWL'ye bağlı böbrekte oluşan renal hasar şok dalga enerjisi 12 kV 'tan 24 kV'a çıktıkça belirgin olarak artmıştır. Tübüler fonksiyonun bir göstergesi olan PAH ekskresyonu 12 kV enerji uygulanan böbreklerde değişmezken 18 kV enerji uygulanan böbreklerde geçici bir azalma gözlenirken 24 kV enerji uygulanan böbreklerde belirgin olarak azalmıştır. GFR, RPF benzer şekilde her üç şok dalga enerjisi uygulanan grupta belirgin olarak azalmıştır. ESWL sonrası 4. Saatte GFR ve RPF normal düzeyine gelmiştir. Benze şekilde böbrekte oluşan renal hasarda şok dalga enerjisi ile korele bulunmuştur [110].

Biz de çalışmamız teorik aşamasında 20 kv şiddetinde dakikada 60 şok dalgası verilecek şekilde 1500 şok dalgası uygulamayı planlamıştık. Ancak mevcut litotriptörden kaynaklanan teknik nedenlerden dolayı 15 kV şiddetinde dakikada 60 şok dalgası verilecek şekilde toplam 1000 şok dalgası uygulayabildik. F2 odağının kontrolü

ise her 200 vuru da bir 3-4 dakika ara verilerek yapıldı. Böbreklerin makroskopik ve mikroskopik incelemesinde belirgin subkapsüler ve intraparakimal kanama tespit edilmemesi uyguladığımız şok dalga sayısı ve enerjisi ile ilişkili olabileceği düşünöldü.

Çalışmamızda ESWL sonrası 15. günde ve 2. ayda incelenen böbreklerde belirgin hasar tespit edilmedi. Sadece histopatolojik olarak 2. ayda sirolimus verilen grup ile verilmeyen grup karşılaştırıldığında sirolimus verilen grupta böbrek dokusunda oluşan konjesyonun belirgin olarak azaldığı tespit edildi.

ESWL'nin böbrek dokusunda oluşturduğu etkileri karakterize eden deney hayvanları ile yapılan kesin bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak şok dalgalarının böbrekte vasküler yaralanmaya neden olarak hafif, orta ya da şiddetli kanamaya neden olduğu açıkça bilinmektedir. Kanamaya sekonder böbrek dokusunda inflamatuvar bir yanıt oluşmakta ve takiben gelişen olaylar zinciri sonucunda skar dokusu oluşmaktadır [111]. Şok dalgalarının neden olduğu kalıcı hasara ait ilk kanıtlar köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada tedaviden bir ay sonra gelişen doza bağılı gelişen parankimal fibrozistir [96]. Doza bağılı böbrek dokusunda gelişen renal skar tavşanlarda yapılan başka bir çalışmada da gösterilmiş ve şok dalga sayısının toplamda 1000'den 2000 şok dalgasına çıkarılması skar volümünü yaklaşık 10 kat arttırmıştır [99].

Literatürde deneysel ESWL modelleri farklı hayvanlar üzerinde, değişik litotriptörler kullanılarak yapılmış ve farklı yöntemler kullanılarak böbrek ve toplayıcı sistem gösterilmiştir.

Morris ve ark. tavşanlarda piezoelektrik litotriptörler ve ultrasonik odaklama kullanmışlardır [99].

Eroğlu ve ark. deneysel tavşan modelinde elektrohidrolik litotriptör kullanarak ESWL'nin böbreğe komşu organlarda (akciğer) etkisini araştırmışlardır. Sol böbrek floroskopi eşliğinde tavşanların kulak veninden kontrast madde verilerek görüntölenmiştir. Sol böbreğe 18 kV şiddetinde toplam 2000 şok dalgası uygulamışlar, ESWL den hemen sonra deneklerin akciğer dokuları incelenmiş ve her iki akciğerde de ödem, amfizem, konjesyon, inflamasyon, normal akciğer yapısının kaybı ve epitelyal deskuamasyon tespit etmişlerdir [112].

Conners ve ark. domuzlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında elektrohidrolik litotriptör kullanmışlar ve ESWL uygulanan böbreğin görüntülenmesi için toplayıcı sisteme üreter kateteri ile kontrast madde vererek floroskopi eşliğinde böbreklerin odaklanmasını sağlamışlardır [109].

Bizde çalışmamızda Sprague Dawley tipi ratlar kullanarak deneysel ESWL modeli oluşturduk. Litotriptör olarak (Elektrohidrolik Stonelith Smart litotriptör PCK, Türkiye) kullanıldı. Böbrek ve toplayıcı sistemin görüntülenmesi ratların kuyruk venine takılan iv. kateterden 2 cc/kg kontrast madde verilerek sağlandı. Floroskopi altında odaklanan sol böbreğe 15 kV şiddetinde dakikada 60 şok dalgası ve toplam 1000 şok uygulandı.

Kemokinler 8-10 kd büyüklüğünde inflamasyona aracılık eden kemotaktik sitokinlerdir. Şimdiye kadar 50 den fazla kemokin ve 20 kemokin reseptörü tanımlanmıştır. Kemokinler transplantasyonda T hücreleri ve monosit/makrofaj aktivasyonunda anahtar rol oynarlar. BX-471 kemokin reseptör tip 1 (CCR1) antagonistidir. Rat böbrek allograftlerinde T hücre ve makrofaj infiltrasyonunu engellediği, hücrel proliferasyon, miyofibroblast aktivasyonu ve kollojen depolanmasını azalttığı tespit edilmiştir. Deneysel çalışmalarda nefrotik sendrom, lupus nefriti ve tek taraflı üreteral obstrüksiyon modellerinde CCR1 blokajı böbrek hasarı ve interstisyel fibrozisi belirgin bir şekilde azalttığı gösterilmiştir.[113-114-115]

Bir mTOR inhibitörü olan sirolimus immunosüpresif ve antifibrotik eklilere sahiptir. Neef ve ark. deneysel rat modelinde 0.5mg/kg/gün sirolimus tedavisinin karaciğer fibrozisini azalttığını bildirmişlerdir [116].

Tıkanma sarılığı olan hastaların %6-8' inde renal disfonksiyon görülmektedir. Akut böbrek yetmezliği gelişen tıkanma sarılığı olan hastalarda mortalite % 68'in üzerine çıkmaktadır. Tıkanma sarılığında böbrekte oluşan morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin altta yatan nedenleri henüz anlaşılamamıştır. Böbrekte oluşan hasarı açıklamak için 3 hipotez ileri sürülmüştür. Bunlar: böbrek iskemi-reperfüzyonu; hasarlanmış bariyer ve bilirubin hasarıdır. Siroz hiperdinamik dolaşım gibi kardiyovasküler anormallikler ile ilişkilidir. Ayrıca renal ekskresyon fonksiyonu azalır, sodyum atılımı ve glomerüler filtrasyon hızının azalmasına neden olur. Öztürk ve ark.

yaptığı benzer bir çalışmada safra kanalı ligasyonu ile oluşturulan böbrek hasarına sirolimusun etkisini değerlendirmişler. Sadece safra kesesi ligasyonu yapılan grupta böbrek dokusu incelendiğinde proksimal tübül hücrelerinde vakuoller ve hidropik değişiklikler, atrofi ve medüller interstisyumda iltihabi hücre infiltrasyonu tespit etmişlerdir. Safra kesesi ligasyonu yapılan ve 0.5mg/kg/gün sirolimus tedavisi verilen grupta ise tubülointerstisyel hasarın belirgin olarak azaldığını bildirmişlerdir [117].

Sirolimus ile ilgili ilk deneysel çalışmalar umut verici olmasına rağmen oluşan yan etkiler nedeniyle rahatsız edici sonuçlara neden olmuştur. 2 mg/kg/gün dozunda verilen oral sirolimus tedavisi böbrek allogreftlerinde sağ kalımı uzatmasına rağmen, uzun süreli tedavilerde intestinal vaskülit neden olduğu bildirilmiştir. SRL dozunun 0.25mg/kg/gün' e düşürülmesi sonucunda toksisiteye neden olmadan greft sağ kalımını uzattığı tespit edilmiştir.

Sirolimusun farklı organ allogreftlerinde sağ kalım üzerine etkilerinin değerlendirildiği diğer rat modelli çalışmalarda intramusküler olarak 0.5 mg/kg/gün ve 50 mg/kg/gün olmak üzere 2 farklı dozda sirolimus tedavisi verilmiş ve kalp allogreftlerinin sağ kalımı üzerine SRL'un etkisi araştırılmıştır. 0.5 mg/kg/gün dozunda 10 günlük SRL tedavisinin kalp allogreftlerinin sağ kalımını 10 günden 23 güne, 50mg/kg/gün dozunda 10 günlük SRL tedavisinin kalp allogreftlerinde sağ kalımı 100 günden fazla uzattığı tespit edilmiştir.

Stepkowski ve ark. çalışmalarında SRL dozuna bağımlı kalp allogreftlerinin ortalama sağ kalım sürelerini değerlendirmişlerdir. SRL iv. devamlı infüzyon veya oral gavaj yöntemleri ile deneklere 14 gün boyunca verilmiştir. İntarvenöz devamlı infüzyon yapılan gruplar değerlendirildiğinde kontrol grubunda ortalama greft sağ kalımı 6.3 ± 0.5 gün, 0.08mg/kg/gün SRL tedavisi alan grupta ortalama greft sağ kalımı 34.4 ± 12.1 gün, 0.32 mg/kg/gün SRL tedavisi alan grupta 55.7 ± 3.3 gün, 0.8mg/kg/gün SRL tedavisi alan grupta 74.1 ± 20.2 gün olarak bildirmişlerdir. Ayrıca iv. dozların yaklaşık 10 katı kadar SRL'un oral gavaj yolu ile verilen gruplarda ortalama greft sağ kalım sürelerinin benzer olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak SRL'un oral biyoyararlanımının %10 olduğunu belirtmişlerdir [85].

Literatürdeki bilgilere göre ≥ 0.5 mg/kg/gün oral yolla verilen düşük doz sirolimusun antifibroblastik, antiproliferatif ve neovaskularizasyonu önleyici etkileri tespit edilmiştir. Bizde çalışmamızda 0.8 mg/kg/gün dozunda oral sirolimus tedavisi uyguladık.

Bizim bilgilerimize göre literatürde ESWL'nin böbrek üzerinde oluşturduğu değişikliklere sirolimusun etkisini inceleyen bir çalışma yoktur. Çalışmamız bu yönüyle bir ilk olma özelliğini taşımaktadır.

Bu güne kadar yapılan çalışmalarda ESWL'nin böbrek dokusu ve böbreğe komşu dokular üzerine olan etkileri detaylı olarak tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızdaki asıl amaç bir mTOR inhibitörü olan sirolimusun antifibrotik özelliğinin olmasından dolayı ESWL'nin böbrek dokusunda oluşturduğu histopatolojik değişikliklere olan etkisini araştırmaktır. Bu nedenle çalışmamızda iki ana grup oluşturulmuş ve bu ana gruplarda erken ve geç dönem olmak üzere ikiye alt gruba ayrılmıştır. Çalışmamıza kontrol grubu ve sham grubu dahil edilmemiştir.

Histopatolojik bulgulara göre; 2. haftada sirolimus verilen ve verilmeyen gruplar karşılaştırıldığında böbrek dokusunda belirgin histopatolojik değişiklik tespit edilmemiştir. Bu nedenle sirolimus tedavisinin de erken dönemde etkisini gösterir bir kanıt bulunamamıştır.

Geç dönemde ESWL'nin böbrek dokusunda oluşturduğu değişiklik konjesyon olduğu görülmüştür. Belirgin interstisyel fibrozis ve tübüler hasar ve atrofi saptanmamıştır. Konjesyon bulgularının sirolimus tedavisi uygulanan grupta daha az olduğu dikkati çekmiştir. Dolayısı ile sirolimus tedavisinin uzun dönemde böbrek dokusunda oluşacak hasarı önleyebileceği düşünülmüştür.

Böbrek dokusunda ESWL'ye bağlı gelişen renal skar ve fibroziste yine tedavide kullanılan şok sayısı ve enerjisine bağlıdır. Çalışmamızda mikroskopik olarak fibrozis görülmemesi yine uyguladığımız şok dalga sayısı ve enerjisi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Rovira ve ark. mTOR inhibitörlerinin vücut ağırlığı üzerine etkilerini araştırdıkları deneysel rat çalışmalarında ratlara vehicle veya 1.0 mg/kg haftada 3 kez

SRL tedavisi verilmiş. 12 hafta sonra SRL ile tedavi edilen grupta vücut ağırlığının vehicle ile tedavi edilen gruba göre daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir [118].

mTOR inhibitörlerinin kullanıldığı diğer rat modeli çalışmalarda da vücut ağırlığında değişiklikler rapor edilmiştir [119-120].

Çalışmamızda ratlara günlük 0.8 mg/kg oral sirolimus tedavisi verilmiştir. SRL verilen hem erken dönem grupta ($p=0.001$) hemde geç dönem grupta ($p=0.006$) istatistiksel olarak vücut ağırlığında anlamlı azalma tespit edilmiştir.

Çalışmamızda önemli bir eksiklik fibrozisin belirlenmesinde önemli belirteçler olan TGF- β molekülünün çalışması planlanmasına rağmen teknik yetersizlikler nedeniyle doku seviyesinde çalışılamamış olmasıdır. Esposito ve ark. Sprague-Dawley ratlar ile yaptıkları I/R deneysel çalışmasında sirolimusun etkilerini araştırırken böbrek dokusunda 'real time Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)' ile TGF- β ekspresyonunu değerlendirmişler ve sirolimus verilen grupta TGF- β ekspresyonun azaldığını tespit etmişlerdir [121].

Neef ve ark. karaciğer fibrozisine rapamisin'in etkisini ratlar üzerinde araştırmış safra yolu ligasyonu ve thioasetamid ile deneysel karaciğer fibrozisi oluşturmuşlardır. RT-PCR yöntemiyle karaciğer dokusunda eksprese edilen prokollojen-alfa 1, TGF- β 1 ve TGF- β 2 düzeylerini ölçülmüştür. Thioasetamid grubunda TGF- β 1, safra yolu ligasyonu yapılan grupta TGF- β 2 mRNA ekspresyonun azaldığı tespit edilmiştir [116].

Renal fibrozis son dönem böbrek yetmezliğinde ve kronik allograft nefropatisinde en önemli bulgudur. Sirolimusun lenfosit proliferasyonunu engellemesi dışında antiproliferatif, antiviral, antitümoral etkileri mevcuttur. Son dönem klinik çalışmalar kronik allograft nefropatisi olan hastalarda sirolimus kullanımını önermektedir.

ESWL tedavisi öncesi idrar kültürü negatif olan hastalarda ESWL sonrası üriner infeksiyon riski düşüktür. Profilaksi verilmeyen ve ESWL sonrası günde 2 kez 500 mg oral siprofloksasin verilen hastalar karşılaştırıldığında; profilaksi verilmeyen ve verilen grupta üriner infeksiyon oranları sırası ile %8.8 ile %6.4 olduğu bildirilmiştir [122]. Düşük doz oral sirolimusun antifibrotik etkisi immunosüpresyona göre daha belirgin

olduğundan ESWL uygulanan hastalarda yakın hasta takibi ile kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Birçok çalışmada sirolimusun karaciğer, böbrek, kalp ve akciğer transplantasyonu yapılan olgularda greft sağ kalımını uzattığı ve doku koruyucu etkisinin olduğu tespit edilmiş ve antifibrotik etkileri gösterilmiştir. Özellikle düşük dozlarda bu etkinin sağlanacağı vurgulanmıştır. Bu çalışmada da ESWL sonrası böbrek dokusunda oluşabilecek doku hasarını azaltılabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmadan yola çıkarak özellikle riskli hastalarda üriner sistem taşlarının ESWL ile noninvaziv tedavisinden sonra mevcut renal fonksiyonları koruması ve oluşabilecek yan etkileri azaltılması açısından sirolimusun yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu konuda daha farklı ESWL enerji ve şok sayısında, daha fazla parametreler ile çalışmalar yapılmalıdır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. ESWL sonrası böbrekte oluşan histopatolojik değişikliklerin değerlendirilmesinde daha fazla sayıda parametre kullanılmalıdır.
2. Düşük doz ve voltajda ESWL böbrekte minimal doku hasarı oluşturmaktadır.
3. Geç dönemde en belirgin histopatolojik bulgu sirolimus verilmeyen grupta gözlenen konjesyondur.
4. Sirolimus verilen geç dönem gruplarında konjesyonda belirgin azalma tespit edilmiştir.
5. Riskli hasta gruplarında fonksiyonel renal kitlenin korunması için ESWL sonrası hastalara sirolimus tedavisi başlanabilir.
6. Çalışmamızda sirolimus verilen erken dönem ve geç dönem gruplarda kilo kaybı tespit edilmiştir.
7. Sirolimus başlanacak hastalar vücut ağırlığı ve immünosüpresyon açısından yakından takip edilmelidir.
8. Sirolimusun renal fibrozisi önleyici etkisinin araştırılması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Schade, G.R. and G.J. Faerber, Urinary tract stones. *Prim Care*, 2010. 37(3): p. 565-81, ix.
2. Delvecchio, F.C. and G.M. Preminger, Medical management of stone disease. *Curr Opin Urol*, 2003. 13(3): p. 229-33.
3. Akinci, M., T. Esen, and S. Tellaloglu, Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. *Eur Urol*, 1991. 20(3): p. 200-3
4. Straub, M., J. Gschwend, and C. Zorn, Pediatric urolithiasis: the current surgical management. *Pediatr Nephrol*, 2010. 25(7): p. 1239-44.
5. Skolarikos, A., G. Alivizatos, and J. de la Rosette, Extracorporeal shock wave lithotripsy 25 years later: complications and their prevention. *Eur Urol*, 2006. 50(5): p. 981-90; discussion 990.
6. Brinkmann, O.A., et al., Extracorporeal shock wave lithotripsy in children. Efficacy, complications and long-term follow-up. *Eur Urol*, 2001. 39(5): p. 591-7.
7. Muslumanoglu, A.Y., et al., Extracorporeal shock wave lithotripsy as first line treatment alternative for urinary tract stones in children: a large scale retrospective analysis. *J Urol*, 2003. 170(6 Pt 1): p. 2405-8.
8. Ihn, H., Pathogenesis of fibrosis: role of TGF-beta and *CTGF*. *Curr Opin Rheumatol*, 2002. 14(6): p. 681-5.
9. Wang, Q., et al., Cooperative interaction of CTGF and TGF-beta in animal models of fibrotic disease. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2011. 4(1): p. 4.
10. Wang, S., et al., Noncanonical TGF-beta pathways, mTORC1 and Abl, in renal interstitial fibrogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010. 298(1): p. F142-9.
11. Arıcı K, Elhan A: Böbrek Anatomisi, *Anatomi 1. Cilt, Güneş Kitapevi*, 1995;392-396
12. Coleman CC. Percutaneous nephrostomy: Renal anatomy. In Amplatz K, Lange PH, eds. *Atlas of endourology*. Chiago: Year book, 1987, pp13-32.
13. Williams Peter L. The Anatomical Basis of medicine and surgery. In: Williams L, Warwick R, Dyson M, Bannister L (eds). *Gray's Anatomy*. (37. nd. ed). 1989:1389-1416.

14. Kabalin JN, surgical anatomy of the retroperitoneum, kidneys and ureters. In: Walsh RC, Reik AB, Vaughan ED, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Wein AJ. Campbell's Urology, 8th ed. 2002 Philadelphia, Pennsylvania 19106,1, pp. 1-70.
15. Menon M, Resnick MI: Üriner sistem taş hastalıkları: etyoloji, teşhis ve medikal tedavi. Campbell's Urology Türkçe 8. Baskı, Güneş Kiatpevi, 2005; 3229-3305
16. Strohmaier WL: Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? Eur Urol 2000; 37: 339-344
17. Matlaga BR, Assimos DG. Changing indications of open stone surgery. Urology 2002; 59: 490-494.
18. Kane CJ, Bolton DM, Stoller ML, Current indications for open stone surgery in an endourology center 1995; 45: 218-221.
19. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Vein AJ: Üst üriner sisteme perkütan yaklaşımlar. Campbell's Urology Türkçe 8. Baskı, Güneş Kitapevi, 2005; 3320-3360
20. Uribarri J, Oh MS, Carol HJ: The first kidney Stone. Ann Intern Med 1989; 111: 1006-1009.
21. Kim HH, Jo MK, Kwak C, Park SK, Yoo KY, Kang D, Lee C. Prevalence and epidemiologic characteristics of urolithiasis in Seoul, Korea. Urology 2002; 59: 517-521.
22. Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. J Nephrol. 2000;13:S45-50.
23. Lopez M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. Pediatr Nephrol. 2010; 25:49-59.
24. Iguchi M, Umekawa T, Katoh Y. Prevalence of urolithiasis in Kaizuka City, Japan. Int J Urol 1996; 3: 175- 179.
25. Logarakis F, Jewett MAS, Luymes J, Honey RJ. Variation in clinical outcome following shock wave lithotripsy. J Urol. 2000;163:721-725.
26. Johri, N., et al., An update and practical guide to renal stone management. Nephron Clin Pract, 2010. 116(3): p. c159-71.

27. Sharma, A.P. and G. Filler, Epidemiology of pediatric urolithiasis. *Indian J Urol*, 2010. 26(4): p. 516-22.
28. Borghi L, Meschi T, Schianchi T: Urine volume: stone risk factors and preventive medicine. *Nephron* 1999; 81: 31-37
29. Rodgers AL: Effect of mineral water containing calcium and magnesium on calcium oxalate urolithiasis risk factors. *Urol Int* 1997; 58: 93-99
30. Caudarella R, Rizzoli E, Buffa A, Bottura A, Stefoni S: Comparative study on the influence of 3 types of mineral water in patients with idiopathic calcium lithiasis. *J Urol* 1998; 159: 658-663
31. Parivar F, Low RK, Stoller ML: The influence of diet on urinary stone disease. *J Urol* 1996; 155: 432-440
32. Assimos DG, Holmes RP: Role of diet in the therapy of urolithiasis. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 255- 268
33. Hess B, Mauron H, Ackermann D, Jaeger P: Effects of a „common sense diet on urinary composition and supersaturation in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *Eur Urol* 1999; 36: 136-143
34. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N: Üriner sistem taş hastalığı. *Temel üroloji* 3. baskı, Güneş Kitapevi, 2007; 621-646
35. Stoller ML, Bolton DM. Urinary stone disease, Tanogha E.A., MC Aninch J.W. Colifornia Smith's Genel Urology, San Francisco, fifteenth edit. 2000:291-
36. Bozkırlı İ. Yeni Uroloji, Gazi Üniversitesi yayın no: 100,Tıp fakultesi yayın no:7, 2. baskı.1999: 299-345.
37. Lieske JC, Coe FL. Urinary inhibitors, Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM. Kidney stones, medical and surgical managment, Philadelphia, New York.1996: 65-113.
38. Secondary and miscellaneous urolithiasis. *Urol Clin North Am*.2000 ;27:269-273.
39. Frenstrom I, Johanson B. Percutaneus pyelolithothomy: A new extraction technquue. *Scand J Urol Nephrol* 1976; 10:257
40. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarıca K, Seitz C, Straub M, Traxer O: Guidelines on Urolithiasis 2010: 1-106, in EAU Guidelines 2010 ed.

41. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M, Knoll T. Guidelines on Urolithiasis 2006:1-80, in EAU Guidelines 2007 ed.
42. Karacagil M, Tatlışen A, Gülmez İ, Ekmekçioğlu O, Demirci D. Üroloji ders notları, Kayseri: 2002;1:128-162
43. Hanno PM, Malkowicz SB, Wein AJ. Üroloji el kitabı, Ankara: 2009;1:235-257
44. Wickham JEA, et al. Extracorporeal shock wave treatment for kidney Stones. Br J Urol 1985; 290: 188-9.
45. Atahan Ö, Alkibay T, Bozkırlı D. Ekstrakorporeal sok dalga litotripsi. Üroloji Bülteni. 1993;4:67.
46. Diren M. Urolityaz, ESWL, Ultrasonografi 1. baskı. 1999:3-6.
47. Chow GK, Streem SB. Extracorporeal lithotripsy. Urol Clin North Am. 2000;27: 315-331.
48. Eisenberger F, Miller K, Rassweiler J. Stone therapy in urology, New York, Thieme Medical Published INC. 1991:29-82
49. Marshall LS. Extracorporeal shock wave lithotripsy. In: Tanagho EA, McAninch JW. Ed. Smith's General Urology, 13 th ed. California Lande Medikal Book, 1992: 299-07
50. Lingeman JE, Newman D, Mertz JH et al: Extracorporeal shock wave lithotripsy: the Methodist Hospital of Indiana experience. J Urol 1986; 135: 1134.
51. Wilbert DM. A comparative review of extracorporeal shock wave generation, BJU Int. 2002;90(5):507-511.
52. Strohmaier WL: Potential deleterious effects of shock wave lithotripsy. Cur Opin Urol 1995; 5: 198-201
53. Danpure CJ. Genetic disorders and urolithiasis. Urol Clin North Am. 2000;27:287-299.
54. Eisenmenger W. The mechanisms of stone fragmentation in ESWL. Ultrasound Med Biol. 2001;27(5):683-93.
55. Spirmak J.P, Resnick M. Extracorporeal shock wave lithotripsy. In Resnick M.I, Pak C.Y.: Urolithiasis: A Medical and Surgical References, Philadelphia, W.B. Saunders Co.1990: 321-361.

56. Willis LR, Evan AP, Connors BA et al: Relationship between kidney size, renal injury, and renal impairment induced by shock wave lithotripsy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1753.
57. Lingeman JE, Matlaga BR and Evan AP: Surgical management of upper urinary tract calculi. In: *Campbell-Walsh Urology*, 9th ed. Edited by LR Kavoussi, AC Novick,AWPartin et al. Philadelphia: Saunders-Elsevier 2007; pp 1431-1507.
58. Connors BA, Evan AP, Blomgren PM et al: Reducing shock number dramatically decreases lesion size in a juvenile kidney model. *J Endourol* 2006; 20: 607
59. Willis LR, Evan AP, Connors BA et al: Prevention of lithotripsy-induced renal injury by pretreating kidneys with low-energy shock waves. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 663.
60. H-G. Tiselius, P. Alken, C. Buck, M. Gallucci,T. Knoll, K. Sarica, Chr. Türk EAU Guidelines 2009 Guidelines on Urolithiasis, Section 18
61. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ: Üriner taş hastalığının cerrahi tedavisi. *Campbell's Urology Türkçe* 8. Baskı, Güneş Kitapevi, 2005; 3361-3451
62. Klingler H.C., Kramer G., M. Lodde, Dorfinger K., Hofbauer J.C, Marberger M:Stone Treatment and Coagulopathy. *Euro Uro.*2003;43: 75-79.
63. Kramberck AE, Lingeman JE: Clinical Implications and Bioeffects of Shock Wave Lithotripsy. *AUA Update Series* 2009;28: 225-237
64. Hassan I and Zietlow SP: Acute pancreatitis after extracorporeal shock wave lithotripsy for a renal calculus. *Urology* 2002; 60: 1111.
65. Kirkali Z, Kirkali G, Tanci S et al: The effect of extracorporeal shock wave lithotripsy on pancreatic enzymes. *Int Urol Nephrol* 1994; 26: 405.
66. Gordetsky J, Hislop S, Orloff M et al: Subcapsular hepatic hematoma with right hepatic vein thrombosis: a complication of shock wave lithotripsy. *Can Urol Assoc J* 2008; 2: 61.
67. White WM, Morris SA, Klein FA et al: Splenic rupture following shock wave lithotripsy. *Can J Urol* 2008; 15: 4196.

68. Vasavada SP, Streem SB, Kottke-Marchant K et al: Pathological effects of extracorporeally generated shock waves on calcified aortic aneurysm tissue. *J Urol* 1994; 152: 45.
69. Erturk E, Ptak AM and Monaghan J: Fertility measures in women after extracorporeal shockwave lithotripsy of distal ureteral stones. *J Endourol* 1997; 11: 315.
70. Willis LR, Evan AP, Connors BA et al: Relationship between kidney size, renal injury and renal impairment induced by shock wave lithotripsy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1753.
71. Connors BA, Evan AP, Blomgren PM et al: Reducing shock number dramatically decreases lesion size in a juvenile kidney model. *J Endourol* 2006; 20: 607.
72. Dhar NB, Thornton J, Karafa MT et al: A multivariate analysis of risk factors associated with subcapsular hematoma formation following electromagnetic shock wave lithotripsy. *J Urol* 2004; 172: 2271.
73. Watterson JD, Girvan AR, Cook AJ et al: Safety and efficacy of holmium:YAG laser lithotripsy in patients with bleeding diatheses. *J Urol* 2002; 168: 442.
74. Seitz G, Pletzer K, Neisius D et al: Pathologic-anatomic alterations in human kidneys after extracorporeal piezoelectric shock wave lithotripsy. *J Endourol* 1991; 5: 17.
75. Madbouly K, Sheir KZ, Elsobky E et al: Risk factors for the formation of a steinstrasse after extracorporeal shock wave lithotripsy: a statistical model. *J Urol* 2002; 167:1239.
76. Newman R, Hackett R, Senior D et al: Pathological effects of ESWL on canine renal tissue. *Urology* 1987; 29: 194.
77. Lechevallier E, Siles S, Ortega JC et al: Comparison by SPECT of renal scars after extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 1993; 7: 465.
78. Williams CM, Kaude JV, Newman RC et al: Extracorporeal shock-wave lithotripsy: long-term complications. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150: 311.

79. Janetschek G, Frauscher F, Knapp R et al: New onset hypertension after extracorporeal shock wave lithotripsy: age related incidence and prediction by intrarenal resistive index. *J Urol* 1997; 158: 346.
80. Sato Y, Tanda H, Kato S et al: Shock wave lithotripsy for renal stones is not associated with hypertension and diabetes mellitus. *Urology* 2008; 71: 586.
81. Lee V, Chapman JR,: Sirolimus: Its role in nephrology. *Nephrology* 2005; 10: 606-614
82. Yakupoglu YK, Kahan BD: Sirolimus: A current perspective. *Experimental and Clinical transplantation* 2003; 1: 8-18
83. Lamouille S, Derynck R: Cell size and invasion in TGF- β -induced epithelial to mesenchymal transition is regulated by activation of the mTOR pathway. *J Cell Biol.* 2007 Jul 30;178(3):437-51.
84. Cho MH: Renal fibrosis. *Korean J Pediatr.* 2010 Jul;53(7):735-40.
85. Stepkowski, S.M., Preclinical results of sirolimus treatment in transplant models. *Transplant Proc*, 2003. 35(3 Suppl): p. 219S-226S.
86. Li, X., et al., A novel antioxidant agent, astragalosides, prevents shock wave-induced renal oxidative injury in rabbits. *Urol Res*, 2006. 34(4): p. 277-82.
87. Lingeman, J.E., et al., Shock wave lithotripsy: advances in technology and technique. *Nat Rev Urol*, 2009. 6(12): p. 660-70.
88. Chaussy, C., et al., First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *1981. J Urol*, 2002. 167(5): p. 1957-60.
89. Lingeman JE, Matlaga BR, Evan AP. In: Campbell–Walsh Urology. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. W. B. Saunders; Philadelphia: 2007. pp. 1431–1507
90. Ozgur Tan, M., et al., The impact of radiological anatomy in clearance of lower caliceal stones after shock wave lithotripsy. *Urol Res*, 2007. 35(3): p. 143-7.
91. Al-Tawheed, A.R., et al., Treatment of calculi in kidneys with congenital anomalies: an assessment of the efficacy of lithotripsy. *Urol Res*, 2006. 34(5): p. 291-8.
92. Tarawneh, E., et al., Factors affecting urinary calculi treatment by extracorporeal shock wave lithotripsy. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2010. 21(4): p. 660-5.

93. Shao, Z.Q., et al., Analysis of the outcome of extracorporeal shock wave lithotripsy for renal calculi. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2008. 28(12): p. 2239-40.
94. Klee, L.W., C.G. Brito, and J.E. Lingeman, The clinical implications of brushite calculi. *J Urol*, 1991. 145(4): p. 715-8.
95. Kim, S.C., et al., Cystine calculi: correlation of CT-visible structure, CT number, and stone morphology with fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urol Res*, 2007. 35(6): p. 319-24.
96. McAteer, J.A. and A.P. Evan, The acute and long-term adverse effects of shock wave lithotripsy. *Semin Nephrol*, 2008. 28(2): p. 200-13.
97. Banner, B., D. Ziesmer, and L.A. Collins, Proliferative glomerulopathy following extracorporeal shock wave lithotripsy in the pig. *J Urol*, 1991. 146(5): p. 1425-8.
98. Weber, C., et al., Injury of rat renal vessels following extracorporeal shock wave treatment. *J Urol*, 1992. 147(2): p. 476-81.
99. Morris, J.S., et al., Temporal effects of shock wave lithotripsy. *J Urol*, 1991. 145(4): p. 881-3.
100. Willis, L.R., et al., Shockwave lithotripsy: dose-related effects on renal structure, hemodynamics, and tubular function. *J Endourol*, 2005. 19(1): p. 90-101.
101. Ogiste, J.S., et al., The role of mannitol in alleviating renal injury during extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol*, 2003. 169(3): p. 875-7.
102. Djamali, A., Oxidative stress as a common pathway to chronic tubulointerstitial injury in kidney allografts. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007. 293(2): p. F445-55.
103. Rhyu, D.Y., et al., Role of reactive oxygen species in TGF-beta1-induced mitogen-activated protein kinase activation and epithelial-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(3): p. 667-75.
104. Djamali, A., et al., Nox-2 is a modulator of fibrogenesis in kidney allografts. *Am J Transplant*, 2009. 9(1): p. 74-82.

105. Albrecht, E.W., et al., Long-term dietary L-arginine supplementation attenuates proteinuria and focal glomerulosclerosis in experimental chronic renal transplant failure. *Nitric Oxide*, 2003. 8(1): p. 53-8.
106. Gottmann, U., et al., Oxidative stress in chronic renal allograft nephropathy in rats: effects of long-term treatment with carvedilol, BM 91.0228, or alpha-tocopherol. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003. 42(3): p. 442-50.
107. Villanyi, K.K., et al., Short-term changes in renal function after extracorporeal shock wave lithotripsy in children. *J Urol*, 2001. 166(1): p. 222-4.
108. Evan, A.P., et al., Renal injury during shock wave lithotripsy is significantly reduced by slowing the rate of shock wave delivery. *BJU Int*, 2007. 100(3): p. 624-7; discussion 627-8.
109. Connors, B.A., et al., Extracorporeal shock wave lithotripsy at 60 shock waves/min reduces renal injury in a porcine model. *BJU Int*, 2009. 104(7): p. 1004-8.
110. Connors, B.A., et al., The effect of discharge voltage on renal injury and impairment caused by lithotripsy in the pig. *J Am Soc Nephrol*, 2000. 11(2): p. 310-8.
111. Evan, A.P., et al., Renal trauma and the risk of long-term complications in shock wave lithotripsy. *Nephron*, 1998. 78(1): p. 1-8.
112. Eroglu, M., et al., The effects of shock waves on lung tissue in acute period: an in vivo study. *Urol Res*, 2007. 35(3): p. 155-60.
113. Anders, H.J., et al., Late onset of treatment with a chemokine receptor CCR1 antagonist prevents progression of lupus nephritis in MRL-Fas(lpr) mice. *J Am Soc Nephrol*, 2004. 15(6): p. 1504-13.
114. Vielhauer, V., et al., CCR1 blockade reduces interstitial inflammation and fibrosis in mice with glomerulosclerosis and nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 2004. 66(6): p. 2264-78.
115. Anders, H.J., et al., A chemokine receptor CCR-1 antagonist reduces renal fibrosis after unilateral ureter ligation. *J Clin Invest*, 2002. 109(2): p. 251-9.

- 116.** Neef, M., et al., Low-dose oral rapamycin treatment reduces fibrogenesis, improves liver function, and prolongs survival in rats with established liver cirrhosis. *J Hepatol*, 2006. 45(6): p. 786-96.
- 117.** Ozturk, H., A. Terzi, and A. Kukner, Effect of sirolimus on renal injury induced by bile duct ligation in rats. *Acta Cir Bras*, 2010. 25(5): p. 401-6.
- 118.** Rovira, J., et al., Effect of mTOR inhibitor on body weight: from an experimental rat model to human transplant patients. *Transpl Int*, 2008. 21(10): p. 992-8.
- 119.** Lloberas, N., et al., Mammalian target of rapamycin pathway blockade slows progression of diabetic kidney disease in rats. *J Am Soc Nephrol*, 2006. 17(5): p. 1395-404.
- 120.** Tao, Y., et al., Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(1): p. 46-51.
- 121.** Esposito, C., et al., Sirolimus Prevents Short-Term Renal Changes Induced by Ischemia-Reperfusion Injury in *Rats*. *Am J Nephrol*, 2011. 33(3): p. 239-249.
- 122.** Islam, M.A., et al., Necessity of antibiotics prophylaxis during extracorporeal shock wave lithotripsy. *Mymensingh Med J*, 2005. 14(1): p. 58-60.