



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI TEDAVİSİNDE KULLANILAN  
EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE LİTHOTRİPSY (ESWL) YÖNTEMİNİN  
SERUM TGF-BETA 1 VE İDRAR BETA 2-MİKROGLOBULİN DÜZEYLERİNE  
OLAN ETKİSİ**

**Dr. ENDER EDİNCİK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa – 2008**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI TEDAVİSİNDE KULLANILAN  
EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE LİTHOTRİPSY ( ESWL) YÖNTEMİNİN  
SERUM TGF-BETA 1 VE İDRAR BETA 2-MİKROGLOBULİN DÜZEYLERİNE  
OLAN ETKİSİ**

**Dr. ENDER EDİNCİK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. İSMET YAVAŞÇAOĞLU**

**Bursa – 2008**

## İÇİNDEKİLER

<b>Özet</b>	.....	<b>ii-iii</b>
<b>İngilizce Özet</b>	.....	<b>iv-v</b>
<b>Giriş</b>	.....	<b>1- 2</b>
<b>Genel Bilgiler</b>	.....	<b>3- 25</b>
<b>Gereç Yöntem</b>	.....	<b>26- 27</b>
<b>Bulgular</b>	.....	<b>28- 29</b>
<b>Tartışma</b>	.....	<b>30- 38</b>
<b>Kaynaklar</b>	.....	<b>39- 46</b>
<b>Teşekkür</b>	.....	<b>47</b>
<b>Özgeçmiş</b>	.....	<b>48</b>

## ÖZET

ESWL tedavisinde uygulanan şok dalgalarının şiddeti ve sayısına bağlı olarak tübüler, intersitisyel, glomerüler değişiklikler meydana gelmekte ve bu değişikliklerin bir kısmı tübülointersitisyel fibrozise yol açmaktadır. Transforming growth faktör-Beta 1 (TGF- $\beta$ 1) gelişen fibrozisi uyaran en önemli faktördür.

Çalışmamızda 8'i kadın 17'si erkek olan pelvis renaliste taşı mevcut 25 hastaya 2500 şok dalgası 20 kV şiddetinde ESWL uygulandı. ESWL öncesi hastalardan kan ve idrar örnekleri alındı. ESWL sonrası 7. gün hastalar kontrole çağrılarak yine kan ve idrar örnekleri alındı. Alınan kan örneklerden TGF- $\beta$ 1, üre, kreatinin, idrar örneklerinden Beta 2-Mikroglobulin (B2M) çalışıldı.

Kontrol grubu 4'ü kadın 6'sı erkek olmak üzere 10 kişiden oluşturuldu. Bu hastalardan 7 gün ara ile iki kez kan ve idrar örnekleri alındı. Alınan kan örneklerden TGF- $\beta$ 1, üre, kreatinin, idrar örneklerinden B2M çalışıldı. Bu iki değerlerin ortalamaları alınarak elde edilen değerler kontrol grubunun bazal değerleri olarak kabul edildi. İstatistiksel analiz için Wilcoxon işaret testi ve Mann-Whitney testleri kullanıldı.

Çalışma grubunda ESWL öncesi ölçülen serum TGF- $\beta$ 1, üre, kreatinin ve idrar B2M değerlerine göre ESWL sonrası 7. günde ölçülen değerler istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. ESWL sonrası 7. günde ölçülen serum TGF- $\beta$ 1, ve idrar B2M değerleri, kontrol grubu bazal serum TGF- $\beta$ 1 ve idrar B2M değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksekken, üre, kreatinin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bu bulgular ESWL sonrası TGF- $\beta$ 1 düzeylerinde anlamlı artış olduğunu göstermektedir. Bu artışın böbreklerde tübülointersitisyel fibrozise ve böbrek tübüler fonksiyonlarında bozulmaya neden olabileceği serum üre, kreatinin ve

idrar B2M seviyelerindeki artış ile gösterilmiştir. Ancak ESWL'e bağlı gelişen bu erken dönem değişikliklerin süresinin ve geç dönem sonuçlarının kesin olarak belirlenebilmesi için daha fazla hasta içeren daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Üriner sistem taş hastalığı, TGF- $\beta$ 1,  $\beta$  2-mikroglobulin, ESWL

## **SUMMARY**

### **THE EFFECT OF EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE LITHOTRIPSY (ESWL) ON THE LEVELS OF SERUM TGF- BETA 1 AND URINARY BETA 2-MICROGLOBULIN IN URINARY STONE DISEASE**

Depending on the amplitude and frequency of shock waves in ESWL, changes occur in tubules, glomerules, interstitium and some of which results in tubulointestinal fibrosis. Transforming Growth Factor-Beta1(TGF- $\beta$ 1) is the most important factor in which inducing development of fibrosis.

In our study, we performed ESWL that frequency of 2500, amplitude of 20 kV in 25 patients of 8 female and 17 male whose calculi in renal pelvis. Before ESWL, blood and urine samples were taken from patients. After ESWL, patients was told to come back for follow-up and blood and urine samples were taken at that visit. Levels of TGF- $\beta$ 1, urea, creatinin in blood samples and Beta-2 microglobulin (B2M) in urine samples were determined.

There was 10 patients of 4 female, 6 male in control group. Blood and urine samples were taken from these patientstwo times for seven days interval 7 days apart. Levels of TGF- $\beta$ 1, urea, creatinin in blood samples and B2M in urine samples was measured. Average of these two measurements were calculated as basal values of the control group. Statistical analysis was made using Wilcoxon sign ranked test and Mann Whitney test.

In study group, measured pre-ESWL levels of TGF- $\beta$ 1, urea, creatinin and B2M, was statistically higher than those determined 7 days after ESWL. When compared to basal values of the control group, serum TGF- $\beta$ 1, and urine

B2M levels on the seventh day of ESWL was statistically higher in the study group, while there was no statistically significant in values of urea and creatinin between two groups.

These findings show that there is a statistically significant increase in TGF- $\beta$ 1 levels after ESWL. With the increase in levels of serum urea, creatinin and urine B2M, it has been shown that increased TGF- $\beta$ 1 levels can cause deterioration of renal tubuler function and tubulointerstitial fibrosis in the kidney. But, further researches with longer study period are needed to exactly define the time to progression to these early changes and late outcome.

**Key words:** Urolithiasis, TGF- $\beta$ 1,  $\beta$  2-microglobulin, ESWL

## GİRİŞ

Üriner sistem taş hastalığı (ÜSTH), bu sistemi etkileyen patolojik durumlar içinde üriner enfeksiyon ve prostat patolojilerinden sonra üçüncü sırayı almakta ve toplumun %1-5'ini etkilemektedir. Yetişkin erkeklerde yaşam boyu taş oluşum riski %20 iken, kadınlarda bu oran %5-10 arasındadır. Üriner sistem taş hastalığı olan popülasyonda rekürrens oranı ilk taş oluşumundan başlayarak 5 yıl içinde %50'den yüksektir.

Üriner sistem taş hastalığının tedavisinde hastaya çok yönlü bir yaklaşım gereklidir. Tedavi seçenekleri medikal yaklaşım, vücut dışı şok dalga ile taş kırma (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: ESWL), endürolojik yöntemler, laparoskopik yöntemler, açık ve perkütan cerrahi ve koruyucu önlemler olup, hasta için en uygun zaman ve kombinasyonda uygulanmalıdır.

ESWL, vücut dışından gönderilen şok dalgalarının, üriner sistem taşlarının üzerine odaklanarak kırılmasını sağlayan bir yöntemdir. Üriner sistem taşları için ESWL'nin kullanımı ilk kez 1980 yılında Chaussy ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. Günümüzde üriner sistem taş hastalarının %85'i bu yöntemle tedavi edilmektedir.

Değişik çalışmalarda ESWL sonrası böbrek yaralanması olduğu gösterilmiştir. Bu yaralanma, perirenal ödem ve Gerota fasyasında kalınlaşma, fokal ve interstisyel hemoraji, subkapsüler hemoraji, tübüllerde dilatasyon ve ödem, kortikal nekroz, inflamasyon, pelvis renaliste hemoraji, periarteriel adventisyel hemoraji, gevşek bağ dokusunda erken skarlaşma şeklinde olabilmektedir. İnterstisyel hemorajinin olduğu bölgelerde geç dönemde skarlaşma olabilmektedir.



Anjiotensin II'nin vazokonstrüksiyon, böbrekte büyümenin stimülasyonu ve tübüler reabsorpsiyonun düzenlenmesi gibi pek çok biyolojik etkisi vardır. Anjiotensin II'nin bir growth faktör olan TGF- $\beta$ 1'in sentezini de stimüle ettiği gösterilmiştir. TGF- $\beta$  üç izoformu olan bir peptittir. Epitelyal ve hematopoetik hücrelerin büyümesinin supresyonunda ve mezangial hücreler arası matriksin regülasyonunda rol alırlar. Bu etkilerinden dolayı fibroblastik aktivitenin ön planda olduğu hastalıklarda ve karsinogenesiste anahtar rolü olduğu düşünülmektedir. TGF- $\beta$ 1, fibroblast proliferasyonu ve renal interstisyumda hücre dışı matriks proteinlerinin birikmesinde rol alır. Monosit-makrofaj infiltrasyonu da belirgin hale gelir. İnterstisyel kolajenler, kolajen I, kolajen III, kolajen IV, fibronektin, heparin sülfat proteoglikan ve tübüler interstisyel nefrit antijeni interstisyumda belirgin olarak artar. Bunların sonucunda tübülointersitisyel fibrozis ortaya çıkar. İdrarda albumin dışında daha küçük molekül ağırlıklı proteinlerin ve renal tübüler enzimlerin artışı erken tübüler harabiyeti gösterir. B2M ise düşük molekül ağırlıklı proteinlerden biri olup glomerüllerden tamamiyle filtre olduğundan idrarla itrahının artışı proksimal tübüllerde fonksiyon bozukluğu durumlarında görülür.

Bu çalışmada hedeflenen; ESWL tedavisinin tübüler fonksiyonlar üzerindeki erken dönem etkilerini serum TGF- $\beta$ 1 ve idrar B2M, üre, kreatinin değerlerini belirleyerek göstermek amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### Üriner Sistem Taş Hastalığı:

#### Epidemiyoloji:

Üriner sistem taş hastalığı epidemiyolojisi ile sosyoekonomik düzey ve ekonomik yapı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu araştırmalara göre endüstriyel toplumlarda üriner sistem taş hastalığı insidansı daha yüksektir. Sosyoekonomik düzeyle meslek türlerinin ilişkisi olup, idari ve büro görevi yapanlarda insidans artmaktadır (1).

Sıcak iklim, su alınımının azlığı, cinsiyet, meslek, genetik predispozisyon, diyetteki oksalat, kalsiyum ve fosfatın fazlalığı taş oluşumunu kolaylaştırıcı bir risk faktörü olabilir. Herediter geçiş de düşünülmüş ve poligenik defekt bulunmuştur. Renal tübüler asidozis ve sistinüride ailesel geçiş mevcuttur (2).

Üriner sistem taş hastalığı en sık 30 ile 60 yaşları arasında görülür. Kadın/erkek oranı 1/3'tür. Yetişkin beyaz erkekte ömür boyu taş oluşma riski %20 iken kadında bu oran %5-10'dur. Üriner sistem taş hastalığı bulunan olgularda nüks riski ilk taş oluşumundan başlayarak 5 yıl için %50'nin üzerindedir (3).

Taş oluşumundaki predispozan faktörler ise;

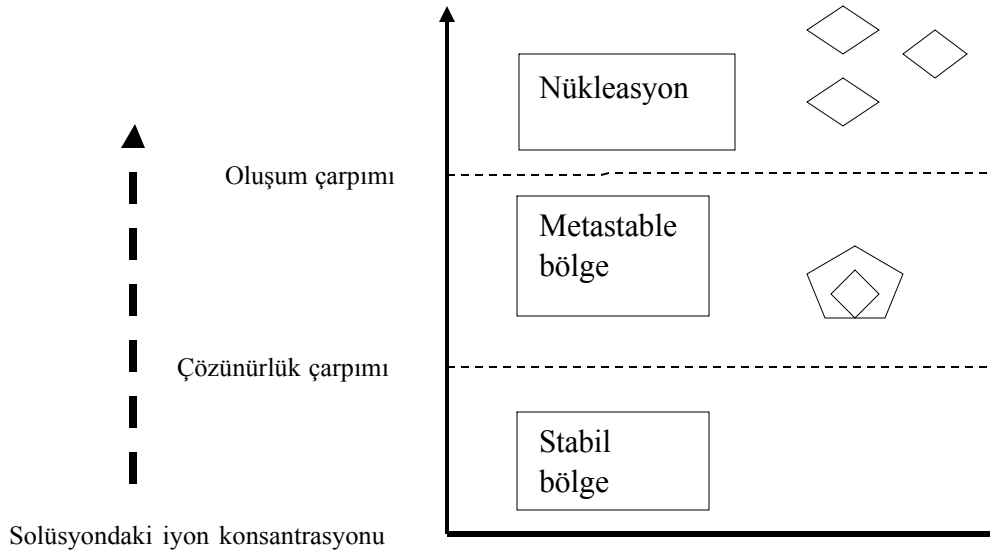
- İdrar pH'sındaki değişiklikler
- Fokal veya yaygın üriner enfeksiyonlar
- Ürostaz
- Konjenital anomaliler
- Böbrekteki kalsifikasyonlar
- Üriner sistemdeki yabancı cisimler

- Üriner sistemle bağlantılı fistüller

Etyolojiyi anlamak için 5 teori öne sürülmüştür. Bunlar:

### 1-Süpersatürasyon-Kristalizasyon:

Kristalize olabilen bir element, belirli sıcaklık ve pH'daki suya konulduğunda solüsyon halini alır. Ancak element miktarı arttırılırsa belirli bir seviyeden sonra eriyik halinde kalmaz. Bu noktaya kadar erimiş halde iken kristalize olmaya başlar. Bu satürasyon noktasında iyonların konsantrasyon çarpımına Çözünürlük Çarpımı (Solubility Product: SP) adı verilir. Eriyik elementin miktarı daha da arttırılırsa kendiliğinden kristal çekirdekleri oluşmaya başlar. Bu noktadaki iyonların konsantrasyon çarpımına ise Oluşum Çarpımı (Formation Product: FP) adı verilir. Bu iki nokta arasındaki alana ise Metastable Region (metastable bölge) denir (Şekil-1). Çözünürlük Çarpımı noktasının altındaki alana stabil zon adı verilir. Bu bölgede sıvı elementle kristalize olacak kadar doymamıştır. Bu stabil zonda kristal çekirdeği oluşmaz. Önceden oluşan kristal çekirdeği de eriyebilir (2).



Metastable bölgede yeni spontan kristal nüvesi oluşmaz. Ancak daha önceden kristal nüvesi varsa bunun üzerine taş oluşabilir. İdrar Oluşum Çarpımı (FP) alanında ise spontan kristal çekirdekleri meydana gelebilir. Agregasyon belirgindir (2).

## **2-İnhibitör Eksikliği:**

Günlük idrar miktarı ve idrarının içindeki sistin, ürik asit, kalsiyum ve oksalat miktarı eşit olmasına karşın bazı insanlarda taş oluşurken, bazılarında oluşmaması kristalizasyonu engelleyen bazı maddeleri akla getirmiştir (4). Taş oluşumunu bu yüzden tek başına süpersatürasyon-kristalizasyon teorisi ile açıklamak mümkün değildir. İdrarda kristalizasyonu önleyen bazı maddeler vardır. Bunlardan organik inhibitörler; düşük molekül ağırlıklı peptidler, yüksek molekül ağırlıklı glikoproteinler, matriks, sülfidril bağı içeren üromukoidler, alanin, üre ve sitrattır. İnorganik inhibitörler ise; pirofosfatlar, magnezyum ve çinko'dur (3).

## **3-Matriks-Nükleasyon:**

Kristal birikimi için çatı görevi yapabilirler. Sialidaz enziminin üromukoidin yapısındaki sialik asiti çıkartmasıyla oluşur. Epitel döküntüleri, eritrosit, lökosit, yabancı cisimler, albumin, alfa 1 ve alfa 2 globulinler de matriks görevi yapabilirler (2).

## **4-Epitaksi:**

İdrarda bol miktarda kristal oluşursa, idrarın kalan kısmında kristal yapısını oluşturan maddenin yoğunluğu azalır. Sonuçta kristal büyüyemez. Bu

durumda idrarda fazlaca bulunan ikinci element kristalin yüzeyine yapışarak dış tabakada başka bir cins taş oluşturur.

### **5-Kombine Teori:**

Süpersatürasyon-kristalizasyon, inhibitör yokluğu, matriks-nükleasyon ve epitaksi teorilerinin hepsinin beraber taş oluşumuna katkıda bulunduğu yönündedir.

## **ÜRİNER İYONLAR**

### **KALSIYUM**

Üriner kristallerde varolan iyonların başında gelir. Kalsiyum taşları çoğunlukla mikst yapıdadır. Kalsiyum fosfat ve kalsiyum oksalat bu mikst yapının çoğunluğunu oluşturur (5). Bütün üriner sistem taş hastalığı olgularının %80'inde kalsiyum bulunur.

Diyetle günde ortalama 800-1200 mg. kalsiyum alınır. Kalsiyum absorpsiyonun büyük kısmı kalsiyum bağlayan prekürsörler aracılığı ile vitamin D kontrolü altında duodenum ve jejunumdan yapılır. Ekstraselüler sıvıda kalsiyum seviyesi 8.5-10.5 mg/dl arasında tutulur. Kalsiyum reabsorpsiyonu proksimal tübül ve Henle kulpunun çıkan kolunda  $Na^{+}$ 'a bağımlı bir şekilde pasif olarak gerçekleşirken, distal tübülde  $Na^{+}$ 'dan bağımsız, hormona bağımlı olarak reabsorbe edilir. Normal sağlıklı erişkinde 24 saatte idrarda atılan kalsiyum miktarı 275 mg'dan daha azdır. İdrarla atılan kalsiyum miktarı 24 saatte 4 mg/kg'ı geçerse hiperkalsiüri denilir (2).

## **Hiperkalsiüri Sebepleri:**

### **1-Normakalsemik hiperkalsiüri**

- Absorbtif tip (Tip 1 ve 2)
- Resorbtif tip
- Renal kalsiüri
- Distal renal tübüler asidoz (kalsiyum fosfat)
- Cushing sendromu
- Furosemid, kortikosteroid tedavisi

### **2- Hiperkalsemik Hiperkalsiüri**

- Paratiroid adenomu
- Vitamin D fazlalığı
- Malignensi
- Sarkoidoz
- Hipertroidizm
- İmmobilizasyon
- Paget hastalığı

### **Absorbtif Hiperkalsiüri**

En sık görülen hiperkalsiüri şekli olup, temel bozukluk intestinal kalsiyum hiperabsorbsiyonudur. Dolaşımdaki kalsiyum düzeyi arttığında renal filtrasyon yükü artar ve parathormon (PTH) baskılanır. Renal kalsiyum atımı artarken, kalsiyum seviyesi intestinal hiperabsorbsiyon ile dengelenir. Serum kalsiyum seviyesi normal seviyede tutulur. İki tipi vardır. Tip 1 hastada kalsiyumdan fakir diyete rağmen hiperkalsiüri devam ederken, Tip 2'de kalsiyumdan fakir diyet ile iyileşme sağlanır (2).

## **Resorbtif Hiperkalsiüri**

Sıklıkla primer hiperparatiroidizm ve nadiren malignensilerde salınan PTH ve benzeri maddelere (PTH-like substance) sekonder, kemiklerden aşırı kalsiyum rezorbsiyonu oluşur. PTH ayrıca böbrekte 1-25 dihidroksi kolekalsiferol sentezini arttırarak, intestinal kalsiyum absorpsiyonunu da arttırır. Dolaşımdaki kalsiyum konsantrasyonu ve renal filtre edilen kalsiyum yükü artar. Sonuçta hiperkalsemi, hiperkalsiüri, hipofosfatemi, hiperfosfatüri meydana gelir (2).

## **Renal Hiperkalsiüri**

Kalsiyumun renal tübüler reabsorpsiyonu bozulmuştur. Böbreklerden kalsiyum kaybıyla serum kalsiyum seviyesi düşer ve PTH salımını artar. Artan PTH sekonder vitamin D sentezi ve intestinal kalsiyum absorpsiyonu artar. Ayrıca kemikten kalsiyum mobilizasyonu artarak renal kalsiyum yükü arttırılır. Primer hiperparatiroidizmden farklı olarak serum kalsiyum seviyesi normal iken, PTH ve vitamin D seviyeleri artmıştır (2).

## **Renal Fosfatüri**

Renal tübüler fosfat atılımının artması sonucu; idrarda fosfat konsantrasyonu artarken hipofosfatemi meydana gelir. Serum fosfatındaki düşüş, vitamin D sentezini arttırır. Sonuçta ince bağırsaktan fosfat ve kalsiyum absorpsiyonu, böbrekte de kalsiyum filtrasyon yükü artar (2).

## **Aşırı Vitamin D Alımı**

Eksojen vitamin D alımı ya da intrinsik 1,25 dihidroksikolekalsiferol sentezi artışı sonucu absortif hiperkalsiüri olmaktadır (2).

## **OKSALAT**

Oksalatın büyük bir bölümü metabolik bir yan ürün olup, bir kısmı da diyetle alınır. Buna rağmen diyet, idrardaki oksalat miktarını etkiler. Oksalat ince bağırsaktan absorbe edildiğinde metabolize olmaz ve proksimal tübülden tamamen atılır. Bağırsak lümeninde kalsiyum varlığı emilen oksalat miktarını belirleyen önemli bir etmendir. Bağırsak lümenindeki serbest oksalat kolayca absorbe edilir. İdrardaki oksalat miktarınının 40mg/gün'ü geçmesine hiperoksalüri denir (2).

### **Sebepleri:**

Primer Oksalüri (tip 1 ve 2)

Sekonder (Enterik) hiperoksalüri

### **Primer Hiperoksalüri**

Nadir rastlanılan kalıtsal bir hastalık olup 2 tipi vardır. Bu hastalarda yapısını kalsiyum oksalatın oluşturduğu böbrek taşları, nefrokalsinozis, diğer organlarda oksalat birikimi ve ilerleyici tip böbrek hastalığı vardır. Tip I'de alanin glikoksyilat aminotransferaz, Tip II'de ise D-gliserik asit dehidrogenaz enzim defekti vardır (6).



## **Sekonder (Enterik) Hiperoksalüri**

Safra tuzları ve yağ asitlerinin ince bağırsaktan kolona geçişini arttıran çeşitli sebepler, kalsiyumun yağ asitlerine bağlanmasıyla bağırsak lumeni içindeki serbest kalsiyum miktarını azaltırlar. Azalan kalsiyum oksalata bağlanarak onun serbest emilimini engelleyemeyeceği için kana geçen oksalat miktarı artar. Ayrıca kolona geçen safra tuzları ve yağ asitleri kolon mukozasını geçirgenliğini arttırarak oksalat emilimini provake eder. Bu hastalarda serum kalsiyum seviyesinin düşmesine sekonder PTH seviyesi artacaktır (6).

## **SİTRAT**

Sitrat üniner taşların en önemli inhibitörüdür. Kalsiyum tuzlarının kristalleşmesini direkt inhibe ettiği gibi, kalsiyumla çözünebilen kompleksler oluşturarak üniner kalsiyum satürasyonunu azaltırlar. Sitratın böbrekten atılımını etkileyen faktörler içinde en önemlisi asit-baz dengesidir. Bu mekanizma distal renal tübüler asidoz, enterik hiperoksalüri, hipokalemi, ağır fizik egzersiz, tiyazid grubu diüretik kullanımı, hayvansal kaynaklı proteinlenin aşırı tüketimi gibi durumlarda hipositratüri ortaya çıkar (7).

## **ÜRİK ASİT**

Pürin metabolizmasının y a n ürünüdür. Serumdaki ürik asit glomerüllerden süzülür, proksimal tübülden reabsorbe olur. Reabsorbe edilen ürik asit distal tübülüslerden tekrar sekrete edilir. İdrarla atılan ürik asit; biosentez edilen pürine ve daha az olarak diyetle alınan pürine bağlıdır. pH'sı 5,75 olan solüsyonda ürik asitin ancak yarısı iyonize, diğer yarısı ise iyonize olmamış bir yapıda bulunur. Bu bakımdan sürekli düşük idrar pH'ı önemli bir risk faktörüdür. İdrar pH'ı ayrışma sabiti pKa 5.75 üstüne çıktığında ürik asit çözünebilirliği yüksek olan urat iyonuna ayrışır. İdrar pH'sının düşük olması ve

24 saatlik idrarda ürik asit miktarının 750 mg. üzerinde olması teşhis için yardımcıdır. Ürik asit taşları; gut, miyelo ve lenfoproliferatif hastalıklarda, multipil myelom, glikojen depo hastalıkları, malignensi gibi durumlarda sıklıkla izlenir (7).

## **SİSTİN**

Sistin taşları; sistin gibi dibazik amino asitlerin renal tübüler ve intestinal hücrelerde anormal mukozal defekt sonucu aşırı absorpsiyonlarıyla oluşur. Bütün taş olgularının %1-4'ünü oluştururken, en sık 20-40 yaşları arasında görülür. Sodyum nitropurussid testi pozitifliği ve idrar sistin düzeyinin 250 mg/gün'ün üzerinde olması ile şüphelenilir (2).

## **KSANTİN**

Ksantin oksidaz enzim eksikliğine sekonder ksantin taşları görülür. Hiperürikozürik hastaların tedavisinde kullanılan allopürinol iyatrojenik ksantinüriye sebep olur (2).

## **ENFEKSİYON TAŞLARI (STRUVİT)**

Magnezyum, amonyum ve fosfattan oluşurlardır. Proteus, pseudomonas, providencia, klebsiella, stafilokok, mycoplasma gibi üreyi parçalayan bakterilerle oluşur. Ürenin parçalanması ile açığa çıkan amonyum idrar pH'sını alkalileştirir. İdrar pH'sı 6,8-8,3 arasına yükselir. Bu pH değerinde magnezyum, amonyum ve fosfat kristalleri çöker (2).

## **NADİR GÖRÜLENLER**

Silikat taşları nadirdir. Magnezyum silikat ve magnezyum aliminometasilikat içeren antasitlerin uzun süre alımıyla ilişkilidir. Triamteren taşları, triamteren içeren antihipertansiflerin uzun süre kullanımıyla ilişkilidir (2).

## **EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE LİTHOTRİPSY (ESWL)**

Üriner sistem taş hastalığının tedavisi 1980'den sonra ESWL tekniğinin tedavi amaçlı kullanılmasıyla, dramatik olarak değişmiştir. İlk olarak Chaussy ve ark. tarafından üriner sistem taş hastalığı tedavisinde kullanılmıştır (8). ESWL, uygulama kolaylığı, hospitalizasyon gerektirmemesi, iş gücü kaybı olmaması, gibi nedenlerden dolayı daha az invazif bir yöntem olarak son yıllarda bu hastalığın tedavisinde en çok seçilen tedavi seçeneği haline gelmiştir (9).

## **Taş Kırmanın Tarihçesi**

Bir Alman uçak firması olan Dornier tarafından yağmur damlaları ve/veya mikrometeorlar tarafından oluşturulan şok dalgalarının uçak metalinde hasar meydana getirdiği gözlemlendi. Ortaya çıkan bu akustik hasarın, değişik kompozisyonlardaki iki maddenin şok dalgası ile karşılaşması ile ortaya çıkan destrüktif güçlere bağlı olduğu belirlendi. Daha sonra Dornier firmasının Münih Üniversitesi Araştırma Enstitüsü ile iletişime geçmesi ile 1970 yıllarında çalışmalara başlandı ve üriner taşlarda şok dalgalarının mükemmel yıkıcı kapasiteleri olduğu belirlendi. 20 Haziran 1980 yılında ESWL teknolojisinin ilk klinik uygulaması HM1 (Human Machine-1) cihazı ile yapıldı. Birkaç yüz hasta tedavi edildikten sonra 1982 yılında HM2 litotriptörü geliştirildi ve 1983 yılında HM3 litotriptörü ortaya çıkartıldı. Yaklaşık 1000 hasta HM3 ile tedavi edildikten

sonra 1984 yılında HM3 cihazı ticari olarak piyasaya çıkartıldı (10). Litotriptörler ilk cihaz olan Dornier HM3'ten bu yana belirgin olarak gelişmişlerdir (11,12).

Yöntemin popülaritesi ve teknolojinin hızla bütün dünyada kabul görmesi, hastaların hızla yöntemi kabulü, kuşkusuz ESWL'nin güvenilir olması, şiddetli ve uzun süren yan etkilerinin diğer tedavi yöntemlerine göre daha az olmasından kaynaklanmaktadır. ESWL'in uzun yıllar boyunca ve çok geniş bir hasta grubunda uygulanmasıyla çok büyük bir bilgi birikimi ve tecrübe oluşmuştur. Bu bilgi birikimi ESWL'in bir çok avantajı yanında bazı yan etkilerinin de olduğunu göstermiştir.

### **Şok Dalgalarının Fiziksel Özellikleri**

Şok dalga jeneratörlerince üretilen ses dalgaları vücut dokuları gibi maddesel ortamlarda yayılma özelliği gösteren mekanik dalgalardır. Dalga, maddesel ortamı oluşturan moleküllerin sıklaştığı (pozitif basınç) ve seyreklediği (negatif basınç) bölgelerin birbirini izlemesi ile ortamda yayılır. Basınç dalga cephesi yayılma hızı, ses dalgalarının bu ortamdaki yayılma hızını aştığında şok dalgaları oluşur. Şok dalgaları büyük genlikli ses dalgaları veya diğer bir deyişle yüksek şiddetli ses dalgalarıdır. Şok dalgaları hızlı yükselen (nanosaniye düzeyinde) pozitif basınç pulsunu izleyen daha uzun süreli (mikrosaniye düzeyinde) negatif basınç bölümünden oluşur ve çok sayıda frekansı içerir (13,14).

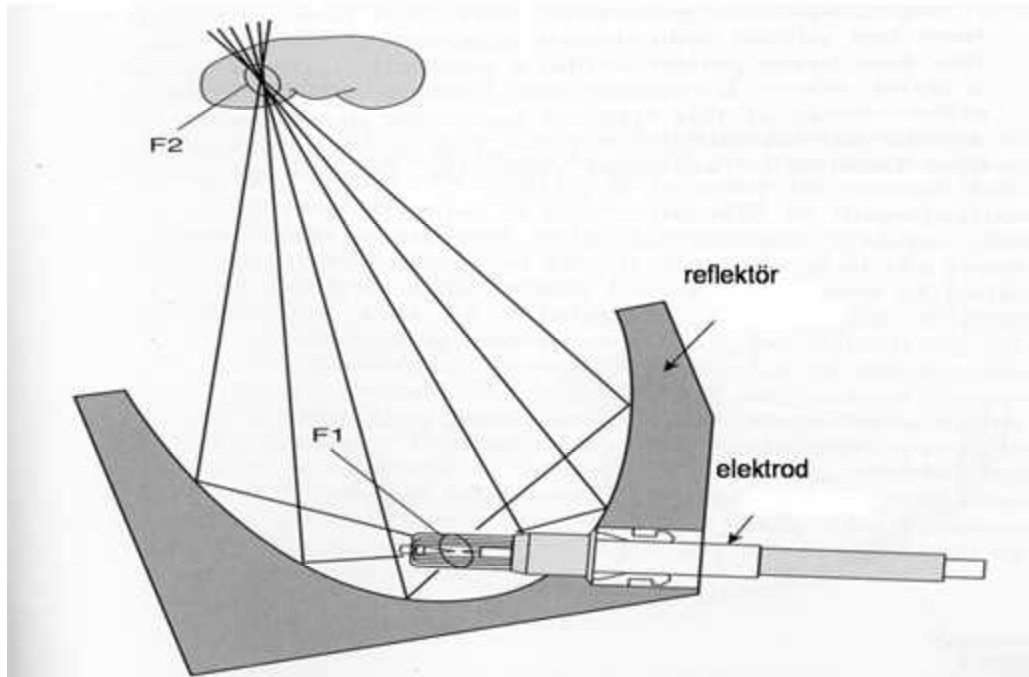
### **Taşın Parçalara Ayrılmasının (Fragmentasyon) Fiziksel Özellikleri**

Şok dalgası, taşa ulaştığı zaman enerjinin bir kısmı kaynağa geri yansır, bir kısmı absorbe olur geri kalan kısmı ise taştan geçer. Sonuçta taş yüzeyinde kompresif bir güç ortaya çıkar ve bu güç taş kenarında bir stres yaratır. Bunun dışında hareket halindeki şok dalgasının yarattığı taşın arka yüzeyinde yüksek/düşük empedans bölgesinde bir tensil güç ortaya çıkar ki bu güç de

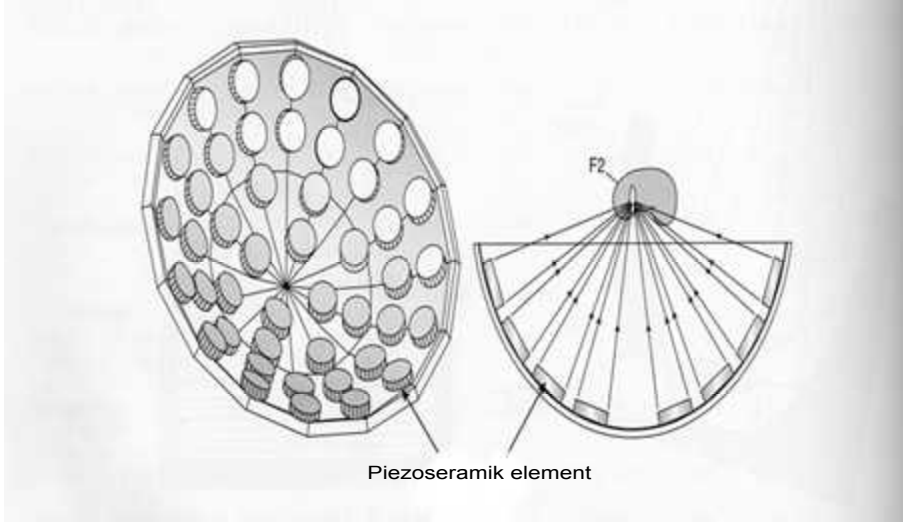
'spalling' olarak adlandırılır. Fragmentasyon, taşı bir arada tutan güçlerin aşılması ile oluşur. Taş fragmentasyonuna katkıda bulunan bir diğer güç de kavitasyondur. Kavitasyon etkisi taş yüzeyinde küçük kraterler oluşturarak yüzey erozyonuna neden olur. Çalışmalar, ESWL'ye bağlı taşların destrüksiyonunda kavitasyonun en önemli güç olduğunu göstermişlerdir (15).

### Taş Kırıcıların Karakteristikleri

Litotriptörler: 1) Enerji kaynağı (jeneratörü), 2) Odaklayıcı sistem, 3) Temas ortamı (komplet su yatağı, parsiyel su yatağı ve su yastığı+jel), 4) Taş lokalizasyonunu sağlayan görüntüleme sistemi (Ultrasonografi ve/veya Floroskopi) ile karakterizedir. Bir litotriptörü diğerinden ayıran gerçek fiziksel karakteristik şok dalgası üretim yöntemidir.



**Şekil 2A.** Spark gap sistem



**Şekil 2 B.** Piezoelektrik sistem

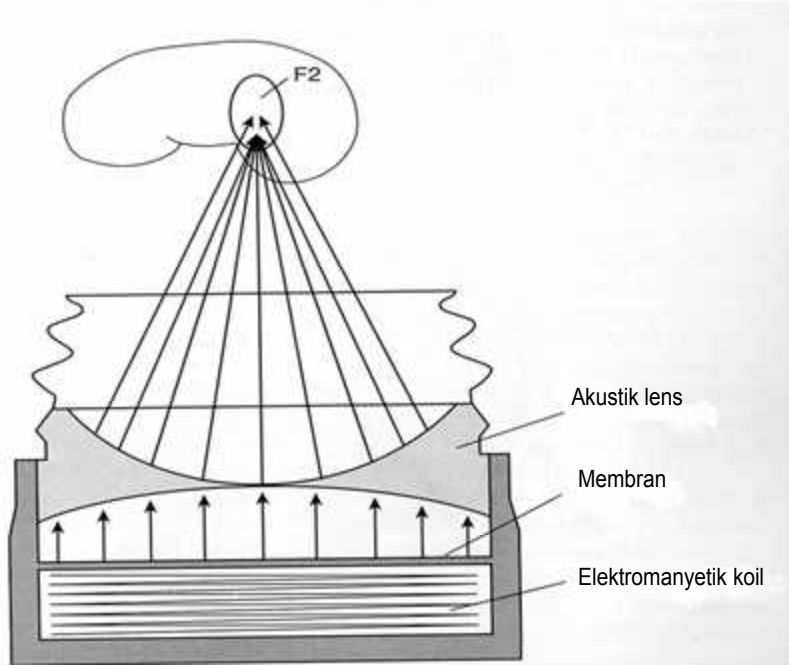
Şok dalgası jeneratörleri noktasal kaynak jeneratörleri ve yaygın kaynak jeneratörleri olmak üzere sınıflandırılırlar. Noktasal kaynak jeneratörlerinin (spark gap/elektrohidrolik, mikroeksploziv ve lazer şok dalga jeneratörleri) enerji kaynakları tek bir noktadan (F1) köken alır ve yansıyan enerjiyi istenilen fokal noktada (F2) odaklayabilmek için bir odaklayıcı aparat kullanırlar (Şekil 2A). Yaygın kaynak jeneratörleri (piezoelektrik ve elektromagnetik jeneratörler) ise enerjilerini geniş bir ön yüzden başlatıp distal bir noktada odaklaştırırlar (16). Piezoelektrik litotriptörlerde şok dalgaları, seramik elementlerin yüksek frekanslı ve yüksek voltajlı enerji pulsları ile uyarılmaları sonucu ani boyut değişimine uğramaları ile üretilir. Piezoseramik elementlerin boyut değişimi ultrases ve sonuçta bu enerji primer odak bölgesine yönelmiş şok dalgaları oluşturur. Küresel bir çerçevenin tabanına yerleştirilen çok sayıda çevireçten oluşan piezoelektrik litotriptörler küresel odaklama mekanizması sonucu, deri yüzeyinde çok geniş bir alana yayılan şok dalgalarının çok küçük bir odak bölgesinde yoğunlaşmasını sağlarlar (16) (Şekil 2B).

Elektromanyetik litotriptörlerde şok tüpü içine yerleştirilen metalik bir membranın bir bobinden geçen elektriksel impulslar ile hareket ettirilmesi

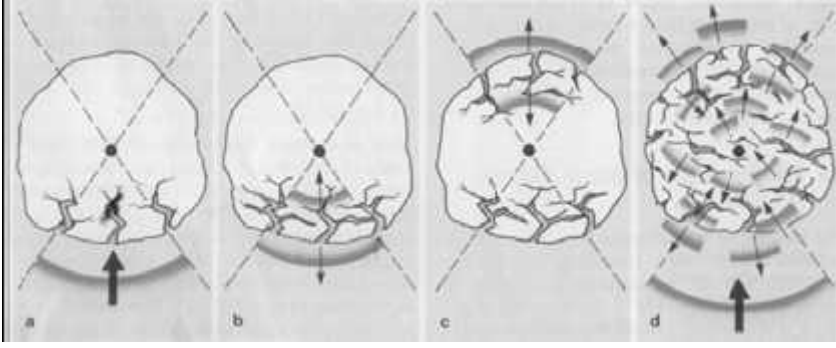
sonucu şok dalgaları üretilir. Su ile dolu şok tüpünde oluşan bu şok dalgaları bir akustik mercekle odaklanarak bir bölgede yoğunlaştırılır (16) (Şekil 3A).

Şok dalgası basınç alanının, pozitif ve negatif basınç maksimum değerleri, puls süresi, odak bölgesinin boyutları/biçimi gibi karakteristiklerinin çok iyi anlaşılması çevre dokuları potansiyel zararlardan korurken taşların parçalanmasındaki etkinliği arttıracaktır. Bu nedenle bu parametrelerin çok iyi belirlenmesi gerekmektedir (17).

Oluştugu kaynaktan çıkarak vücuda erişen şok dalgaları, vücudun elastisite ve kompians özelliklerinden dolayı organizmaya zarar vermeden etkili olabilmektedir. Şok dalgası taşa odaklandığında taş yüzeyine çarpar ve çok kuvvetli bir basınç oluşur. Bu basınç dalgası önce taş yüzeyinde bir erozyon yapar. Taşın içerisinde ilerledikçe gerilim dalgasına dönüşür. Bu sayede taşın yapısal elemanları birbirinden ayrılmaya başlar ve ufak parçalar haline gelir (16) (Şekil 3B).



**Şekil 3A.** Elektromanyetik sistem



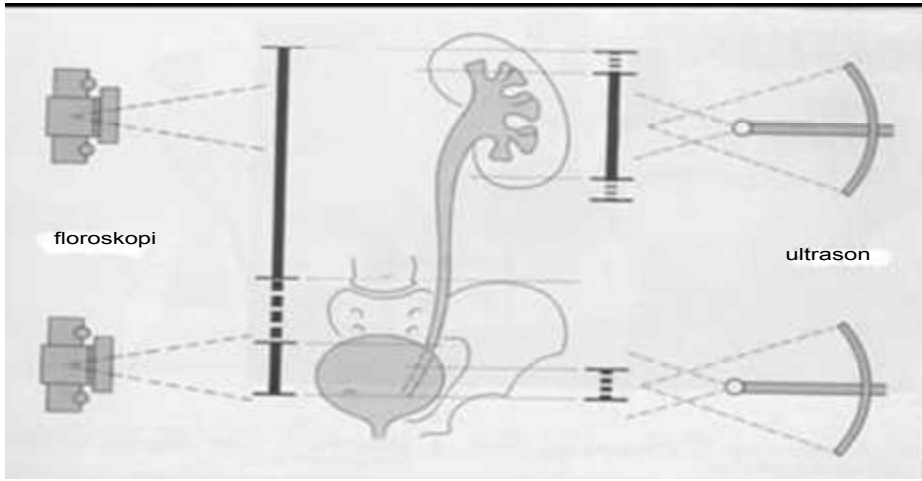
**Şekil 3B.** Şok dalgaları ile taşın kırılması

Şok dalgasının odaklanması her bir enerji kaynağı için farklıdır. Şok dalgasının çıktığı yer ve fokal alan önemli faktörlerdir. Şok dalga çıkış yeri (apertür), odaklayıcı apparatusun genişliği (reflektör, şok tüpü veya reflektör tabağı) olarak tarif edilir (16).

Şok dalga temas ortamı (coupling) litotriptör tarafından oluşturulan şok dalgasının kaybolmaksızın hastaya aktarılması için gerekmektedir. Vücuttaki taşların görüntülenmesinde ve konumunun saptanmasında ultrasonografi ve radyografi (floroskopik odaklama) bilinen iki yöntemdir (Şekil 4). Görüntüleme sadece uygulanan enerjinin odak noktasının ve taşın lokalizasyonu için değil, hastanın gereğinden fazla şok dalga enerjisi etkisinde kalmaması açısından da önemlidir. Birçok böbrek taşının ultrasonografi (US) ile lokalizasyonu mümkündür. US'de taşın disintegrasyonu için kriter, taş gölgesinin genişlemesi, taş reflexinin artması ve sonuçta taş gölgesinin kaybolmasıdır. US ile taşın lokalize edilmesinin bazı avantajları vardır. Bunlar: X-ışınına maruz kalmama, semiopak veya nonopak taşların lokalize edilebilmesi, ESWL tedavisi sırasında taşın veya fragmanların hareketinin görülmesi ve daha ekonomik olmasıdır. Dezavantajları ise bazı bölgelerde taş lokalizasyonunun zor olmasıdır. Kranial yerleşimli böbreklerin üst kaliks taşlarında 12.kotun superpoze olması nedeniyle görüntülenmesi zor olabilir. Sonografik olarak en çok problem olan üreter



yerleşimli taşlardır. Sadece dilate ve 1/3 üst üreter veya intramural taş lokalize edilebilir. Bu da tüm üreter taşlarının % 40-60' ını oluşturur. Çift J stent veya nefrostomi tüpü olanlarda lokalizasyon problem olabilir. Fragmanların veya artefaktların superpozisyonuna bağlı olarak taşın büyüklüğünün saptanması yeterli olmayabilir. Kimi litotriptörler radyasyon yayılımını en aza indiren komputerize otopozisyon sistemlerine sahiptirler (16).



**Şekil 4.** Böbrek ve üreter taşlarının USG ve/veya Floroskopi ile odaklanabilecek bölgeleri

### **Şok Dalgalarının Biyolojik Etkileri**

Yüksek enerjili şok dalgalarının biyolojik etkilerinden söz ederken dalga ve uygulama ile ilgili temel özelliklerin ve biyolojik sistemin çok iyi tanımlanmış olması gerekir. Uygulamada belirtilmesi gerekli temel parametreler toplam şok dalga sayısı, puls frekansı ve Spark Gap litotriptörler için kullanılan elektrodun niteliğidir. Biyolojik sistem dikkate alındığında ise hücre türü, hücrenin içinde bulunduğu büyüme fazı ve ortam özellikleri (pH, sıcaklık, oksijen satürasyonu, nem, ozmolalite, vb.) gibi konular sonuçlar açısından önemlidir (16).

Şok dalgalarının hücresel zararları çok spesifik gözükmemektedir. Hücre organellerinden en fazla zarar gören mitokondrilerdir. Endoplazmik retikulumda

genişleme, ikincil lizozomlarda artma, periferik hücre sel süreçlerde kayıp, hücre zarı morfolojisindeki değışiklikler diğ er etkiler olarak sıralanabilir (16).

Şok dalgalarının hücre sel zararlardan sorumlu fiziksel karakteristikleri çok iyi tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, en küçük pozitif ve negatif basınç genliğine sahip Elektro Manyetik litotriptörler, Spark Gap ve Piezoelektrik litotriptörlerden daha az hücre sel zarara neden olmaktadır. Uygulanan toplam şok dalga sayısı önemli parametrelerden diğ eridir ve klinik uygulamada bu sayı 2000-2500 dolayındadır. Uygulamanın bir defada ve yüksek dozda yapılmasının periglomerüler ve intratübüler fibröz alanını artırması yüzünden böbrek zararını azaltmak üzere, çok sayıda küçük dozlarla yapılması önerilmektedir (16).

### **Litotriptörleri Evrimi**

ESWL'nin temel prensipleri değ işmemesine rağmen, teknolojik gelişmeler ve modifikasyonlar günümüzde kullanılan litotriptörlerin klinik uygulama alanlarını oldukça arttırmıştır. Orijinal HM3 Dornier litotriptörü ilk jenerasyon litotriptör olarak sınıflandırılır ve bütün litotriptörler arasında hala altın standart olarak bilinir. İkincil jenerasyon litotriptörler, enerji olarak elektromagnetik ve piezoelektrik kaynakları kullanmaları ile karakterizedir. Bu cihazlar daha büyük apertürlere sahip olduklarından daha az ağrıya sebep olurlar. Bir diğ er özellikleri de temas ortamı olarak su ortamına ihtiyaç duymadıklarından 'kuru' ortamda uygulanabilmektedirler. Ancak yapılan çalışmalarda bu litotriptörlerde saptanan taşsızlık oranlarının daha düşük oldukları ortaya çıkmıştır. İkinci kuşak litotriptörlerin avantajlarını içeren ve daha iyi taşsızlık oranları sağlayabilmek amacıyla üçüncü kuşak litotriptörler geliştirildi. Küçük ve mobil olmaları üçüncü kuşak litotriptörlerin temel avantajları olarak kabul edilmekteyse de daha az enerji üretmeleri ve daha düşük taşsızlık oranlarına sahip olmaları dezavantajları olarak ortaya çıkmaktadır (16 ).

## Endikasyonları

ESWL tedavisinin başarısını, taşın yapısı, lokalizasyonu, taşın boyutu önemli ölçüde etkilemektedir. Bu yüzden ESWL kararı verirken olabildiğince az seansla yeterli taş fragmentasyonunun sağlanıp sağlanamayacağı düşünülmelidir. Ayrıca kırılan taşlar idrar yollarıyla atılacağı için üriner sistemin anatomisi ESWL öncesi mutlaka intravenöz pyelografi ile değerlendirilmelidir. Üriner sistem taş hastalığı tedavisinde ESWL monoterapi olabileceği gibi üreterorenoskopi ya da perkütan nefrolitotomi ile kombine de uygulanabilir.

İki cm. büyüklüğe kadar olan pelvis renalis, infundibulum obstrüksiyonunun olmadığı kaliks taşları ve 5 mm.'den büyük üreter taşları ESWL tedavisi için idealdir. Pelvis renalis ve proksimal üreterdeki daha küçük taşlarda başarı oranı % 90-98'dir (18). Taş kütlesi arttıkça başarı şansı da azalmaktadır. Üriner sistem taşlarının ancak %1' i ESWL tedavisine dirençlidir (18).

Staghorn böbrek taşlarının ESWL ile monoterapisi sonucu taştan temizlenme oranı daha yüksek başarı oranları veren yayınlar olmasına rağmen genel olarak % 50 olup, genelde diğer cerrahi girişimlerle ESWL kombine edilmelidir (18).

Kaliks taşlarında taştan temizlenme oranı üst ve orta pol kalikslerinde %70-90 iken, alt pol kaliks taşlarında bu oran % 50'ye düşebilmektedir (18). Kaliks divertikülü içindeki taşlarda ESWL başarı oranı düşük olup, divertikül ağzı açıkta uygulanabilir.

Üreter taşlarında tedavi planlanırken, taşın boyutu, lokalizasyonu ve obstrüksiyonun distalinde enfeksiyon olup olmadığı göz önüne alınmalıdır. Çünkü 4 mm.'den küçük taşların spontan düşme şansı %90'iken 6 mm.'den

büyük taşlarda bu oran %20'den azdır (18). Ayrıca proksimal üreterdeki taşın düşme olasılığı distal üreterdekinden daha düşüktür. ESWL başarı oranları, proksimal üreter taşlarında % 98 iken, distale inildikçe bu oran düşmektedir (18).

Yapılarına göre kolay kırılan taşlar sırasıyla; struvit, kalsiyum apatit, ürik asit taşları, zor kırılanlar ise, sistin, kalsiyum oksalat monohidrat kalsiyum, oksalat dihidrat ve kalsiyum fosfat dihidrat şeklindedir (2).

### **Kesin Kontrendikasyonları:**

- Kontrol edilemeyen kuagülasyon bozukluğu
- Hamilelik

### **Rölatif Kontendikasyonları**

- Kırılacak taşın düşmesini engelleyecek üriner sistem darlıkları
- Kardiyak pacemaker
- Abdominal aort anevrizması
- Renal arter anevrizmaları ve kalsifikasyonları

Aşırı şişman ve aşırı postür bozukluğu olan hastalarda ESWL uygulanamayabilir.

### **Komplikasyonları**

**Major komplikasyonlar** ; Rezidü taş (%10), septisemi (%0,5), taş yolu (stonestreet) (%5), hemoraji (%0,5), aritmi (%1), hipertansiyon (%8), skar oluşumu (%1,3) (19).

**Minör komplikasyonlar** ; Ciltte ekimoz (%15), ileus (%10), geçici ateş yüksekliği (%30), üreterik kolik (%25) (19).

Ayrıca düşen taşın yaptığı obstrüksiyona sekonder bulantı, kusma, kolik tarzda ağrı, obstüktif piyelonefrit, makroskobik hematüri, pankreatit, ince barsak yaralanması, hemoptizi gibi komplikasyonlar oluşabilmektedir. ESWL sonrası efektif renal plasma akımında geçici bir düşme olabilmektedir.

### **Böbrekte ESWL Sonucu Oluşan Değişikliklerin Mikroskopik Değerlendirilmesi:**

Şok dalgaları hem direkt , hem de termal etkiyle doku yaralanması yapabilmektedir. Direkt etki biyolojik yapıların içinden geçen şok dalgalarına gösterdiği dirençten kaynaklanır (20).

Hayvan deneyleriyle ESWL'nin böbreklerde yaptığı değişiklikler incelenmiş olup, aynı değişiklikler insan böbreğinde de gösterilmiştir (21,22).

Ratlarda yapılan çalışmalarda, ESWL etkisiyle mikroskobik olarak akut dönemde (ilk 7 gün) ; subkapsüler hemoraji, vasküler yapı çevresinde konjesyon, fokal ve interstisyel hemoraji periarteriyel adventisyel hemoraji, infark alanları, noktasal kortikal ve medullar nekroz, glomerüler konjesyon, tübüllerde inflamasyon, ödem, dilatasyon ve atrofi, gevşek bağ dokusunda erken skarlaşma ve fibroblast ve kollajen birikimi görülebilmektedir (23).

Yine ratlarda yapılan çalışmalarda ESWL sonrası kronik dönemde; perinefritik yağ adhezyonları, kapsül kalınlaşması ve renal parankimal skarlaşmaya sekonder böbrek konveksitesinde bozulma, subkapsüler fibrozis, noktasal kortikal fibrozis, lineer fibroblastik skar dokusu gelişimi, kronik interstisyel nefrit ve tübülointerstisyel fibrozis oluşabilir. Eğer başlangıçta renal kontüzyon yaygınsa, kronik dönemde aşırı fibrozis hipertansiyona neden

olabilmektedir. Bunun dışında perivasküler fibrozis ve arteriol duvarlarının kalınlaşması da hipertansiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır (24).

ESWL etkisiyle oluşan renal parankimal hasarı saptamak için , böbrek kaynaklı proteinlerin idrarda artışını göstermek sensitif bir metod olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu proteinler; tübüler hücre lizozomlarından kaynaklanan N-asetil- $\beta$ -glukosaminidaz ve  $\beta$ -galaktosidaz ve fırçamsı kenar enzimleri olan, alanin amino-peptidaz, angiotensin-konverting enzim ve gama-glutamiltransferaz'dır. Renal hücre yaralanmasının idrardaki belirteçleri bu enzimlerdir (24). Bu enzimler ESWL sonrası ilk 48 saatte idrarda artmaktadır. Ancak ESWL sonrası 7. günden sonra idrar seviyelerinde önemli düşüşler göstermektedir (25). Bunun dışında ESWL'ye bağlı akut fizyolojik değişiklik olarak efektif renal plasma akımında azalma meydana gelmektedir (26). Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve plazma renin aktivitesinde ise herhangi bir değişiklik meydana gelmemektedir (25).

## **TRANSFORMİNG GROWTH FAKTÖR- $\beta$ 1**

Transforming growth faktör-Beta  $\beta$  (TGF- $\beta$  ) üç isoformu olan olan bir peptiddir. Karsinogenesis ve fibrozisin eşlik ettiği hastalıkların patogeneğinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Bu etkileri bir çok epitelyal hücre tipinin büyümesinin inhibisyonu ve mezangial hücreler arası matriksin yapımının regülasyonunda karşımıza çıkmaktadır (27,28). Transforming growth faktör-  $\beta$  1 'in fibrinogeneziste rol oynayan sitokinler arasında önemli bir yeri vardır. TGF- $\beta$  1 kollajen, fibronektin ve proteoglikan gibi matriks proteinlerinin sentezini aktive etmenin dışında, matriks proteinlerinin yıkımını engeller. Bunu 2 yolla gerçekleştirir. Birinci yol proteazların salımının engellenmesi, ikinci yol ise plasminojen-aktivatör-inhibitör tip-1 gibi proteaz inhibitörlerinin yapımının artırılmasıdır. Ayrıca matriks proteinleri için reseptör sentezini uyarır

(29,30,31). TGF- $\beta$ 1 fibroblastların dokuya gelişim ve proliferasyonunu uyarır. Ayrıca renal interstisyumda hücreler arası matriks proteini birikiminde rol alır. TGF- $\beta$ 1'in kolajen I , II ve IV, fibronektin, laminin ve integrinlerin gen transkripsiyonun regüle ettiği gösterilmiştir (32,33). TGF- $\beta$ 1 özellikle glomeruloskleroz ve tübülointerstisyel fibroziste hücreler arası matriks komponentleri sentezini stimüle ederken, kolajenaz yapımını azaltarak renal skar dokusu meydana gelmesini sağlar (34,35). Angiotensin II, hipoksi, yüksek glukoz seviyesi, otoantikolar, immün kompleksler, platelet derived growth faktör(PDGF) ve basic fibroblast growth faktör(bFGF) Transforming growth faktör –  $\beta$  yapımını artırır (31).

### **BETA 2-MİKROGLOBULİN:**

ESWL etkisiyle oluşan renal parankimal hasarı saptamak için , böbrek kaynaklı proteinlerin idrarda artışını göstermek sensitif bir metod olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu proteinler; tübüler hücre lizozomlarından kaynaklanan N-asetil- $\beta$ -glukosaminidaz ve  $\beta$ -galaktosidaz ve fırçamsı kenar enzimleri olan, alanin amino-peptidaz, angiotensin-konverting enzim ve gama-glutamilttransferaz, B2M'dir. Renal hücre yaralanmasının idrardaki belirteçleri bu enzimlerdir (36,37). Bu enzimler ESWL sonrası ilk 48 saatte idrarda artmaktadır.

Son zamanlarda glomerül filtrasyon hızı indikatörü olarak B2M klerensinin kullanılmasına ilgi giderek artmaktadır. B2M küçük nonglikolize peptid yapıda olup, molekül ağırlığı ise 11.800 daltondur. Bu birçok çekirdekli hücrenin yüzeyinde bulunan Klas-1 major histokompatibilite kompleks antijenlerinin hafif zincirinin sabit bölümünü oluşturur. Bu süreç yetişkinlerde sabittir. Plazma membranı B2M çevredeki ekstraselüler sıvılara salar. Bu süreç yetişkinlerde düzenli olarak devam eder. Bundan dolayı B2M düzeyleri normal kişilerde sabit olarak kalır. Ayrıca bu değerler erkeklerde ve kadınlarda değişmez. B2M glomerüller tarafından kolayca filtre edilir. Yaklaşık %99'u

proksimal tubulden pinositoz yoluyla reabsorbe edilir. Serumdaki yükselmiş değerler artmış hücre değişimini (turnover) gösterir. İdrarla itrahının artışı proksimal tübüllerde fonksiyon bozukluğu durumlarında görülür. Bu yükseliş AIDS, multiple myelom gibi myelo ve lenfoproliferatif hastalıklarda olabildiği gibi ESWL sonrası gelişen tübülointersitisyel fibrozise ve tübüler fonksiyonlardaki bozulmaya bağlı olarakta görülür (37). Artmış idrar düzeyleri bu konsantrasyonun renal eşiği geçmesinden sonra görülür. Sentezinin artmadığı durumlarda artmış idrar B2M'i proksimal tubullerin reabsorbsiyon yeteneğinin bozulmasından olabilir. Bundan ötürü bu peptid GFR' yi izlemede kullanılabilir. Bu da glomeruler hastalıklardan başlıca tubuler proteinürinin belirteçlerden biridir.



## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma grubuna 18-65 yaş arası 8'i kadın 17'si erkek olmak üzere 25 gönüllü hasta dahil edildi. Bu hastaların hepsinde pelvis renaliste 2 cm.'den küçük (0,5-2 cm) taş mevcuttu. Bilinen herhangi bir ilaç kullanımı ve sistemik hastalık öyküsü yoktu. Kontrol grubu ise yine 18-65 yaş arası bilinen herhangi bir sistemik hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olmayan 4'ü kadın 6'sı erkek sağlıklı 10 kişiden oluşturuldu. Hastaların taş lokalizasyonları direkt üriner sistem grafisi (DÜSG), ultrasonografi (US), intravenöz pyelografi (İVP) gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri ile tespit edildi. ESWL öncesi bayan hastalar gebelik açısından, tüm hastalar ise kanama diatezi açısından sorgulandı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda ESWL işlemine kontrendikasyon teşkil edebilecek bir patoloji saptanmadı. Hastalardan ESWL işlemi öncesi cam kuru tüpe 8 ml. idrar örneği alındı bundan B2M çalışıldı. EDTA'lı cam tüpe alınan 2 ml venöz kan örneğinden TGF- $\beta$ 1 ve cam kuru tüpe alınan 5 ml. kan örneğinden ise üre ve kreatinin çalışıldı.

EDTA'lı tüpteki kan örnekleri 2500 devirde 30 dakika santrüfuj edildikten sonra serumları ayrı olarak ependorf tüplere alınarak – 20 C derece saklandı. Kuru tüpe alınan idrar örnekleride 4°C'de saklandı. Hastalara PCK Medikal System Stonelith versiyon:5 cihazı ile ESWL uygulandı. Tüm hastalara 2500 şok dalgası, 20 kV şiddetinde uygulandı. Ardından hastalar uygulama sonrası 7. gün kontrole çağrıldı. Kontrolde hastalara US yapıldı aynı şekilde kan ve idrar örnekleri alındı. Aynı dönem içerisinde 7 gün ara ile sağlıklı olan kontrol grubundaki kişilerden de aynı şekilde kan ve idrar örnekleri alındı. Kontrol grubundan alınan iki örneğin ortalama bazal değerleri hesaplanarak istatistiksel çalışma yapıldı.

Hastaların idrar örnekleri Siemens Medical Solutions Diagnostics'in Immulite 1000 Beta 2-mikroglobulin 100'lük kiti ile çalışıldı. Hastaların serum örnekleri Biosource TGF- $\beta$ 1 İmmunoassay 96'lık kiti ile çalışıldı.

Tüm serumlar polipropilen tüp içine aktarıldı. Hasta serumlarından 0.1 ml. alınarak 0.3 ml. e kstraksiyon solusyonu ile sulandırıldı. Vortekslenip 30 dakika oda ısısında hafifçe çalkalayarak bekletildi. 1000 x G'de 10 dakika santrüfuj edilerek supernatant standart dilüsyon solüsyonu ile 10 kat sulandırıldı. Böylece örnekler 40 kat sulandırılmış oldu. Hazırlanan hasta örneklerine standart dilue solusyondan 200  $\mu$ l. kuyucuklara ilave edildi. 50  $\mu$ l. biotinize anti TGF- $\beta$ 1 solüsyonu her kuyucuğa eklendi. Hafifçe çalkalandıktan sonra pleytlerin üzeri kapatılarak oda ortamında karanlıkta enkübe edildi. Her kuyucuk yıkama solüsyonu ile dört kez yıkandı. Her kuyucuğa 100  $\mu$ l Stretavidin-HRP solüsyonu eklenip pleytin üzeri kapatılarak 30 dakika oda ortamında enkübe edildi. 4 kez daha yıkama işlemi yapıldıktan sonra her kuyucuğa 100  $\mu$ l. Kromogen stabilizatörü eklendi. Renklerin maviye dönüşü gözlemlendi. 30 dakika oda ortamında ve karanlıkta enkübasyondan sonra her kuyucuğa 100  $\mu$ l. stop solusyonu eklendi. 450 nm. dalga boyunda her kuyucuğun optik dansitesi ölçüldü. Kitin kullanım klavuzunda ifade edildiği şekilde saptanan optik dansiteler pg/ml dönüştürüldü.

Ortalama değerler ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir. İstatistiksel analiz için Wilcoxon işaret testi ve Mann-Whitney testleri kullanıldı. Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Etik kurulundan onay alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya 8'i kadın 17'si erkek olmak üzere 25 hasta (ortalama yaşları  $47 \pm 4,4$  yıl) ve kontrol grubu olarak 4'ü kadın 6'sı erkek (ortalama yaşları  $35 \pm 4,5$  yıl) 10 adet sağlıklı kişi dahil edildi. Taş boyutu ortalama  $12 \pm 0,8$  mm. (5-20 mm) idi. Hastaların hiç birinde bilateral pelvikalisiel sistemde İVP ve US ile yapılan tetkiklerde ESWL öncesi ve sonrası dilatasyon saptanmadı. Yapılan istatistiksel çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Çalışma grubunda ESWL öncesi ve sonrası yapılan değerlendirmede, ESWL sonrası 7.günde alınan örneklerde serum TGF- $\beta$ 1, üre ve kreatinin ve idrar B2M seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (Wilcoxon işaret testi ve Mann-Whitney test,  $p < 0,05$ , Tablo 1).

ESWL öncesi ve sonrası çalışma grubundan alınan örneklerdeki TGF- $\beta$ 1, idrar B2M, üre, kreatinin değerleri ile kontrol grubundan alınan örneklerdeki TGF- $\beta$ 1, idrar B2M, üre, kreatinin bazal değerleri hesaplanarak karşılaştırıldı. ESWL öncesi çalışma grubundan alınan örneklerdeki TGF- $\beta$ 1, B2M ortalama değerleri ile kontrol grubundan alınan örneklerdeki hesaplanan bazal TGF- $\beta$ 1, B2M, değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmazken, ESWL sonrası tespit edilen değerlerdeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p < 0,05$  Wilcoxon işaret testi ve Mann-Whitney test, Tablo 1). Üre, kreatinin değerleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p < 0,05$  Wilcoxon işaret testi ve Mann-Whitney test, Tablo 1).

**Tablo 1:** ESWL öncesi ve sonrası çalışma grubundan alınan örneklerdeki TGF- $\beta$ 1, idrar B2M, üre, kreatinin değerleri ile kontrol grubundan alınan örneklerdeki TGF- $\beta$ 1, idrar B2M, üre, kreatinin bazal değerleri hesaplanarak karşılaştırılması.(P<0,05)

	<b>Hasta grubu ESWL öncesi</b>	<b>Hasta grubu ESWL sonrası (7.gün)</b>	<b>Kontrol grubu bazal değerleri</b>
<b>TGF-<math>\beta</math>1 (pg/dl)</b> (min-maks.)	354,72 $\pm$ 57,46 (75-1344 pg/ml)	852,76 $\pm$ 62,82 (358-1896 pg/ml)	303,20 $\pm$ 32,83 (124-441 pg/ml)
<b><math>\beta</math> 2-mikroglobulin (ng/ml)</b> (min-maks.)	77,00 $\pm$ 8,76 (13-151 ng/ml)	252,52 $\pm$ 19,99 (108-500 ng/ml)	91,60 $\pm$ 1,26 (86-97 ng/ml)
<b>Kreatinin (mg/dl)</b> (min-maks.)	0,87 $\pm$ 0,03 (0,6-1,2 mg/dl)	0,92 $\pm$ 0,04 (0,6-1,4 mg/dl)	0,90 $\pm$ 0,06 (0,6-1,2 mg/dl)
<b>Üre (mg/dl)</b> (min-maks.)	29,92 $\pm$ 1,60 (19-47 mg/dl)	33,88 $\pm$ 1,42 (22-50 mg/dl)	30,40 $\pm$ 1,48 (22-36 mg/dl)

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Üriner sistem taş hastalığı, ürolojide en sık karşımıza çıkan üçüncü patolojidir. Rekürrens oranı ilk taş oluşumunda itibaren 5 yıllık süre için %50'den yüksektir. Toplumun %1-5'ni etkilemektedir. E SWL, Chaussy ve arkadaşları tarafından 1980 yılında önerilmesinden beri kullanılan noninvazif bir tekniktir (38). Üriner sistem taş hastalığı tedavisinde ESWL monoterapi olabileceği gibi, açık cerrahi prosedür yada perkütan nefrolitotomi ile kombine de uygulanabilir.

Şok dalgaları hem direkt, hem de termal etkiyle doku yaralanması yapabilmektedir (39). Makroskopik olarak, ESWL'ye bağlı böbrek yaralanmasını pek çok araştırmacı hayvan ve insan deneyleriyle incelemiştir. Bu çalışmaların ilki yine Chaussy tarafından yapılmış ve ESWL tedavisine bağlı subkapsüler ve perirenal hematomlar US ile tespit edilmiştir (40). ESWL'nin tedavi edilen böbreklerin hepsinde olmasa bile çoğunda akut yapısal değişikliklere sebep olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. MR görüntüleme (MRI) ve kantitatif radyonükleid renografisini kullanan morfolojik araştırmalar, modifiye edilmemiş HM3 litotriptorle tedavi edilen tüm ESWL hastalarının %63 ila %85'inin tedaviden sonraki 24 saat içerisinde bir ya da daha fazla şekilde oluşan renal yaralanmayı göstermişlerdir (41,42,43,44). ESWL'nin hemen sonrasında en sık görülen renal yan etkiler, böbrek içerisinde ve civarındaki kanama, ya da ödemdir. Sıklıkla böbrek genişler ve akut intrarenal ödeme işaret eden kortikomedüller demarkasyon kaybı bulunmaktadır (41,42,45,46). Perirenal ve subkapsüler sıvıların (kan, idrar) birikimi, HM3 litotriptor ile tedavi edilen hastaların %32'sinde görülmektedir (41,42,45,47). Bu değişiklikler, renal parenkimde lokalize olmuş hafif kontüyonlardan transfüzyonu gerektirebilen ciddi kanama ile birlikte ortaya çıkan büyük hematomalara kadar değişmektedir. Bu tür hemorajiler bir akut renal

bozukluk oluşturabilir ve erken teşhis edilmemesi durumunda ölümlere dahi sebep olabilir (48,49,50). Çalışmamızda ESWL sonrası yapılan kontrollerde hiçbir hastada makroskopik olarak böbreklerde US ile gösterilebilecek boyutta patolojik bulgu saptanmadı. Bu negatif bulgu US'nin erken dönemde gelişebilecek küçük boyuttaki lezyonları saptayamamasından dolayı olabilir. Şok sayısının 2500'i geçmemesi de daha önceki yayınlarda saptanan lezyonların görülmemesi için bir sebep olabilir.

Mikroskopik düzeydeki çalışmalar, ESWL'den sonraki bir hafta içerisinde alınan renal biyopsilerde basınç dalgasının düzlemine lokalize olan tübüler, vasküler ve intersitisyal değişiklikleri işaret etmiştir (51). Bu bölgede bulunan renal hücrelerin çoğu bozulmuştur, bununla birlikte nefronların geri kalan kısmında hafif dejeneratif değişiklikler ve hemosiderin granülleri ve kast materyali birikmesi sözkonusudur. Mikrovaskulasyondaki değişiklikler arasında damarların dilatasyonu, endotel hasarı ve trombüs oluşumu belirtileri bulunmaktadır. İnsan böbreğinde ESWL'nin sebep olduğu yaralanmanın tipini ve derecesini belirlemek için diğer bir çalışmada, insan kadavra böbreği ile yapılan ESWL çalışmasıdır (52,53). Bu çalışma, net bir şekilde klinik dozun her zaman nefronlarda ve F2 içerisindeki küçük ve orta büyüklükteki kan damarlarında yaralanmalara sebep olduklarını göstermektedir. Şok dalgalarının sayısı arttıkça, belirlenen hasarın miktarı da artmıştır. Willis ve ark.'nın araştırmaları, ESWL'ye bağlı olarak renal fonksiyon değişikliklerindeki önemli kısmının vazokonstrüksiyon olduğunu ve böbrek boyutlarının gerçekte artan yan etkiler konusunda bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Renal kan akımındaki azalmanın yerinin fokal olup olmadığını belirlemek için ESWL tedavisi yapılan böbreklerdeki kan akımının görüntüleri pozitron emisyon tomografisi (PET) ile elde edilmiştir. Radio etiketli florin 18 mikrosferler kullanarak tedavi edilmiş ve edilmemiş böbreklerdeki kan akımı karşılaştırılmaktadır. F2 bölgesinde kan akımının hemen tamamıyla bittiği gözlenmiştir. Willis ve ark. yüksek sayıdaki şok dalgası (8000 şok/seans) ESWL'den 1 saat sonra renal kan akımında daha fazla bir azalmaya sebep olmadıklarını ancak tedaviden 24 saat sonra sürekli azalmalara sebep

olduklarını bulmuşlardır. Connors ve ark. hem renal kan akımında hem de lezyon büyüklüğü üzerinde kV düzeyinin etkisini araştırmışlardır ve kV düzeyi 12 den 24 kV ye çıktığında lezyon büyüklüğünün arttığını belirlemişlerdir. Ancak maksimum vazokonstriktif cevap 12 kV düzeyinde mevcuttur ve kV düzeyi ne olursa olsun değişmeksizin kalmıştır. Bu durum renal damarların şok dalgası litotripsisine olan hassasiyetini göstermektedir. Brendel ve ark.'nın araştırmaları video mikroskopi ile şok dalgalarının basit mikrovasküler yatağa yöneldiğinde akut arteriol spazmlarının ve venüllerin hemorajisinin sözkonusu olduğunu göstermişlerdir. Çalışmalarında vazokonstriksiyon başladıktan 20 ila 30 saniye sonra maksimum değerine ulaştığını ve 4 ila 10 dakika sürdüğünü ifade etmişlerdir. Konstriktif durumu dilasyon takip eder. Küçük damarlardaki mikrohemoraji bölgeleri boyunca, makromoleküllerin sızmasını ve platelet agregasyonunu gösteren bölgeler bulunmaktadır. Yazarlar, vazokonstriksiyonun en fazla şok dalgasının oluşturduğu yüksek basınç bölgesinde ele alındığını ifade etmektedirler. Hill ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada, ESWL uygulanan köpek böbreklerinde histopatolojik değişiklikleri araştırmışlardır. ESWL sonrası ilk 12 saatte deneklerin %30'unda fokal hemoraji, %10'unda interstisyel hemoraji, %15'inde vasküler yapılarda konjesyon ve %10'unda glomerüler konjesyon saptanmıştır. Yedi gün sonra deneklerin % 81'inde gevşek bağ dokusunda erken skarlaşma ve kolajen artışı tesbit etmiştir (54). Morris ve ark. kullandıkları enerji kaynaklarına göre elektromanyetik litotriptörler, Spark Gap ve Piezoelektrik lithotriptörlerin böbrekte oluşturdukları histopatolojik değişiklikleri, sham opere grup ve birbirleriyle karşılaştırmışlardır. Köpekler üzerinde yapılan deneysel çalışmada tedavi gruplarında ilk 7 gün içinde histopatolojik olarak, subkapsüler hematoma, parankimal hemoraji, intratübüler hemoraji, noktasal kortikal ve medullar nekroz odakları saptamışlardır. Kronik dönemde (7-28 gün) subkapsüler ve parankimal fibrozis gözlenmiştir. Bu akut ve kronik bulgular sham opere grupla karşılaştırıldıklarında önemli istatistiksel farklılık olduğu saptanmıştır (55). Weber'in yaptığı köpekler üzerindeki deneysel çalışmada ESWL'nin böbrek vasküler sisteminde yaptığı yaralanma incelenmiştir. Çalışma sonucunda; hayvan böbreklerin de %75 oranında

interstisyel hemoraji, %35 oranında subkapsüler hematoma, %25 oranında renal pelvik ekstraparaneşiyon, %15 oranında peteşiyal hemoraji saptanmıştır (56). Evan ve ark. d omuz böbreğinde ESWL nedeniyle oluşan renal travmayı değerlendirmiş ve ESWL'nin 30. dakikasından itibaren endotel hasarı, vasküler düz kaslarında hasar, nötrofil, makrofaj ve trombosit göçünde artış saptamışlardır. Bu durumun böbrekte fibrozise, böbrekte skar oluşmasına ve uzun dönem komplikasyonlara yol açabileceğini savunmuşlardır (57). Karlin ve arkadaşları ESWL sonrası renal tübüler yaralanmaya bağlı olarak idrarda angiotensin-konverting enzim (ACE) seviyesinin anlamlı olarak arttığını ve 7 gün boyunca yüksek kaldığını göstermişlerdir (58). Ç alışmamızda bizde hastalara tedavi amacıyla 2500 adet/seans şok dalgası 20 kV şiddetinde uyguladık. ESWL öncesi ve sonrası TGF-β1, idrar B2M, üre, kreatinin değerlerindeki saptanan artışın, literatürde de bahsedildiği gibi uygulanan kV düzeyine bağlı olduğunu kanıslındayız. ESWL sonrası vasküler ve glomerüler yapılarıdaki hemorajinin ve konjesyonun, gevşek bağ dokusunda erken skarlaşma ve kolajen artışına neden olduğunu düşünmekteyiz.

En az araştırma şok dalgası tedavisinden sonra renal yapıda oluşan kronik değişiklikler konusunda yapılmıştır. Jaeger ve ark. ESWL den 2 hafta sonra, akut hemoraji bölgelerinde kalsiyum birikmesi, çizgi şeklinde fibrosis, ve enkapsülasyon bildirmişlerdir (59). Newman ve ark. ESWL den 30 gün sonra köpek böbreğinde kalıcı morfolojik değişiklikleri belirlemişlerdir, bunlar difüz interstitial fibröz, fokal kalsifikasyon bölgeleri, nefron kaybı, dilate damarlar ve korteksten medullaya kadar uzanan hyalinize asellüler skarları içermektedir (60). Morris ve ark. uygulanan şok dalgası sayısı ve sonuçta oluşan skarın boyutları arasında doğrudan bir ilişki bulmuşlardır. Sayı 1000 den 2000'e çıktığında, skarın boyutunun böbrek boyutuna oranının %1,37 den %12,6 ya çıkmaktadır (61). Buna ek olarak Banner ve ark. HM3 ya da EDAP litotriptor ile tedavi edilen domuzlarda mezangioproliferatif glomerülopati belirlemişlerdir (62). Zamanla komplement C3 artıkları ve immunoglobulin G traseleri (IgG) mesangiumda artan oranda bulunmuştur. Enteresan bir şekilde bu değişiklikler tedavi edilen



ve edilmeyen (kontralateral) böbrekte aynı derecede görülmüştür. Bu durum ESWL'nin bir sistemik faktöre ya da bilateral yaralanmaya sebep olduğuna işaret etmektedir. Delius ve ark. çoğu renal değişimlerin, bazı büyük hematomlar haricinde birkaç hafta içerisinde reversibl olduklarını bildirmişlerdir. Bu gözlemler, böbrekteki akut değişikliklerin reversibl ve irreversibl olarak sınıflandırılabilceğini göstermektedir (63). Klinik ESWL dozu her zaman, skar bölgesi olarak sonlanan reversibl bir yaralanmaya sebep olmaktadır. Çalışmamızda ESWL'nin erken dönem içerisinde böbreklerde bir tubüler hasar yaptığı tespit edilmiştir. Bu etkilerin geç dönem sonuçlarını görmek için daha geniş hasta ve kontrol gruplarının dahil edildiği uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Basile ve ark. yaptığı deneysel çalışmada renal iskemi sonrası doku TGF- $\beta$ 1 düzeyleri sham opere gruba karşılaştırılmıştır. Ratlarda 60 dakikalık bilateral renal oklüzyon sonucu reperfüzyondan 12 saat sonra doku TGF- $\beta$ 1 düzeyleri sham opere grubun 1,5 katı, 24 saat sonra ise 3,6 katı olarak ölçülmüştür. Doku TGF- $\beta$ 1 düzeyindeki yükseklik reperfüzyon sonrası 24. güne kadar devam etmektedir (64). Wolf ve ark.'ları angiotensin II'nin proksimal tübülde TGF- $\beta$ 1 sentezini arttırdığını, artan TGF- $\beta$ 1 'in glomeruloskleroz ve interstisyel fibrozise sebep olduğunu göstermişlerdir (65). Vuruşkan ve ark. tek taraflı üreteral obstrüksiyonu olan 35 taş hastası ve 15 kişilik sağlıklı kontrol grubunu kapsayan bir çalışmada, serum TGF- $\beta$ 1 düzeylerini karşılaştırmışlardır. Çalışmaya dahil edilen 24 hastada hafif, 11 hastada orta derecede hidronefroz US ile yapılan kontrollerde saptanmıştır. Bir hafta ara ile alınan çalışma grubu örneklerinde serum TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı arttığını yine bu değerlerin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artmış olduğunu bildirmişlerdir (66).

Literatürde ESWL sonrası serum TGF- $\beta$ 1 seviyelerini inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda TGF- $\beta$ 1 düzeyinin işlem sonrası on ikinci saate artmaya başladığı, 7.günden sonra düşmeye başladığı gösterilmiştir.

Renal hasar ve fonksiyon azalması uygulanan şok sayısına bağlı olduğu ve en önemli nedeni F2 odağındaki böbrek bölümünde intrarenal kan akımında belirgin ve geçici azalmanın olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Bu artışa iskemi reperfüzyon hasarının sebep olduğu öne sürülmüştür (67). Vuruşkan ve ark. çalışmasında obstrüksiyona sekonder gelişen hidronefroz sonucuna bağlı olarak iskemi reperfüzyon hasarının bu artışa sebep olduğundan bahsedilmektedir. Çalışmamızda da ESWL öncesi ve 7 gün sonrasında alınan örneklerde TGF- $\beta$ 1 düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır. ESWL sonrası yapılan US ile kontrollerde hiçbir hastada hidronefroz saptanmamıştır. Her ne kadar 7.günden sonra hastalardan örnek almamış olsak da, ESWL işlemi sırasında uygulanan şok dalgalarının etkisi ile intrarenal kan akımında belirgin ve geçici azalma meydana geldiğini gelişen doku hipoksisi sonucuna bağlı olarak TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin arttığını düşünmekteyiz.

Histolojik analizler, hemoraji bölgelerinin genellikle F2 bölgesinin yakınında olduğunu göstermiştir (68,69,70). Hasar bölgeleri yakındaki ince cidarlı damarların ve küçük arterlerin ve glomerüler ve peritübüler kapillerlerin duvarlarında yırtılmalar ile ortaya çıkar bu durum hem tedavi edilen ve hem de edilmeyen böbreklerde görülen vazokonstriksiyon ile bağlantılıdır (71). Venöz trombüsler genelde hemoraji bölgelerinde bulunan interlobüler ve arkuat damarlarda görülür. Bu damarlardaki aşırı endotel hasarı belirtileri, endotel hücrelerin kaybı ve sayısız polimorfonükleer hücrelerin hemen bağlanması ve bu damarların lümenal yüzeyine plateletlerin aktive olmasıdır, bu durum bir vaskülitisi gösterir (72). Masif hemoraji bölgelerinin yakınındaki nefronlar hasar belirtileri gösterir. Bu değişiklikler hücrelerde vakuolar değişiklikler, tübüler dilatasyon, kast oluşumu (hyaline benzer, kırmızı kan hücreleri) ve hafif tübüler nekrozdan ibarettir.

ESWL etkisiyle oluşan renal parankimal hasarı gösterebilmek için idrardaki böbrek kaynaklı proteinleri saptamak daha sensitif bir metod olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu proteinler; tübüler hücre lizozomlarından

kaynaklanan N-asetil- $\beta$ -glukosaminidaz ve  $\beta$ -galaktosidaz ve fırçamsı kenar enzimleri olan, alanin amino-peptidaz, angiotensin-konverting enzim, gama-glutamilttransferaz ve B2M'dir. Renal hücre yaralanmasının idrardaki belirteçleri bu enzimlerdir (73,74). Renal hasar ve fonksiyon azalması uygulanan şok sayısına bağlıdır ve en önemli nedeni F2 odağındaki böbrek bölümünde intrarenal kan akımında belirgin ve geçici azalmadır. Bu enzimler ESWL sonrası ilk 48 saatte idrarda artmaktadır. Ancak ESWL sonrası 7. günden sonra idrar seviyelerinde düşüşler göstermektedir (75,76). Bunun dışında ESWL'ye bağlı akut fizyolojik değişiklik olarak efektif renal plazma akımında azalma meydana gelmektedir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve plazma renin aktivitesinde ise herhangi bir değişiklik meydana gelmemektedir (75). Bu gözlemler mikrovaskülatüre ve nefrona şok dalgasının kolaylıkla zarar verilebileceğini gösterir, ancak ilk yaralanma vasküler hasar olarak görülmektedir. Villanyi ve arkadaşları 16 taşı mevcut çocuğa ESWL uygulamış ve bu hastalarda Na, K, üre, kreatinin gibi kan parametrelerine idrardaki aspartat transferaz, laktat dehidrojenaz, B2M gibi idrar enzimlerinin aktivitelerini değerlendirmişlerdir. ESWL sonrası 90. güne kadar bakılan parametrelerde B2M, üre, kreatinin düzeylerinin 15. gün civarında normal değerlerine indiğini tespit etmişlerdir (77). Karlsen ve ark. yaptığı deneysel çalışmada köpeklerde 1 böbreğe uygulanan ESWL'yi takiben akut renal değişiklikler araştırılmıştır ve glomerüler tübüler ve renal vasküler morfoloji ve fonksiyonda değişiklikler saptanmıştır. ESWL uygulanan böbrekte etkin renal plazma akımı (ERPF) anlamlı şekilde azalırken, glomerüler filtrasyon oranı değişmediği saptanmıştır. Filtrasyon fraksiyonu her iki böbrekte de arttığı saptanmıştır. Plazma renin aktivitesinde en çok da maruz kalan böbrekte olmak üzere anlamlı bir artış görülmüştür. İdrar B2M ekskresyonunda meydana gelen artış ve paraamino hippürik asidin ekskresyonunda meydana gelen düşüş proksimal tübül fonksiyonunda olan hasarı göstermektedir (78).

Literatürde ESWL sonrası idrar B2M, üre, kreatinin seviyelerini inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda B2M düzeyinin işlem sonrası ilk iki günde artmaya başladığını 7.günden sonra düşmeye başladığı

gösterilmiştir. Bu artışa iskemi reperfüzyon hasarının sebep olduğu öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da işlem öncesi ve 7 gün sonrasında alınan örneklerdeki B2M düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. Kontrol grubu B2M bazal değerleri ile ESWL sonrası elde edilen B2M değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. F2 odağındaki böbrek bölümünde intrarenal kan akımının belirgin ve geçici azalmasına bağlı olarak gelişen doku hipoksinin TGF- $\beta$ 1 seviyelerinde artışa neden olduğunu ve bu artışta matriks proteinleri için reseptör sentezini, (79,80,81) fibroblastların dokuya gelişim ve proliferasyonunu uyardığını düşünmekteyiz. Ayrıca renal interstisyumda hücreler arası matriks proteini birikiminde rol alarak TGF- $\beta$ 1'in kolajen I, II ve IV, fibronektin, laminin ve integrinlerin gen transkripsiyonunun regüle ettiği, bununda (82,83). özellikle glomeruloskleroz ve tübülointerstisyel fibroziste hücreler arası matriks komponentleri sentezini stimüle ederken, böbrek tübüler fonksiyonlarında bozulmalar meydana getirdiğini düşünmekteyiz. İdrarda B2M düzeylerindeki bu artışın bozulan tübüler fonksiyonların sensitif bir göstergesi olduğunu kanısındayız. Çalışmamızda ESWL öncesi ve sonrası üre kreatinin değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanırken kontrol grubu bazal değerleri ile karşılaştırıldığında değerler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeninin kontrol grubu vaka sayılarının az olmasına ve değerlerin normal sınırlar içersinde tespit edilmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, çalışmamızda ESWL'nin erken dönem içerisinde böbreklerde bir tübüler hasar yaptığı tespit edilmiştir. Bu etkilerin geç dönem sonuçlarını görmek için daha geniş hasta ve kontrol gruplarının dahil edildiği uzun soluklu çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalarla, çok etkin ve yaygın olarak kullanılan ESWL işleminin gerçekten düşünüldüğü kadar masum bir tedavi yöntemi olup olmadığı daha iyi anlaşılacaktır. Yine, bu sayede, muhtemel etkilerin en aza indirilmesi için gerek medikal gerekse teknikle ilgili gelişmelere

olan ihtiyaç da ortaya konacaktır. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızın böyle bir araştırma için bir başlangıç ve iyi bir dayanak olduğu inancındayız.

## KAYNAKLAR

1. Asper R: Epidemiology and socioeconomic aspects of urolithiasis. Urol.Res. 12:1,1984
2. Menon M, Resnick MI. Urinary lithiasis: Etiology, diagnosis and medical management. In Campbell's Urology, Walsh PC, Retik AB, Vanghan, Jr ED, Wein Af, Saunders, 2002, 3229- 3305.
3. Özkeçeli R, Satar N, Doran Ş: Üriner sistem taş hastalığı. Temel Üroloji (Anafarta K, Göğüş G, Bedük Y, Arıkan N eds.) Ankara:Güneş Kitabevi, s.561-562,1998
4. Durak İ, Yaşar A, Yurtaslanı Z: Analysis of magnesium and trace elements in urinary calculi by atomic absorption spectrophotometry. Br.J.Urol. 62:203,1988
5. Hans-Göran Tiselius M.D: Crystalluria in patient with calcium stone disease. J.Urol.161:1432, 1994
6. Price MH, Menon M: Calculi in Pathophysiologic Principles of Urology (Grannum R Sant ed.) London: Blackwell Scientific Publications, pp 336-337,1994.
7. Stoller ML. Urinary stone disease. In Smith's General Urology, Tanagho EA, McAninch JW, Lange Medical Books, 2004, 256-290.
8. Cason PL: Diagnostic ultrasound-Physical principles and equipment, CRC Handbook of Medical Physics, 2: 81, 1984.
9. Preminger GM: Shock wave physics, Am. J. Kidney di-seases XVII, 431-435, 1991.
10. Marshall LS: Extracorporeal shock wave lithotripsy. Smith's General Urology (Tanagho EA, McAninch JW, ed.) 13<sup>th</sup> Ed. California, Lange Medical book, 299-307, 1992.
11. Chow GK, Strem SB: Extracorporeal shock wave lithotripsy. Update on Technology. Urol. Clin. North Am., 27: 315-322, 2000.

12. Lingeman JE: Instructional/Postgraduate Course Hand-outs. Orlando 2002.
13. Lingeman JE, Lifshitz, DA, Evan AP: Surgical management of Urinary Lithiasis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Eds.) Campbell's Urology. 8. Ed., Philadelphia, W.B. Saunders Comp. 3361-3451, 2002.
14. Clayman RV, Long S, Marcus M: High energy shock waves in vitro effects. Am. J. Kidney diseases XVII, 436-444, 1991.
15. Chow GK, Strem SB: Extracorporeal shock wave lithotripsy. Update on Technology. Urol. Clin. North Am., 27: 315-322, 2000.
16. Turna B, Nazlı O. Beden dışı şok dalgı ile taş kırma. Türk Üroloji Dergisi, 31: 229-235, 2005. (Deneme)
17. Drago JR, Nesbitt AJ, Smith JJ, et al: ESWL treatment of urinary calculi. Urology, 5: 400-404, 1989.
18. Preminger GM: Shock wave physics, Am. J. Kidney diseases XVII, 431-435, 1991.
19. Clayman RV, Long S, Marcus M: High energy shock waves in vitro effects. Am. J. Kidney diseases XVII, 436-444, 1991.
20. Beck EM, Riehle RA Jr: The fate of residual fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy. Monotherapy of infection stones. J.Urol. 145: 6-10, 1991.
21. Drago JR, Nesbitt AJ, Smith JJ, et al: ESWL treatment of urinary calculi. Urology, 5: 400-404, 1989.
22. Morse RM, Resnick MI: Ureteral calculi: Natural history and treatment in an era of advanced technology. J. Urol., 145: 263, 1991.
23. Aiken, D: ESWL and endourology. Changing patterns of urolithiasis. Abstract. 4<sup>th</sup> World Congress Endourology and ESWL Madrid September, 11-13, 1986.
24. Schmidt A, Seibold J, Bub P, Eisenberger F: Urological experience with the Dornier Lithotripter MPL 9000. User letter 15-19 July, 1990.
25. Wilson WT, Preminger GM: Extracorporeal shock wave lithotripsy. An update Urol. Clin. North Am., 17: 234-242, 1990
26. Morris JS, Husmann DA, Wilson WT, et al: Temporal effects of shock wave lithotripsy. J. Urol., 145: 881-883, 1991.

27. Roberts AB: Molecular and cell Biology of TGF- $\beta$  . Miner.Electrolyte Metab.24:2111, 1998.
28. Frishberg Y, Kelly C.J: TGF- $\beta$  and regulation of interstitial nephritis. Miner.Electrolyte Metab.,. 24:2,18 1, 1998
29. Roberts AB, McCune BK, Sporn MB: TGF- $\beta$  : Regulation of extracellular matrix. Kidney int. 41:557,1992
30. Roberts AB, Sporn MB: TGF- $\beta$  Adv.Cancer Res.51:107,1988
31. Peters H, Border WA and Noble NA : Targeting TGF- $\beta$  overexpression in renal disease: Maximizing the antifibrotic action of angiotensin II blockade. Kidney Int. 54:1570,1998
32. Bomstein P, Sage H: Regulation of collagen gene expression . Progr. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 37: 67, 1989
33. Dean DC, Newby RF, Bourgeois S: Regulation of fibronectin biosynthesis by dexamethasone, TGF- $\beta$  ,and cAMP in human cell lines. J.Cell Biol. 106: 2 159,1988
34. Wolf G.: Link between angiotensin II and TGF- $\beta$  in kidney. Miner Electrolyte Metab.24:23 174, 1998
35. Wayne A, Border MD: Transforming growth factor-beta and pathogenesis of glomerular disease. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.3:54,1994
36. Ponce RG : Urinary enzymes, nephrotoxicity and renal disease. Toxicology. 23:99,1986
37. Baggio B, Favaro S, Cantaro S, Bertazzo L, Frunzio A and Borsatti A: Increased urine angiotensin II converting enzyme activity with upper urinary tract infection. Clin.Chim.Acta.
38. Chaussy CG, Brendel W, Schmidt E: Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. Lancet, 1265-1268, 1980.
39. Michael Delius MD: Effect of extracorporeal shock waves on the kidney. J.Urol.140:390,1988



40. Chaussy C, Brendel H, Schmiedt E, Jocham D and Yiedl B: Extracorporeal shock wave lithotripsy for treatment of urolithiasis. *Urology*. 23:59,1984
41. Kaude JV, Williams MC, Millner, et al; Renal morphology and function immediately after extracorporeal shock wave lithotripsy. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:305-314
42. Knapp PM, Kulb TB, Lingeman JE, et al: Extracorporeal shock wave lithotripsy induced penile hematoma. *J Urol* 1988; 139:700-703.
43. Parr KL, Lingeman JE, Jordan M, et al: Creatinine kinase concentrations and electrocardiographic changes in extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urology* 1988;32:21-23.
44. Wilson WT, Miller GL, Morris JS, et al: Morphologic renal changes following piezoelectric lithotripsy or spark-gap lithotripsy. in Lingeman JE, Newman DM (eds): *Shock Wave Lithotripsy 2: Urinary and Biliary Lithotripsy*. New York, Plenum, 1989, pp 19-22.
45. Grantham JR, Millner MR, Kaude JV, et al: Renal stone disease treated with extracorporeal shock wave lithotripsy: Short-term observations in 100 patients. *Radiology* 1986;158:203-206.
46. Dyer RE, Karstaedt N, McCullough DL, et al: Magnetic resonance imaging evaluation of immediate and intermediate changes in kidneys treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. In Lingeman JE, Newman DM (eds): *Shock Wave Lithotripsy 2: Urinary and Biliary Lithotripsy*. New York, Plenum Press, 1989, pp 203-205.
47. Preminger GM, Kettelhut MC, Elkins SL, et al: Ureteral stenting during extracorporeal shock wave lithotripsy: Help or hindrance? *J Urol* 1989; 142:32-36.
48. Littleton RH, Melser M, Kupin W: Acute renal failure following bilateral extracorporeal shock wave lithotripsy without ureteral obstruction. In Lingeman JE, Newman DM (eds): *Shock Wave Lithotripsy 2: Urinary and Biliary Lithotripsy*. New York, Plenum Press, 1989, pp 197-201.

49. Stoller ML, Litt L, Salazar RG: Severe hemorrhage after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Ann Intern Med* 1989;11:612-613.
50. Rubin fl, Arger PR, Pollark RM, et al: Kidney changes after extracorporeal shock wave lithotripsy: CT evaluation. *Radioogy* 1987;162:21-24.
51. Rigatti P, Colombo PR, Centemero A, et al: Histological and ultrastructural evaluation of extracorporeal shock wave lithotripsy-induced acute renal lesions: preliminary report. *Eur Urol* 1989;16:207—211.
52. Brewer SL, Atala A, Ackerman DM, et al: Shock wave lithotripsy damage in human cadaver kidneys. *J Endourol* 1988;4:333-339.
53. Rosaler W, Steinbach P, Nicolai R, et al: Effects of high-energy shock waves on the viable human kidney. *Urol Res* 1993;21:273-277.
54. Hill DE, McDougal WS, Stephens H, Fogo A and Koch MO: Physiologic and pathologic alterations associated with ultrasonically generated shock waves. *J.Urol.* 144:1531,1990
- 55.15. Moms JS, Husmann DA, Wilson J et.al.: A comparison of renal damage induced by varying modes of shock wave generation. *J.Urol.*145:864,1991
56. Weber C, Moran ME, Braun EJ and Drach GW: Injury of rat renal vessels following extracorporeal shock wave treatment. *J.Urol.* 147:476,1992
57. Evan AP, McAteer JA, Steidle CP, et al: The mini-pig: An ideal large animal model for studies of renal injury in extracorporeal shock wave lithotripsy research. In Lingeman JE, Newman DM (eds): *Shock Wave Lithotripsy 2: Urinary and Biliary Lithotripsy*. New York, Plenum Press, 1989, pp 35-40.
58. Karlin GS, Schulsinger D, Urivetsky M and Smith A: Absence of persisting parenchymal damage after extracorporeal shock wave lithotripsy as judged by excretion of renal tubular enzymes. *J.Urol*, 144:13,1990
59. Jaeger P, Constantinides C: Canine kidneys: Changes in blood and urine chemistry after exposure to extracorporeal shock waves. In Lingeman JE, Newman DM (eds): *Shock Wave Lithotripsy 2: Urinary and Biliary Lithotripsy*. New York, Plenum Press, 1989, pp 7-10

60. Newman R, Hackett R, Senior D, et al: Pathologic effects of ESWL on canine renal tissue. *Urology* 1987;29:194-200.
61. Morris JS, Husmann DA, Wilson WT, et al: Temporal effects of shock wave lithotripsy. *J. Urol.*, 145: 881-883, 1991.
62. Banner 8, Ziesmer D, Collins LA: Proliferative glomerulopathy following extracorporeal shock wave lithotripsy in the pig. *J Urol* 1991;146: 1425-1428.
63. Delius M, Jordan M, Eizenhoefer H, et al: Biological effects of shock waves: kidney hemorrhage by shock waves in dogs-administration rate dependence. *Ultrasound Med Biol* 1988b; 14:689-694.
64. Basile DP, Rovak 3M, Martin DR, Hammerman MR: Increased transforming growth factor- $\beta$  1 expression regenerating rat renal tubules following ischemic injury. *Am.J.Physiol.* 270:500,1996
65. Wolf G, Mueller E, Stahi RAK, Ziyadeh EN : Angiotensin II-induced hypertrophy of cultured murine proximal tubular cells is mediated by endogenous transforming growth factor - $\beta$ . *J.Clininvest.* 92:1366.1993
66. Vurukan et al: Elevated plasma concentrations of transforming growth factor-beta 1 in patients with unilateral ureteral obstruction. *Urol Res.* 2005 Dec;33(6):465-9. Epub 2005 Nov 29.
67. Stoller ML. Urinary stone disease. In Smith's General Urology, Tanagho EA, McAninch JW, Lange Medical Books, 2004, 256-290.
68. Brendel W: Effect of shock waves on canine kidney. In Cravenstein JS, Peter K (eds): Extracorporeal shock wave lithotripsy of renal stone disease: Technical and clinical aspects. Boston, Butterworths, 1986, pp 141-142.
69. Delius M, Enders G, Xuan Z, et al: Biological effects of shock waves: Kidney damage by shock waves in dogs-dose dependence. *Ultrasound Med Biol* 1988a;14:117-122
70. Evan AP, McAteer JA: Current perspectives on shock wave lithotripsy: Adverse effects. In Lingeman JE, Preminger CM (eds): Topics in Clinical Urology: New Developments in the Management of Urolithiasis. New York, Igaku-Shion, 1996a, pp 3-20

71. 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* 1999a;10:1753-1762.
72. Evan AP, McAteer JA: Q-effects of shock wave lithotripsy. In Coe FL, Favus MI, Pek CYC, et al (eds): *Kidney Stones: Medical and Surgical Management*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996b, pp 549- 570.
73. Pnce RG : Urinary enzymes, nephrotoxicity and renal disease. *Toxicology*. 23 :99,1986
74. Baggio B, Favaro S, Cantaro S, Bertazzo L, Frunzio A and Borsatti A: Increased urine angiotensin II converting enzyme activity with upper urinary tract infection. *Clin.Chim.Acta*.109:211,1981
75. Karlsen SJ, Smevik BS, Stenström J and Berg KJ: Acute physiologic changes in canine kidneys following exposure to extracorporeal shock waves. *J.Urol*. 143:1280,1990
76. Karlin GS, Schulsinger D, Urivetsky M and Smith A: Absence of persisting parenchymal damage after extracorporeal shock wave lithotripsy as judged by excretion of renal tubular enzymes. *J.Urol*, 144:13,1990
77. Villanyi et al: Short-term changes in renal function after extracorporeal shock wave lithotripsy in children. *J Urol*. 2001 Jul;166(1):222-4.
78. Karlsen SJ, Berg K: Acute changes in renal function following extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with a solitary kidney. *J Urol*1991;145:253-256.
79. Roberts AB, McCune BK, Sporn MB: TGF- $\beta$  : Regulation of extracellular matrix. *Kidney Int*.41:557,1992
80. Roberts AB, Sporn MB: TGF- $\beta$  Adv. *Cancer Res*.51:107,1988
81. Peters H, Border WA and Noble NA : Targeting TGF- $\beta$  overexpression in renal disease: Maximizing the antifibrotic action of angiotensin II blockade. *Kidney Int*.54:1570,1998
82. Bomstein P, Sage H: Regulation of collagen gene expression . *Progr. Nucleic Acid Res. Mol. Biol*. 37: 67, 1989

83. Dean DC, Newby RF, Bourgeois S: Regulation of fibronectin biosynthesis by dexamethasone, TGF- $\beta$ , and cAMP in human cell lines. J.Cell Biol. 106: 2159,1988

## TEŞEKKÜR

5 yıllık eğitimim süresince destek ve yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Bülent Oktay, tez danışmanım Prof.Dr.İsmet Yavaşcaoğlu, Doç.Dr. Hakan Kılıçaslan, Doç.Dr. Hakan Vuruşkan, Uz.Dr.Yakup Kordan, Uz.Dr. H.Serkan Doğan, Mikrobiyoloji A.B.D öğretim görevlisi Doç.Dr.Cüneyt Özakın'a değerli asistan arkadaşlarıma ve bölümümüz çalışanlarına, Analiz Biyokimya Laboratuvarı'na, Bursa Devlet Hastanesi Üroloji kliniği hekimlerine, radyoloji teknisyeni Ercan Demir'e ve hep yanımda hissettiğim her konuda destek ve güvenini benden esirgemeyen sevgili eşime, canım oğluma teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1970 yılında Bursa'nın Mustafakemal Paşa ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Mustafakemal Paşa Lisesi'nde tamamladım. 1986 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 1993 yılında mezun oldum. 1994-1996 yılları arasında Adıyaman'da mecburi hizmetimi tamamladım. 1996-1998 yılları arasında Çanakkale ve Bursa'da sağlık ocaklarında görev yaptım. 1998-2000 yılları arasında Ağrı'da vatani görevimi tamamladım. Eylül 2002 TUS sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD'da araştırma görevlisi olmaya hak kazandım. Halen görevime devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.

