

T.C.
NECMEİTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**RETROGRAD İNTRARENAL CERRAHİ'DE İNTRAPELVİK BASINÇ DÜŞÜRÜCÜ ÜRETERAL ACCESS
SHEAT KULLANIMININ ETKİNLİĞİNİN; RENAL HASARI GÖSTEREN KİM-1 BİYOBELİRTECİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gökhan ECER
UZMANLIK TEZİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Mehmet BALASAR

KONYA, 2020

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

RETROGRAD İNTRARENAL CERRAHİ'DE İNTRAPELVİK BASINÇ DÜŞÜRÜCÜ ÜRETERAL ACCESS
SHEAT KULLANIMININ ETKİNLİĞİNİN; RENAL HASARI GÖSTEREN KİM-1 BİYOBELİRTECİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gökhan ECER
UZMANLIK TEZİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Mehmet BALASAR

KONYA, 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanması sürecinde her türlü destek ve yardımlarından dolayı değerli hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet BALASAR'a; yetişmemde çok büyük katkıları olan; anabilimdalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Giray KARALEZLİ'ye, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Ahmet Öztürk'e, Sayın Doç. Dr. Mehmet Mesut Pişkin'e, Sayın Doç. Dr. Mehmet Giray Sönmez'e, Sayın Dr. Öğ. Üyesi Hakan Hakkı TAŞKAPU'ya, Sayın Dr. Öğ. Üyesi Yunus Emre GÖGER'e ve Sayın Dr. Öğ. Üyesi Arif AYDIN'a,

Ayrıca asistanlığımın ilk yıllarında çalışma fırsatı bulduğum, tecrübelerinden yararlandığım hocalarım Sayın Prof. Dr. Kadir YILMAZ'a, Sayın Prof. Dr. Mehmet KILINÇ'a, Sayın Prof. Dr. Recai GÜRBÜZ'e ve Sayın Prof. Dr. İbrahim Ünal SERT'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim ve tezimi hazırlamamda katkıları olan çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Emil Civezade'ye, Uzm. Dr. Mehmet Serkan ÖZKENT'e, Dr. Ahmet ATICI'ya, Dr. Muzaffer Tansel KILINÇ'a, Dr. Harun UÇMAK'a, Dr. Eren EROL'a, Dr. Nurullah ALTINKAYA'ya, Dr. Haider ALALAM'a, Dr. İbrahim GÖKSOY'a ve Dr. Mert Metehan ARSLANER'e

Tüm asistanlık hayatım boyunca ve tezimin hazırlığı aşamasında klinikteki yoğun tempoya rağmen yanımda olan üroloji bölümünde görevli tüm hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Yetişmem ve okumamda bana özveri ile destek olan başta annem Rukiye ECER, babam Hüseyin ECER ve kız kardeşim Dr. Menekşe ECER'e,

Üniversite yıllarımdan beri bana desteğini esirgemeyen, sevgisi ile güç katan sevgili eşim Dr. Büşra Ecer'e ve hayatımıza yeni katılan oğlum Alp ECER'e

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gökhan ECER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii-iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	1-2
ABSTRACT.....	3-4
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
2.GENEL BİLGİLER.....	6
2.1 BÖBREK ANATOMİSİ.....	6
2.2 BÖBREK TAŞI	9
2.2.1 Epidemiyoloji.....	9
2.2.2 Semptomlar.....	11
2.2.3 Radyolojik Görüntüleme.....	12
2.3 BÖBREK TAŞI OLUŞUMUNDAKİ TEORİLER.....	13
2.3.1 Süpersaturasyon ve Kristalizasyon Teorisi.....	13
2.3.2 Matriks Nükleasyon Teorisi (Çekirdek Oluşumu).....	14
2.3.3 İnhibitör Eksikliği Teorisi.....	14
2.4 BÖBREK TAŞLARI SINIFLANDIRMASI ve ETYOLOJİK FAKTÖRLER.....	15
2.4.1 Kalsiyum Oksalat Taşları.....	15
2.4.2 Kalsiyum Fosfat Taşları.....	17
2.4.3 Ürik Asit Taşları	18
2.4.4 Sistin Taşları.....	18
2.4.5 Kombine Taşlar.....	19
2.4.6 İlaç içeren Taşlar.....	19

2.5 TAŞ HASTALARINDA METABOLİK ARAŞTIRMA	19
2.6 BÖBREK TAŞI HASTALARINDA TEDAVİ.....	20
2.6.1 Medikal Tedaviler.....	21
2.6.2 Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi.....	24
2.6.3 Retrograd Intrarenal Cerrahi.....	25
2.6.4 Perkütan Nefrolitotomi.....	30
2.6.5 Açık Cerrahiler.....	31
2.6.6 Laparoskopi ve Kombine Yöntemler.....	31
2.7 KIDNEY INJURY MOLECULE 1(KIM1).....	31
2.8 AKUT BÖBREK HASARI VE KİM-1 İLİŞKİSİ.....	33
3.MATERYAL-METOD.....	35
3.1 UYGULAMA VE HASTA SEÇİMİ.....	35
3.2 UYGULANAN RIRS TEKNİĞİ.....	36
3.3 KİM-1/Cr DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ VE NUMUNELERİN SAKLANMASI.....	36
3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	37
4.BULGULAR.....	38
5.TARTIŞMA SONUÇ.....	46
KAYNAKÇA.....	52

SİMGELER ve KISALTMALAR

°C:	Santigrat derece
ABH:	Akut Böbrek Hasarı
Ark:	Arkadaşları
BMI:	Vücut Kitle indeksi
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
Cc:	Santimetre küp
Cm:	Santimetre
Cr:	Kreatinin
DLUAS:	Çift lümenli Üreteral erişim kılıfı
DÜSG:	Direk Üriner Sistem Grafisi
ESWL:	Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi
Fr:	French
fURS:	Fleksibl Üreterorenoskopi
Gr:	Gram
Holmiyum-YAG:	Holmiyum: Yitrium-Alüminyum-Garnet
HU:	Hounsfield Unit
İPA:	İfundibulopelvik Aç
KİM-1:	Kidney İnjury Molecule 1
L:	Litre
ml:	Mililitre
MÖ:	Milattan önce
MR:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
Ort:	Ortalama
PNL:	Perkütan Nefrolitotomi
RIRS:	Retrograd İntrarenal Cerrahi
Sn:	Saniye
UAS:	Üreteral erişim kılıfı
URS:	Üreterorenoskopi
USG:	Ultrasonografi

TABLÖLAR

Tablo 1 Modifiye Clavien sınıflaması.....	29
Tablo 2 Demografik veriler.....	39
Tablo 3 Radyolojik veriler.....	40
Tablo 4 Cerrahi ilişkili parametreler.....	41
Tablo 5 Labaratuvar parametreleri.....	43
Tablo 6 KİM-1/Cr düzeylerinin değışim tablosu.....	44
Tablo 7 KİM-1/Cr ile diğler parametrelerin korelasyonu.....	45



ŞEKİLLER

Şekil 1	Böbreğin konum ve açılanması.....	7
Şekil 2	Böbreğin kanlanması ve segmental arterleri.....	9
Şekil 3:	KİM1/Cr oranlarının gruplar arasındaki değişim.....	44
Şekil 4:	Postop 4. Saat KİM-1/Cr ile yatış süresi arasındaki pozitif korelasyon.....	45



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Üriner sistem taş hastalığı ülkemizde sık görülen ve üroloji pratiğinde her zaman önemini koruyan bir hastalıktır. Zaman içerisinde endoskopik aletlerin gelişimi nedeniyle minimal invaziv tedavi seçenekleri ön plana çıkmıştır. Bu minimal invaziv tedavi seçenekleri içinde en popüler yöntemlerden birisi Retrograd Intrarenal Cerrahi (RIRS)'dir. RIRS esnasında intrapelvik basıncı düşürmek için 'Üreteral erişim kılıfı' (UAS) sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamızda RIRS operasyonu sırasında ve sonrasında; UAS kullanılmayan, standart UAS kullanılan ve çift lümenli intrapelvik basıncı düşüren UAS (DLUAS) kullanılan hastalardaki böbrek hasarlanmasını KİM-1 (Kidney Injury Molecule 1) biyobelirteç değerlerini ölçerek karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL-METOD: Çalışmamızda hastanemiz üroloji kliniğine Temmuz 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran, böbrek taşı tanısı konulup RIRS ile tedavi edilen toplam 60 hasta dahil edilmiştir. Hastalar randomize prospektif olarak UAS kullanılmayan (Grup 1), Standart UAS kullanılan (Grup 2), DLUAS kullanılan (Grup 3) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Her bir grupta 20 hasta olacak şekilde gruplar randomize edilmiştir.

Hastalardan preoperatif, postoperatif 4. saat ve postoperatif 14. gün kan ve idrar numuneleri alınarak idrar KİM-1 düzeyleri ölçülmüştür. Daha sonra idrar KİM-1/Cr oranları hesaplanmıştır. Araştırmada elde edilen veriler SPSS programı yardımıyla değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması 48,2 iken, Grup 1'de 50,5; Grup 2'de 47,95; Grup 3'de 46,35 olarak bulunmuştur ($p=0,68$). Tüm hastaların 42'si (%70) erkek, 18'i (%30) kadındır. Ortalama operasyon süresinin 62,8 dk olduğu ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulunmuştur ($p=0,55$). Ortalama taş boyutu 14.08 mm iken, Grup 1'de 14,95 mm; Grup 2'de 14,65 mm, Grup 3'te 12,65 mm olarak ölçülmüştür ($p=0,48$). Taş dansiteleri ölçüldüğünde ortalama 950 HU olup, gruplarda sırasıyla 1002, 919, 929 HU olarak ölçülmüştür ($p=0,57$). 39 hastanın taşı sağ tarafta iken, 21 hastanın taşı sol tarafta olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,41$).

Hastaların preoperatif KİM-1/Cr düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,57$). Hastalardan postoperatif 4. saat alınan idrar KİM-1/Cr düzeylerini

incelediğimizde ise Grup 1’de 1,86; Grup 2’de 0,67 ve Grup 3’te 0,63 tespit edilmiş olup Grup 1’de yüksek olduğu izlenmiştir ($p=0,021$). Ayrıca Grup 1 ile Grup 2’yi ve Grup 1 ile Grup 3’ü karşılaştırdığımızda Grup 1’in istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlenmiştir ($p=0,002$ ve $p=0,001$). Grup 2 ve Grup 3 arasında ise anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,7$).

SONUÇ: Çalışmamız sonucunda UAS kullanılan 2 grupta, UAS kullanılmayan gruba göre KİM-1/Cr düzeylerinin belirgin olarak daha düşük olduğunu saptadık. UAS kullanımı RIRS cerrahisi sırasında intrapelvik basıncı düşürerek böbrekteki hasarlanmayı azaltmaktadır. Ancak DLUAS grubunda KİM-1/Cr değerleri standart UAS ile kıyaslandığında daha düşük olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptamadık.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Urinary system stone disease is a common disease in our country and always maintains its importance in urological practice. Due to the development of endoscopic instruments over time, minimally invasive treatment options have come to the fore. One of the most popular methods among these minimally invasive treatment options is Retrograde Intrarenal Surgery (RIRS). Ureteral access sheath (UAS) is frequently used to decrease intrapelvic pressure during RIRS. In our study, during and after RIRS operation; We aimed to compare kidney damage by measuring the biomarker values of Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) in patients without UAS, with standart UAS and Dual lumen ureteral Access sheat).

MATERIAL-METHOD: In our study, 60 patients who were admitted to the urology clinic of our hospital between July 2019 and December 2019, who were diagnosed with kidney stones and treated with RIRS were included. The patients were randomized prospectively divided into three groups: UAS (Group 1), Standard UAS (Group 2), DLUAS (Group 3). The groups were randomized, with 20 patients in each group. Urine KIM-1 levels were measured by taking blood and urine samples from the patients on the preoperative, postoperative 4th hour and on the 14th postoperative day. Then urine KIM-1/Cr ratios were calculated. The data obtained in the study were evaluated with the help of SPSS program.

RESULTS: The average age of the patients in our study was 48,2 years; 50,5 years in Group 1; 47,95 years in Group 2; and 46,35 years in Group 3 ($p=0,68$). 42 (70%) of all patients are male and 18 (30%) are female. The average operation time was 62,8 minutes and there was no statistically significant difference between the groups. When we examine the average stone sizes, while the average size was 14.08 mm in all groups, 14.95 mm in Group 1; 14.65 mm in Group 2 and 12.65 mm in Group 3 ($p=0,48$). The mean stone density was 950 HU, and the groups were measured as 1002, 919, 929 HU, respectively. ($p=0,57$) While the stones of 39 patients were on the right side, 21 patients were on the left side and there was no statistically significant difference between the groups ($p=0,41$).

There was no statistically significant difference between the preoperative KIM-1/Cr levels of the patients ($P=0,57$). When we analyzed the urine KIM-1/Cr levels taken from patients

at the 4th postoperative hour, 1.86 in Group 1, 0.67 in Group 2, and 0.63 in Group 3 were detected ($p=0.021$). In addition, when we compared Group 1 vs 2 and Group 1 vs 3, it was observed that Group 1 was statistically significantly higher ($p=0.002$ ve $p=0.001$). No significant difference was found between Groups 2 and 3 ($p=0.7$)

CONCLUSION: As a result of our study, we determined that the KIM-1/Cr levels were significantly lower in the 2 groups using UAS compared to the group without UAS. UAS use reduces intrapelvic pressure during RIRS surgery, thus reducing kidney damage. However, in the DLUAS group, the KIM-1/Cr values were lower compared to the standard UAS, but we did not find statistical significance between the two groups.



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Üriner sistem taş hastalığı ülkemizde sık görülen ve üroloji pratiğinde her zaman önemini koruyan bir hastalıktır. Ağrı ve eşlik eden komplikasyonlara bağlı diğer semptomlar hastaların hayat kalitesini bozabilmektedir. Üriner sistem taş hastalığı tedavisinde kullanılan cerrahi yöntemler; Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (ESWL), Retrograd İntrarenal Cerrahi (RIRS), Perkütan Nefrolitotomi (PNL), Laparoskopik yardımcı PNL, açık cerrahilerdir (Dağgüllü 2016).

Aletlerin minyatürleştirilmesi, gelişmiş video görüntüleme sistemlerinin ortaya çıkması, lazer sistemlerinin gelişmesi gibi teknolojik gelişmeler RIRS endikasyonlarını zaman içinde önemli ölçüde genişletmiştir (Dede 2015).

Literatürü incelendiğimizde, farklı lokalizasyon ve boyuttaki taşlar için farklı merkezlerde RIRS'ın ilk tercih edilen tedavi seçeneği olarak tercih edildiği görülmektedir (Turk C 2014).

RIRS'ın komplikasyonlarının, işlem sırasında artan intrapelvik basınç ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. RIRS yapılırken oluşan intrapelvik basıncı düşüren yöntemlerden birisi de UAS kullanmaktır (Auge 2004). Bu çalışmada RIRS operasyonu sırasında ve sonrasında; UAS kullanılmayan, standart UAS kullanılan ve DLUAS kullanılan hastalardaki böbrek hasarlanmasını KİM-1 biyobelirteç değerlerini ölçerek karşılaştırmayı amaçladık.

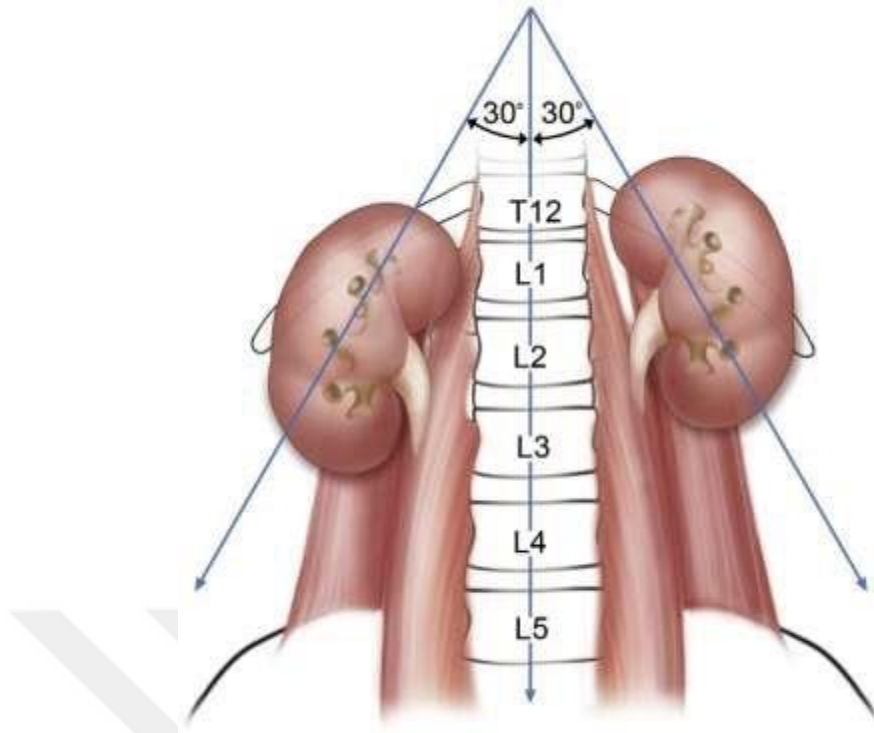
2. GENEL BİLGİLER

Böbrek taşları latincesiyle ‘Renal Kalkül’ (Latince renes "böbrek" ve calculi "çakıl, taş" anlamına gelmektedir) idrar çökeltileri ve kristallerden oluşan katı yapılardır. Bu taşların boyutları birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilir (Collins 2005). Görülme sıklığı tüm Dünya’da %1-15 arasında değişmektedir (Romero 2010). Asya’da %1-5, Avrupa’da %5-10, ve Kuzey Amerika’da %13 oranında görülmektedir (Unal 2003). Ülkemiz ise üriner sistem taş hastalığının endemik olduğu bir coğrafyadadır. Akıncı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ülkemizde taş hastalığı sıklığı yaklaşık %15 olarak bulunmuştur (Akıncı 1991). Üriner sistem taş hastalığı sıklığı; değişen diyet alışkanlıkları, ileri yaşlı nüfusun ve malign hastalıkların artışı, görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasındaki artış gibi nedenlerle son yıllarda giderek artmaktadır. Böbrek taşları genelde tekrarlama eğilimindedir ve nüks oranları 20 yıllık takipte yaklaşık %75’tir (Sutherland 1985).

2.1 BÖBREK ANATOMİSİ

Böbrekler posterior karın duvarında retroperitoneal olarak yerleşmiş bir çift organdır. Her böbreğin alt ve üst polü, ayrıca konveks lateral ve konkav medial sınırı vardır ve bu görünüm karakteristiktir. Medial sınırda, renal damarların bulunduğu renal hilus mevcuttur (Gosling 1983).

Yetişkinlerde, sol böbrek sağ böbrekten daha büyüktür. Sağ böbrek ortalama 10.97 cm, sol böbrek ise ortalama 11.21 cm uzunluğundadır. Sağ böbreğin hilumda parankim kalınlığı 3,2 cm iken sol böbreğin ki 3,3 cm’dir. Hiler bölge anteriora doğru rotasyone olduğundan her iki böbreğin lateral kenarları posterior yerleşimlidir. Bu rotasyon nedeniyle böbreğin ön eksenini ile vücudun ön eksenini arasında 30–50°’lik açı mevcuttur (Şekil 1). Ayrıca böbrek uzunluğu ile bireyin boyu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (Sampaio 1993).



Şekil 1: Böbreğin konum ve açılanması

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

Böbrekler psoas major kaslarına komşu olduğundan, boyuna eksenleri psoasların eğik seyrine paraleldir. Psoas major kası konik olduğundan, böbrekler de uzunlamasına dorsal olarak eğimlidir. Bu nedenle, üst kutuplar alt kutuplardan daha medial ve daha arkadadır.

Renal parankim böbrek kapsülü denen fibröz bir zarın içindedir. Bu kapsülün dışında perirenal yağ dokusu adı verilen adipoz kapsül vardır. En dışta ise renal fasya olarak bilinen Gerota'nın fasyası ile çevrilidir. Gerota fasyasının dış kısmında pararenal yağ dokusu mevcuttur. Böbreği çevreleyen bu yapılar sayesinde böbrekteki enfeksiyon kanama gibi durumlar böbrekte sınırlanma eğilimindedir.

Böbrekler psoas major ve quadratus lumborum kasları üzerinde uzanmış şekilde bulunur. Karaciğerin pozisyonu nedeniyle genelde sol böbrek sağ böbrekten 1-2 cm daha yukarı yerleşimlidir. Sol böbrek T12-L3 iken, sağ böbrek L1-L3 vertebra seviyesindedir (Netter 2008).

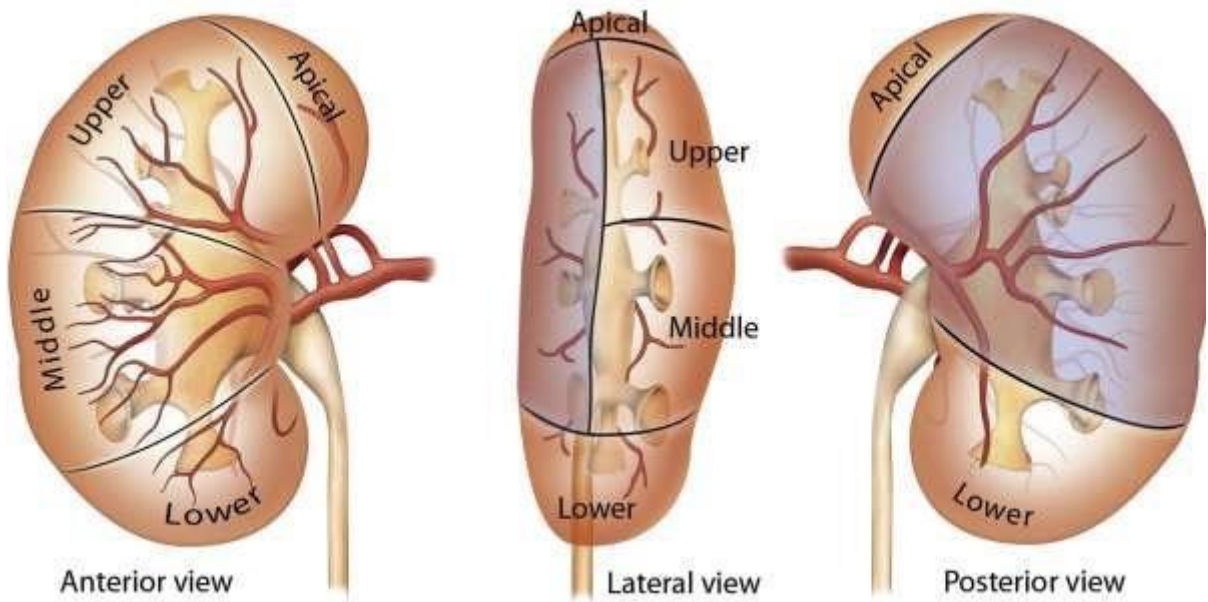
Diyaframın arka tarafı, her iki taraftaki böbreklerin üst polü üzerine bir kubbe gibi kapanır. Bu yüzden böbrek üst pollerinin 12. kosta ve diyafram ile olan komşulukları perkütan girişimlerde diyafram yaralanması riski açısından önemlidir (Sampaio 2000). Akciğerler genelde 11. kostanın üstünde yer aldığından 11-12. kostalar arasından yapılan işlemler sırasında çoğu zaman komplikasyon gelişmez. 10. kostanın üzerinden yapılan işlemlerde ise akciğer parankim yaralanma riski oldukça fazladır (Anderson 2007). Böbreğin kolon ile komşuluğu hastanın pozisyonuna bağlı değişmektedir. Kolon, retrorenal olduğunda böbrek alt polü ile komşuluk gösterir. Yapılan çalışmalarda supin pozisyonda %1,9 olguda retrorenal kolon tespit edilirken, bu olgular PNL'de uygulanan pron pozisyona alındığında %10 olguda retrorenal kolon tespit edilmiştir (Hopper 1987). Sağ böbrek, üstte karaciğer ve sürrenal bez ile medialde duodenum ile altta ise kolon ile komşuluk gösterir. Sol böbrek, üst polde sürrenal ve dalak ile üst medial kısımda pankreas kuyruğu ile ve altta kolon ile komşuluk gösterir (Anderson 2014).

Renal arter genelde aortadan tek sağ ve sol renal arter olarak çıkar. Sağ renal arterin çıkışı biraz daha yukarıdadır. Aksesuar sağ renal arter olasılığı ise yaklaşık %30'dur. Ana renal arter beş segmental artere ayrılır. İlk olarak arka dalı ayrılır. Ön dal ise 4 ayrı dala ayrılarak böbrek ön yüzünü besler (Şekil 2). Segmental arterler end arter şeklinde olduğu için emboli gibi bir nedenle tıkanması halinde beslediği alanda enfarkt meydana gelir. Segmental arter piramit içerisinde lobar artere onlar da interlober artere dönüşür ve parankim içine girer. Bu arteriyel dallar, böbreğin üst ve alt pollerinde infundibulumu çok yakın ilerler ve cerrahi işlemlerde zedelenebilir. İnterlober arterler, piramitlerin tabanına paralel seyrederek arkuat arter adını alır. Arkuat arterlerden kapsülü delen birçok interlobüler arter çıkar. İnterlobüler arterlerin ana dalları afferent glomerüler arterioli oluşturarak bir ya da daha çok glomerüle dağılır. Glomerüler kapillerden kan efferent arterioller ile toplanır. Efferent arterioller glomerülden çıktıktan sonra peritübüler kapiller ağ yapar. Bu kapiller plexus, venöz kapillerle birleşerek aynı sırayla venöz sisteme drene olur. Sağ renal ven sola göre daha kısa olup direk vena kavaya açılır. Sol renal ven ise vena kavaya açılmadan önce ise inferior frenik, gonadal, sürrenal venleri toplar. Böbreğin posterolateral kısmında daha az kanlanan avasküler bir hat vardır. Bu hatta 'Brödel' hattı adı verilir. Özellikle böbreğe insizyon yapılması gereken açık cerrahilerde bu hat kullanılır.

Böbreğin karmaşık bir lenfatik drenajı vardır. Sol böbreğin lenfatığı, sol lateral paraaortik lenf nodlarına sağ böbreğin lenfatığı ise, interaortokaval ve sağ parakaval lenf

nodlarına olur. Sağ böbreğin bazı lenfatikleri sola doğru uzanıp, sol böbrek hilusu yakınındaki sol lateral paraaortik lenf nodlarına açılır (Kabalin 2002).

Böbrekte; üst, orta ve alt olmak üzere üç majör kaliksiyel grup bulunmaktadır. Sampaio ve arkadaşlarının 140 kadavra üzerinde yaptığı çalışmada, olguların %62'sinde alt ve üst kalislerin pelvisin bölünmesiyle geliştiği orta kaliksin ise alt veya üst kalikslerden birinden geliştiği, %38'inde ise orta kaliksin bağımsız olarak geliştiği gözlenmiştir. Araştırmacılar bu çalışma ile kaliksiyel sistemleri iki ana grup halinde sınıflandırmışlardır (Sampaio 1993).



Şekil 2:Böbreğin kanlanması ve segmental arterleri

(Campbell-Walsh Urology Ninth Edition Fig. 46.3'den alınmıştır.)

2.2 BÖBREK TAŞI

2.2.1 Epidemiyoloji

Böbrek taşlarının görülme sıklığı ve yaygınlığı genetik, beslenme ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Asya'daki nüfusun yaklaşık %2-5'i, Avrupa ve Kuzey Amerika'da %8-15'i ve Suudi Arabistan'da %20'si yaşamları boyunca en az bir kere böbrek taşı geliştirir (Robertson 1993). Böbrek taşları tekrarlama eğilimindedir ve daha önce taş

hastalığı tanısı alan bir kişide 20 yıl içinde nüks oranı yaklaşık %75'leri bulmaktadır (Sutherland 1985).

Ülkemiz; Pakistan, bazı Ortadoğu, Güney Asya ve Afrika ülkeleri ile birlikte endemik taş kuşağında yer almaktadır. 1991'de Akıncı ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Türkiye'deki üriner taş insidansını yaklaşık %15 bulmuşlardır (Akıncı 1991). Akdeniz, Karadeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde daha sık görülmektedir.

Taş hastalığı sıcaklığın yüksek olduğu bölgelerde ve yaz döneminde daha fazla görülmektedir. Sıcak iklimlerde yaşamak risk faktörüdür. Sıcak havada terlemeye bağlı oluşan su kaybı vücutta dehidratasyona neden olarak taş kristallerinin üriner sistemde çökmesine neden olmaktadır. Ayrıca tüketilen sıvı miktarı da taş oluşumu açısından önem arz etmektedir. Yeterli miktarda sıvı alımı idrarda serbest kristallerin böbrekte kalma süresini azaltıp kristallerin atılmasını hızlandırarak faydalı olur.

Yeterli miktarda sıvı alımı idrar volümünü artırarak kristalizasyonu azaltır ve çözünmeyi artırır. İdrar volümünün 800 cc/gün'den 1200cc/gün'e çıkması taş oluşumunu %86 azaltmaktadır (Özkeceli 2007). Güncel kılavuzlarda günde en az 2.5 L idrar üretecek şekilde yeterli sıvı tüketilmesi önerilmektedir (Pearle 2014). İdrarın bileşimi diyet alımından etkilenir ve nefrolitiazis riskini değiştirmek için çeşitli diyet faktörleri önerilmiştir. Taş oluşumuyla ilgili besinler arasında kalsiyum, hayvansal gıdalar, oksalat, sodyum, sükroz, magnezyum ve potasyum bulunur. Bu besinlerin aşırı miktarda tüketilmesi idrarla bu maddelerin aşırı atılımına ve neticede taş oluşumunun kolaylaşmasına yol açar (Taylor 2005).

Diğer bir etyolojik faktör ise meslektir. Yüksek sıcaklıkta çalışan ve fiziki efor olmadan yapılan mesleklerde taş daha sık görülürken, fiziki olarak aktif görevi olanlarda ve tarım işçilerinde daha az görülmektedir.

Erkeklerde görülme sıklığı kadınların iki katına yakındır (Millan 2011). Ancak bu her taş türü için geçerli değildir. Kalsiyum Oksalat dihidrat taşları erkeklerde kadınlardan 3 kat fazla görülmektedir (Sun 2011). Aynı şekilde ürik asit taşlarının erkeklerde kadınlardan 2 kat fazla görüldüğünü gösteren çalışmalar da vardır (Daudon 2004). 20. Yüzyılın son çeyreğinde hem erkek hem kadınlarda taş sıklığı artmış olarak tespit edilmektedir. Fakat bu artış görüntüleme yöntemlerinin kullanımındaki artıştan dolayı olabilir. Kadınlarda taş sıklığı 6. dekattan sonra artar. Bunun nedeni menopozdur. Menopoz sonrası azalan

östrojene bağlı kalsiyum absorpsiyonundaki azalma kemikte rezorpsiyonu artırır. Buna bağlı idrardaki artmış kalsiyum taş oluşumunu artırır. Yasui ve arkadaşları 2008’de yaptıkları çalışmada taş hastalıklarının 50-79 yaşları arasında en yüksek düzeye çıktığını belirlemişlerdir (Yasui 2008).

Ailede taş öyküsü olan hastalarda taş oluşma riski 2,5 kat artmıştır (Curhan 1997). Bu yüksek risk muhtemelen genetik yatkınlığın yanı sıra benzer çevresel maruziyetlerin (ör: diyet) bir kombinasyonundan kaynaklanmaktadır. Resnick ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Kalsiyum oksalat taşlarının oluşumunda genetik faktörler de suçlanmıştır (Resnick 1968). Ayrıca 2002’de yapılan bir çalışmada taş hastalığı için poligenik bir defekt tespit edilmiştir (Menon 2002).

Taş hastalığı en sık 30 ile 40 yaşları arasında görülmektedir (Novak 2009). Esas olarak üretken genç bireyleri etkiler. Bu yaşlardaki bireylerin verimliliğini azaltarak iş gücü kaybına neden olmaktadır.

Taş oluşum riskiyle Vücut Kitle İndeksi (BMI) koreledir. Bu korelasyon kadınlarda daha fazladır (Curhan 1998). Yüksek BMI’ya sahip olanların düşük BMI’ya sahip olanlara göre daha fazla üriner oksalat, ürik asit, sodyum ve fosfor atılımına sahip olduğu tespit edilmiştir (Taylor 2006).

2.2.2 Semptomlar

Toplayıcı sistemde obstruksiyon yapmayan böbrek taşı çoğu kez asemptomatiktir ve sadece başka bir nedenden dolayı görüntüleme testleri yapıldığında bulunur (Eskelinen 1998). Böbrek taşı hastalarında en sık görülen semptomlardan birisi renal koliktir. Valide edilen verilere göre, tekrarlayan renal kolik yaşam kalitesin olumsuz etkiler, anksiyete ve depresyon ile ilişkilidir (Diniz 2006).

Taşın üriner mukozada yaptığı travmaya bağlı makroskopik veya mikroskopik hematüri görülebilir. Ancak taş toplayıcı sistemi tam obstrükte etmediyse hematüri görülmeyebilir. Bunun dışında taşın oluşturduğu enfeksiyona bağlı disüri ve ateş de görülebilir. Ayrıca sempatik tonus artışına bağlı, soğuk terleme, bulantı, kusma gibi şikâyetler de tabloya eklenebilir. Çölyak gangliyon seviyesindeki böbrek ve midenin ortak inervasyonlarından dolayı bu semptomlar oluşabilmektedir.

2.2.3 Radyolojik Görüntüleme

Böbrek taşları Direkt Üriner Sistem Grafisi (DÜSG), Ultrasonografi (USG), Intravenöz Ürografi (IVU), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) gibi yöntemlerle tespit edilebilir.

DÜSG üriner sistemdeki özellikle opak taşların görüntülenmesinde kullanılan ucuz non invaziv ve ilk basamak tetkiktir. Kalsiyum taşları radyopak, saf ürik asit taşları ise nonopaktır. Diğer non opak taşlar ise ksantin, dihidroksiadenin, indinavir, triamteren veya matriks taşlarıdır (Evans 2001). Magnezyum amonyum fosfat içeren struvit taşları kalsiyum içeren taşlara göre daha az opak olup tipik “geyik boynuzu” görüntüsünü oluştururlar. Taşın içindeki kalsiyum komponentinin artması DÜSG’de görünürlüğünü artırır (Kim 2002). Barsak gazları, kemik yapılar taşı gizleyebildiği gibi, damarlardaki kalsifikasyonlar taş ile karışabilir. Ayrıca rezidü taş takibinde hızlı ve objektif bir yöntemdir.

IVU; taşın yeri, böbreğin fonksiyonu, büyüklüğü ve obstrüksiyon şekli hakkında bilgi verir. Obstrüksiyon durumunda böbrek pyelogram fazına geç girer. Nonopak taşlarda ve böbrekteki yer kaplayıcı lezyonlarda dolum defekti görülmesi anlamlıdır. Kontrast madde alerjisi, dehidratasyon, metformin kullanımı, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi durumlarda kullanılmamalıdır (Dyer 2001).

BT’de, indinavir taşları dışındaki tüm üriner taşlar görülebilir (Schwartz 1999). Karın ağrısı yapan diğer nedenleri de tanımlayabilmesi, böbreğin konumu ve diğer böbreğin durumu hakkında bilgi vermesi önemli avantajlarıdır. Üriner taş hastalığında duyarlılığı %96-100, spesifitesi %92-100 arasında değişmektedir (Mamarsadeghi 2005).

USG, radyasyon içermemesi ve çocuklarda da uygulanabilir olması nedeniyle taş pratiğinde ilk başvuru yöntemlerinden biridir. Renal parankim ve toplayıcı sistem morfolojisini görüntüleyebilir, hem opak hem de non-opak taşları saptayabilir. Duyarlılığı radyografiye göre daha düşüktür (Vriska 1992). Uygulayıcıya göre tekniğin başarısının değişmesi dezavantajıdır.

MR, iyonizan radyasyon ve kontrast madde verilmediği için özellikle gebelerde sık kullanılır. MR ile üriner sistemin anatomisinin ve fonksiyonunun değerlendirilmesi büyük bir avantajdır. Bu haliyle İVU, BT, USG’ye alternatif olabilir (Spencer 2000; Grattan-Smith 2008).

2.3 BÖBREK TAŞI OLUŞUMUNDAKİ TEORİLER

2.3.1 Süpersaturasyon ve Kristalizasyon Teorisi

Süpersaturasyon aslında idrarın, çözünen bir madde ile aşırı doygunluğudur. Süpersaturasyonun temel mekanizması tüm taşlar için ortaktır. Fakat süpersaturasyon oluşması için gereken çözünenin türü ve düzeyi taşın bileşimine göre değişir. Kristal oluşumu için gereken çözünen miktarının üriner sistem taş hastalığı olan kişilerde daha düşük olduğu gösterilmiştir (Asplin 2002). Saturasyon kavramı ilk olarak 1960 yılında dile getirilmiştir (Nordin 1966). Süpersaturasyon, konsantrasyonun çözünürlüğe oranıyla bulunur (Brown 1992). Bu değer 1'in altındaysa çözünme gerçekleşir. Eğer değer 1'in üzerindeyse kristalizasyon oluşabilir. Bu duruma metastabil durum denir (Coe 2005). Metastabil evrede taş inhibitörlerinin etkisi ile kristalizasyon engellenebilirken, taş oluşumunu artıran promoter durumların artması ile kristalizasyon gerçekleşebilmektedir. Belli bir konsantrasyondan sonra çözünen madde eriyik halde duramaz. Bu noktaya formasyon product (fP) denir. fP'den sonra çözünenin eriyik halde kalmasını inhibitör ve diğer faktörler de sağlayamaz.

Kristalizasyon oluşmaya başladıktan sonra idrar süpersatüre kalmaya devam ederse kristal çekirdekleri birbirine bağlanarak büyümeye devam ederler. Taş analizinde taşların yapısında birden fazla kristalin bulunduğu gösterilmiştir ve yaklaşık 2/3'ünde karma bir yapı vardır (Khan 1997). Kristalizasyon oluşumu promoter ve inhibitör maddelerin etkisi ile artıp azaltılabilmektedir. 1968'de belli kristallerin bir arada bulunma eğilimine bağlı olarak epitaksi kavramı ortaya çıkmıştır (Lonsdale 1968). Epitaksi kelime olarak kristalin substrata göre iyi bir yönelim ile yeni kristal tabakaların oluşturulduğu kristal büyümesi demektir. İki kristalin yapısı birbirine benziyorsa, ikinci kristal ilkinin üzerinde çekirdek oluşumu sağlayıp, büyüebilir. Bu durum kristallerin birbiri üzerinde birikerek aşırı büyümesine yol açar. Bunun için hem yapısal, hem de kimyasal uyum gerekir (Mandel 1990). Üriner sistem taşlarının oluşumunu anlamak için önemli diğer bir kavram da agregasyondur. Agregasyon kristallerin birikimini tanımlar. Kristalin sadece büyümesi klinik taş hastalığı oluşumunu açıklamasa da büyüme ile birlikte agregasyonun da olması taş hastalığı mekanizmasını açıklar (Menon 2002).

2.3.2 Matriks Nükleasyon Teorisi (Çekirdek Oluşumu)

Nükleasyon, stabil solid fazdaki çökelti daha büyük kristallere büyürken ilk partiküllerin oluşumudur. Nükleus yani çekirdek, erimeyen ilk kristal yapıdır. Süpersatürasyon düzeyi fP seviyesinin altına düşer ve yine de metastabil durumda kalırsa, önceden var olan kristallerin boyutu artabilir, fakat spontan nükleasyon artık oluşamaz (Narter 2005).

Böbrek taşlarının kristal olmayan bileşenine matriks adı verilmektedir. Matriksin içeriğinde protein (%65), non-aminoşeker (%9), glukozamin (%5), bağımlı su (%10) bulunur. Matriks, böbrekten salgılanan N-Asetil Nöraminidaz enzimiyle üromukoidlerdeki siyalik asidin üretilmesi sonucu proksimal tübül hücrelerinde oluşur. Protein kısım Tamm-Horsfall proteini, nefrokalsin, substans-A gibi proteinlerden oluşmaktadır. Matriks bir yandan inhibitör etkili iken; diğer yandan da taş yapısının temel bileşenlerindendir. Ender olarak enfekte ve düşük fonksiyonlu böbreklerde saf matriks taşları meydana gelmektedir. Matriks taşları direk üriner sistem grafisinde nonopak görünümündedir.

Kristal çekirdekler, sistemde bulunan solid partiküller tarafından başka bir maddenin üzerinde birikerek (heterojen nükleasyon) veya süpersatüre solüsyonda spontan olarak maddenin kendi üzerinde birikmesiyle (homojen nükleasyon) oluşabilir. Homojen nükleasyona örnek kalsiyum oksalat kristallerinin oluşmasıdır. Heterojen nükleasyona örnek ise ürik asit kristallerinin üzerinde kalsiyum oksalat kristallerinin oluşmasıdır.

Taş içerisindeki matriks dağılımı, üzerinde biriken kristallerin cinsine bağlı olarak değişiklik gösterir. İdrardaki yabancı cisimler, epitel döküntüleri, lökosit ve eritrosit gibi hücreler matriks rolü oynayıp üzerinde kolayca kristalizasyon ve agregasyon meydana getirerek taş oluşumuna neden olabilirler (Pearle 2007).

2.3.3 İnhibitör Eksikliği Teorisi

İdrardaki bazı maddeler kristalizasyonu önleyerek inhibitör etki göstermektedir. Bunlar; düşük moleküllü peptidler, yüksek glikoproteinler, matriksin yüzeyindeki elektrik ihtiva eden zeta potansiyel, Substans-A maddesi, sitrat, alanin ve üre gibi maddeler organik; fosfat, pirofosfat, magnezyum ve çinko ise inorganik inhibitörlerdir. Bunlar içerisinde en etkin inhibitörün pirofosfat olduğu düşünülmektedir. Hatta idrarın kalsiyum fosfat kristalizasyonunun inhibitör etkisinin %25-50'sinden pirofosfat sorumludur.

Pirofosfat, artan konsantrasyonlarda kristal agregasyonunu inhibe eder (Kok 1988). Hem kalsiyum oksalat hem kalsiyum fosfat taşlarının oluşumunu kuvvetli şekilde önlediği kanıtlanmıştır (Grases 2000). Sitrat idrarda en bol bulunan organik anyondur. Sitratın taş oluşumunu inhibe edebileceği çeşitli mekanizmalar vardır. En önemlisi, aşırı doygunluğu azaltan sitrat-iyon komplekslerinin oluşumunu sağlamasıdır (Doizi 2018). Magnezyumun deneysel olarak oksalat ile çözünür kompleksler oluşturarak kalsiyum oksalatın çözünürlüğünü artırma kabiliyetine sahip olduğu gösterilmiştir. Diyet ile magnezyum takviyelerinin, kalsiyumun serbest iyonik aktivitesini azaltan sitrat ve magnezyumun idrar atılımını artırdığı bildirilmiştir (Angel 1987). Taş hastalarında süpersaturasyon ve kristalizasyonla birlikte idrardaki inhibitör maddelerin eksikliği birlikte görülmektedir (Menon 2002).

Tamm-Horsfall Protein (THP) henle kulpunda sentezlenen bir idrar makromolekölüdür. İçeriğindeki sialik asitin negatif yükü kalsiyum gibi katyonları modüle ederek kristalleri etkili bir şekilde sekestre eder ve tuz birikmesini önler. Hatta THP içinde yeterli siyalik asit olmadığında taş oluşumunu indüklediği tespit edilmiştir (Viswanathan 2011).

İnhibitör moleküllerin çoğu, anyonik bağlarla kalsiyum atomlarına bağlanarak kristal büyümesini önler (Miller 2007). Glikozaminoglikanlar gibi makromoleküller ise kristal agregasyonu ve büyümesini inhibe eder, kristal nükleasyonunu ise aktive eder. Nefrokalsin genelde taş oluşumunu baskılasa da, bazı kalsiyum oksalat monohidrat taşlarında bireylerde nefrokalsin moleküllerinde γ -karboksi glutamikasidin olmadığı ve bunun da taş oluşumunu baskılayıcı fonksiyonların azalması ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Kaiser 1989).

2.4 BÖBREK TAŞLARI SINIFLANDIRMASI, ETYOLOJİK FAKTÖRLER

Böbrek taşlarının %75'i esas olarak kalsiyum oksalattır, ancak bunların %50'sine kadarının kalsiyum fosfat (brushit) komponenti vardır. Taşların %10-20'si magnezyum amonyum fosfattan (struvit), %5'i ürik asitten ve %1-2'si sistinden oluşur (Reynolds 2005).

2.4.1 Kalsiyum Oksalat Taşları

Karl W.Scheele, 18. yüzyılın ikinci yarısında oksalat ve ürik asit taşlarını keşfetti (Richet 1995). Kalsiyum oksalat taşları, monohidrat (whewellit taşı) veya dihidrat formunda (weddellit taşı) bulunabilir. Kalsiyum taşlarının oluşmasında hiperkalsiüri,

hipositratri, hiperoksalüri ve hipomagnezüri gibi faktörler yer almaktadır (Laminski 1991). Monohidrat taşların altta yatan hiperoksalürik şartlar, dihidrat taşların ise altta yatan hiperkalsiürik şartlar ile ilişkili olması nedeniyle önemlidir (Cloutier 2015). Kalsiyum taşı olan hastaların büyük çoğunluğunun sistemik hastalığı yoktur, bu nedenle bu hastalar idiyopatik kalsiyum oksalat taş oluşturmaları olarak değerlendirilirler.

2.4.1.1 Hiperkalsiüri

Hiperkalsiüri günlük idrarda atılan kalsiyum miktarının 200 mg'dan fazla olması (4mg/kg/24 saat) olarak tanımlanmaktadır. İdrarda yüksek kalsiyum konsantrasyonu varlığı kalsiyum kristalizasyonuna neden olur. Eş zamanlı sitrat gibi inhibitör ajanlarla kompleks oluşturur ve bunların taş oluşumunu inhibe edici etkisini azaltarak taş oluşumuna neden olur. Kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi 3 farklı organda gerçekleşir. Bunlar barsaklar, kemikler ve böbreklerdir. Buralardaki herhangi defekt hiperkalsiüri ile sonuçlanır (Bushinsky 2000).

Absorptif, rezorptif ve renal olarak oluşabilmektedir (Pak 1974; Tefekli 2003). Kalsiyum oksalat taşına en sık sebep olan hiperkalsiürinin nedeni tam bilinmediğinden idiyopatik hiperkalsiüri denmektedir (Menon 1982). Absorptif hiperkalsiüride artmış intestinal kalsiyum emilimi vardır. Artmış kalsiyum emilimine bağlı parathormon baskılanır. Parathormon baskılandığında böbrekten kalsiyumun tutulumu azalarak hiperkalsiüri oluşur (Frick 2003). Rezorptif hiperkalsiüride hiperparatiroidizme bağlı kemikte rezorbsiyon meydana gelir. Kanda artan kalsiyum hiperkalsiüriye neden olur (Anafarta 2011). Renal hiperkalsiüride ise böbrekte tübüler reabsorbsiyondaki bozukluğa bağlı serum kalsiyum seviyesi düşer. Parathormon uyarılmasına bağlı kemikten kalsiyum kana karışır, ayrıca intestinal kalsiyum emilimi artar ve D3 vitamin sentezi artar. Böbrekteki filtre edilen kalsiyum artıp eşiği geçince hiperkalsiüri ortaya çıkar (Anafarta 2011).

2.4.1.2 Hiperoksalüri

Oksalat diyetle kakao, ıspanak, badem, limon, kahve gibi gıdalardan alınır. Diyetle alınan oksalatın %3-12'si bağırsakların herhangi bir yerinden absorbe edilir. Absorbe edilen oksalat ve endojen kaynaklı oksalat hiç bir değişikliğe uğramadan idrarla atılır. Oksalat idrarda kalsiyumla birleşerek, erimesi zor olan kalsiyum oksalat kristallerini oluşturur. Hiperoksalüri primer, sekonder, idiyopatik olarak 3'e ayrılır. Primer

hiperoksalüri otozomal resesif kalıtılan bir hastalık olup çocuklarda kalsiyum oksalat taşına neden olmaktadır. Tip 1’de glioksilat karboksilaz, Tip 2’de ise D-gliserik asit dehidrogenaz enzim eksikliği nedeniyle oksalat miktarı idrarda artar. Tip 1, çocuklarda son dönem Kronik Böbrek Yetmezliği’ne neden olur. İdiyopatik hiperoksalüri herhangi barsak emilim defekti olmadan meydana gelir (Menon 1992). Sekonder hiperoksalüride ise barsak hastalıklarında oluşan yağ malabsorbsiyonuna bağlı oksalat absorbsiyonunun artışı olmaktadır (Anafarta 2011).

2.4.1.3 Hipositratüri

Sitrat önemli taş inhibitörlerinden birisidir. Sitrat kalsiyum tuzları ile kompleksler oluşturarak üriner kalsiyum birikimini azaltır. Ayrıca kalsiyum kristalizasyonunu inhibe eder. Hipositratüri idiyopatik olabildiği gibi metabolik asidoz, ağır egzersiz, kronik diyare, tiyazid grubu diüretikler veya hipokalemiye sekonder de olabilir. Fakat en önemli nedeni asidozdur. Asidozda böbrekten sitrat emilimi artar ayrıca sitrat üretimi de azalır, buna bağlı idrardaki sitrat miktarı azalır.

2.4.1.4 Hipomagnezüri

Hipomagnezüri idrardaki günlük magnezyum miktarının 50 mg/kg’ın altında olmasıdır. İnflamatuvar barsak hastalıklarındaki absorbsiyon bozukluğuna bağlı gelişir. Magnezyum, oksalat ve kalsiyum tuzları ile birleşerek kalsiyum oksalatın doygunluğunu azaltır. Bu nedenle hipomagnezüri, inhibitör etkinin azalmasına neden olur. Ayrıca idrardaki sitrat düzeyinde azalma ile ilişkili olup, bu da taş oluşumunu artırmaktadır (Schwartz 2001). Kalsiyum oksalat taşı olan hastaların %4,3’ünde hipomagnezüri varlığı tespit edilmiştir (Preminger 1989). Hipomagnezüri olan hastalarda magnezyum sitrat tedavisi önerilmektedir (Lindberg 1990).

2.4.2 Kalsiyum Fosfat Taşları

Böbrek taşlarının çoğunda, kalsiyum oksalat ana bileşen olmakla birlikte, Kalsiyum Fosfat genellikle %1-10 arasında değişen miktarlarda bulunur. Kalsiyum fosfat, taşın ana bileşeni (>%50) olduğunda ‘Kalsiyum Fosfat’ taşı adı verilmektedir. Kalsiyum fosfat, idrar taşlarında apatit (kemiklerin ve dişlerin temel bileşeni) veya brushit (kalsiyum mono hidrojen fosfat) olarak bulunur (Coe 2005). Brushit taşlarının çok yüksek bir nüks oranı ile hızla büyüdüğü bilinmektedir.

2.4.3 Ürik Asit Taşları

Ürik asit taşları; tüm taşların yaklaşık %17'sini oluşturur (Johri 2010). Ürik asit taşlarının tarihi, taş bileşiminin ve idrar bileşenlerinin belirlenmesinin mümkün hale geldiği 18. yüzyılın sonlarına kadar uzanır. Ürik asit taşlarının oluşumunda hiperürikozüri, idrar pH'nın asidik olması, düşük idrar volümü ve hiperürisemi rol almaktadır (Kamel 2005). Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünüdür. Hiperürikozüri ise ürik asit taşlarının ana nedenlerinden biridir, ancak idrar pH'ına kıyasla daha az önemli bir rol oynar. İdrar pH'ı 5,35 iken günlük idrarda yalnız 180 mg ürik asit çözünebilirken, pH 6 olduğunda ise 500 mg ürik asit çözünebilir. Bu da ürik asit taşında PH'n önemini göstermektedir. Düşük üriner pH ve buna bağlı ürik asit taşları; gut, diabetes mellitus, metabolik sendrom ve yüksek proteinli diyetlerde sık görülmektedir. İnsülin rezistansının renal amonyak atılımını azaltabileceği düşünülmektedir (Abate 2004). Ayrıca vücut ağırlığındaki artış ile birlikte idrar pH' ının azaldığı da izlenmektedir (Maalouf 2004). 2004 yılında yapılan bir çalışmada, asidik bir idrarın metabolik sendromun bir özelliği olduğu ve bu durumun insülin direnci derecesi ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (Ekeruo 2004).

2.4.3.1 Hiperürikozüri

İdrardaki günlük ürik asit miktarının 600 mg'dan fazla olmasıdır. Hiperürikozürinin en önemli nedeni kırmızı et, balık gibi besinlerin tüketimine bağlı pürin alınınının fazla olmasıdır. Sağlıklı bireylerin toplam idrar ürat konsantrasyonu yaklaşık 500 mg/gün'dür (Coe 2005).

2.4.4 Sistin Taşları

Sistin taşları; nadir olarak görülür ve tüm taşların yaklaşık %1-2'sini oluşturur (Johri 2010). Sistinüri; sistin, ornitin, arginin ve lizini etkileyen böbrek ve bağırsakta dibazik amino asitlerin transport kusuruna bağlı oluşan otozomal resesif geçişli metabolik bozukluktur. Sistin bu aminoasitler içinde idrarda en az çözünenidir, bu nedenle sistinüride sadece sistin taşı oluşur (Shekarriz 2002). İlk sistin taşı 1810 yılında 'kistik oksit' olarak adlandırılmış ve Wollaston tarafından tanımlanmıştır (Wollaston 1810). Sistin taşından şüphelenmek gereken durumlar; genç başvuru yaşı, semiyopik taşlar, aile öyküsü ve taş fragmantasyonundan intraoperatif olarak oluşan karakteristik sülfat kokusudur. Sistin, fizyolojik idrar pH'da kristalleşebilir. Ayrıca idrarda sistin kristalizasyonunu önleyen özel

bir inhibitör yoktur. Sistin kristalizasyonu için ana neden süpersatürasyondur (Knoll 2005). Günde 5 litre idrar çıkışının, çoğu homozigot sistinüri hastasında taş oluşumunu engellemek için yeterli olacağını ve gerçekten de hidrasyonun, hastaların üçte birinde taş nüksünü önleyebileceğini göstermektedir (Milliner 1990). Sıvıların 24 saate yayılacak şekilde içilmesi tavsiye edilmiştir. Aralarındaki kovalent bağlar nedeniyle oldukça sert olduğu için ESWL'ye dirençlidir, çoğu zaman cerrahi tedavi gerektirir.

2.4.5 Kombine Taşlar

Magnezyum amonyum fosfat taşları (struvit); Proteus, Klebsiella pneumoniae ve Serratia marcescens gibi üreaz pozitif organizmalar ile tekrarlayan bir enfeksiyon olduğunda ortaya çıkar (Bushinsky 2000). Tüm taşların yaklaşık %8-12'sini oluşturur (Johri 2010). Üreaz, üreyi parçalayarak hidrojeni nötralize eden ve idrar pH'ını daha alkali hale getiren amonyum iyonlarını serbest bırakır. İdrar alkali hale gelir. Bu alkali idrarda sitrüt taşları oluşur (Abrahams 2003). İritabl bağırsak sendromu, gereksiz laksatif kullanımı, obezite, üriner diversiyon, gebelik ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları gibi risk faktörleri ile ilişkilidir (Chou 2012).

2.4.6 İlaç İçeren Taşlar

Böbrek taşı olarak biriken bazı ilaç taşları da mevcuttur. Bu taşların oluşmasındaki mekanizmalardan en önemlisi idrar sitrat konsantrasyonlarında azalma ve taş oluşturan çözünenlerin üriner süpersaturasyonudur. Siprofloksasin ve sülfonamidler gibi antibiyotikler, bu ilaçların kristalli agregatlarını oluşturarak böbrek taşı oluşturur. Siprofloksasin ve sülfonamid taşları radyolusen, ancak triamteren taşları radyopaktır. Proteaz inhibitörü olan indinavir gibi antiretroviraller, standart görüntülemelerle saptanamayan saf indinavir taşlarının oluşumuna yol açar (Matlaga 2003).

2.5 TAŞ HASTALARINDA METABOLİK ARAŞTIRMA

Uribarri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre ilk kez taş oluşturan bir hasta sonraki 10 yıl için %52 ihtimalle tekrar taş oluşturmaktadır (Uribarri 1989). Genel olarak metabolik taş araştırması yapılması gereken hastalar şunlardır; rekürren taş oluşturanlar, ailede taş anamnezi olanlar, tüm çocuklar, gut hikayesi olanlar, sistin/ürik asit/strüvit taşı olanlar, soliter böbrekli hastalar, taş ile üriner enfeksiyonu olan hastalar. Metabolik taş araştırması yapılacak hastalar komplike ve komplike olmayan olarak 2'ye ayrılarak ayrı tarama stratejileri uygulanmalıdır.

Burada komplike olmayan hasta grubu ilk kez taş oluşturmuş olup nüks etmeyen ve ek hastalık olarak ciddi ek hastalığı olmayıp tekrarlayan taşı olan hastalardır. Komplike olmayan hasta grubunda metabolik inceleme yapılırken taş analizi ve serumda sodyum, kalsiyum, potasyum, klor, fosfor, bikarbonat, Cr, ürik asit bakılmalıdır. Sabah idrarından idrar tetkiki, kültür ve pH değerlendirilmesi de yapılmalıdır.

Komplike hasta grubu ise metabolik incelemenin yapıldığı kalan tüm hastaları kapsamaktadır. Komplike grupta komplike olmayan grupta yapılan tetkiklere ek olarak 24 saatlik idrar analizi yapılmalıdır. 24 saatlik idrarda kalsiyum, oksalat, sitrat, klor, potasyum, fosfat, üre ölçülmelidir (Bihl 2001).

2.6 BÖBREK TAŞI HASTALARINDA TEDAVİ

Üriner taşların tarihi eski Mısırlılara dayanmaktadır. 1901 yılında arkeologlar yaptıkları araştırmalarda, 5000 yıllık mumyalarda mesane taşı tespit etmişlerdir. M.Ö. 1500 yıllarından kalma eski Mısır tıp yazılarında taş tedavilerinden bahsedilmiştir (Shah 2002). Taş hastalığına ilişkin en eski edebi alıntılar, semptomları tanımlayan ve taşı eritmek için tedaviler reçete eden, MÖ 3200 ve 1200 yılları arasında Mezopotamya'daki Asutu'nun tıbbi metinlerinde görülmektedir (Shah 2002).

Rönesans (1453-1600) ile birçok alanda hızlı gelişmeler oldu. Bu dönemde mahkumlar üzerinde yeni prosedürler denenebildi. Colot 1475'te suprapubik olarak bir suçludan mesane taşlarını çıkardı (Ellis 1979). 15 yüzyılda iki Türk doktor olan Sabuncuoğlu Şerafettin ve Ahi Ahmed Çelebi, yeni bir transüretal taş parçalanması ve mesane irrigasyonu tekniği tanımladı. Ayrıca metinlerinde taş geçişine ve çözünmesine yardımcı olmak için kapsamlı reçeteler yazdılar (Verit 2003).

1980 yılında ilk ESWL makinesi Dornier HM-3'ün piyasaya sürülmesiyle taş yönetiminde çarpıcı bir değişiklik meydana geldi (Lingeman 1997). Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan çalışmalarda ESWL'nin sınırları çizildi, üreteroskopi ve perkütan nefrolitotomi tedavi kılavuzlarında yerini aldı. Üriner sistem taş hastalığının yönetimindeki tüm bu gelişmeler, böbrek hasarını ve taşa bağlı meydana gelen böbrek yetmezliğini büyük ölçüde önlemiştir.

2.6.1 Medikal Tedaviler

2.6.1.1 Akut Tedavi

Oral hidrasyon ve ağrı yönetimi tüm taş tiplerinin akut tedavisinin bir parçasıdır. 10 mm veya daha küçük ölçülerdeki taşlar için, kalsiyum kanal blokerleri ve alfa blokerler gibi antispazmodikler üreter düz kasını gevşetir ve taş geçişini beş ila yedi gün arasında hızlandırdığı gösterilmiştir (Preminger 2007). Oral sıvı veya ilaç alamayan, düşük tansiyonu ve diğer hemodinamik instabilite bulguları olan hastalar intravenöz olarak tedavi edilmelidir. Ateş piyüri gibi olası enfeksiyon belirtileri varsa, ampirik tedavi lokal duyarlılık modellerine göre gram-negatif basil ve gram-pozitif kokları kapsayacak şekilde antibiyotikle olmalıdır.

2.6.1.2 Konservatif Tedavi

Boyutları 6 mm'nin altında olan taşların medikal tedaviyle düşme oranı %40-50'dir. Taşın boyutu ve yeri uygunsa hasta takip edilebilir. 6 mm ve üzerindeki taşların düşme olasılığı düşük olduğundan yakından takip edilmeli ya da endikasyonu varsa medikal veya cerrahi tedavi uygulanmalıdır (Parivar 1996).

Sıvı Alımı: Çalışmalarda taş hastalığı olanların olmayanlara göre daha az sıvı tükettikleri ve çıkardıkları idrar miktarının daha az olduğu tespit edilmiştir. Günlük idrar volümünün 800 ml'den 1200 ml'ye çıkarılması taş oluşum oranını %86 oranında azaltır (Blacklock 1969). Güncel kılavuzlar günde en az 2.5 L idrar üretecek şekilde yeterli sıvı içilmesini önermektedir (Pearle 2014). Sıvı alımı hastaya anlatılırken sadece su alımı değil diğer alternatif sıvı içecekler de önerilmelidir ve 24 saate yayılmalıdır (Worcester 1996). Doğal limonata, portakal suyu ve kavun suyu idrarda sitrat miktarını artırdığından önerilmelidir (Baia 2012).

Diyet: Yüksek hayvansal protein diyeti sadece idrar kalsiyumunu ve ürik asit konsantrasyonunu arttırmakla kalmaz, aynı zamanda sitrat seviyelerini ve idrar pH'ını azaltır. Bununla birlikte taş hastalarında çok düşük proteinli bir diyet önerilmemektedir. Bunun yerine günlük 0,8-1 g/kg proteinden oluşan yeterli bir protein diyeti önerilmektedir. Bitkisel proteinin idrarı asidikleştirme özelliği daha az olduğundan tercih edilmelidir.

Düşük kalsiyum içeren diyetlerde semptomatik böbrek taşı gelişme riski artmaktadır (Curhan 1997). Düşük kalsiyum alımında, sindirim sisteminde oksalat ile

bağlanmak için yeterli kalsiyum olmayacağından, oksalat emiliminin artar hiperoksalüri oluşur bu da taş oluşumunu artırır. Hastalar ek hastalıklar nedeniyle kalsiyum takviyesine ihtiyaç duyuyorsa kalsiyum sitrat tercih edilmelidir. Bu hastalarda aynı zamanda tuzdan fakir diyet mutlaka önerilmelidir (Nouvenne 2010).

Günlük sodyum alımı 3-5 gr'ı geçmemelidir. Sodyum alımındaki artış, idrar kalsiyum atılımını artırmanın yanında sitrat atılımını azaltır ve taş oluşumunu indükler (Sakhaee 1993). Ayrıca çalışmalarda tuz tüketimi fazla olan yetişkinlerde kemik mineral dansitesinin de düştüğü izlenmiştir (Martini 2000).

Oksalat diyetle sadece hastada hiperoksalüri varsa sınırlandırılmalıdır. Aslında idrardaki oksalatın %10-15'i diyet kaynaklıdır. Bu yüzden oksalat kısıtlanmasının yeri net değildir. Ayrıca oksalat açısından zengin gıdaların birçoğu kalp sağlığı için faydalıdır. Oksalat alımını en aza indirmenin en basit yolu, bu gıdaların tüketimini takpi etmektir. Genç kadınlarda çikolata önemli bir diyet oksalat kaynağı olduğundan mutlaka kısıtlanmalıdır (Curhan 1999).

C vitamini yüksek dozda alındığında oksalata metabolize olduğundan taş oluşumunu artırır. Bunun yanında B6 vitamini (Piridoksin) alanin glikoksilat aminotransferaz (AGT) enziminin kofaktörü olduğundan idrar oksalatını azaltarak taş oluşumunu azaltır (Curhan 1999).

Obezite de taş oluşumunu artıran diğer bir faktördür. Obezite ile taş hastalığı arasındaki ilişki kadınlarda erkeklerden daha fazladır. Beden kitle indeksindeki artma idrardaki kalsiyum, sodyum, ürik asit, oksalat atılımında artmaya neden olmaktadır (Taylor 2006).

2.6.1.3 Nedene Yönelik Spesifik Tedaviler

2.6.1.3.1 Hiperkalsiüri Tedavisi

Hastada absorptif ve renal hiperkalsiüri mevcutsa tiyazid diüretikler kullanılabilir. Tiyazid diüretikler, hem diüretik etkileriyle hem de distal tübülde kalsiyumu tutarak idrardaki kalsiyumu azaltmaktadır (Pak 2003). Diğer bir ajan da sodyum selüloz fosfat'tır. Barsakta kalsiyumu bağlayarak etki etmektedir. Günümüzde sık kullanılmamaktadır. Diyetle alınan kepek kalsiyumu bağladığından taş tedavisinde hastalara önerilebilmektedir. 1987'de yapılan bir çalışmada diyete 40 gr işlenmiş kepek eklenmesinin taş oluşumunu

azalttığı gösterilmiştir (Opas 1987). Hiperparatirodizm tedavisinde ise paratiroidektomi önerilmektedir (Mollerup 2002).

2.6.1.3.2 Hiperoksalüri Tedavisi

Özellikle enterik hiperoksalürde kalsiyum tedavisi oksalatı bağladığı için önerilmektedir. Ayrıca barsaktan bozulmuş magnezyum emilimi de olduğu için magnezyum takviyesi de önerilmektedir (Holmes 2001). Günlük 250-1000 mg kalsiyum, 200-400 mg magnezyum verilmesi taş oluşum sıklığını azaltacaktır. Ayrıca potasyum sitrat tedavisi (günlük 60-120 meq) oluşan hipositratriyi giderebilir (Asplin 2016). C vitamini alımı kesilerek B6 (piridoksin) tedavisi verilebilir. Bu alanin glikoksilat aminotransferaz (AGT) enziminin kofaktörü olduğundan idrar oksalatını azaltacaktır (Curhan 1999).

2.6.1.3.3 Hipositratri Tedavisi

Hipositratriye bağlı gelişen kalsiyum taşlarında günlük 60-120 meq potasyum sitrat 3-4 eşit doza bölünecek şekilde kullanımı önerilir (Robinson 2009). Potasyum sitrat idrarda alkali ortam oluşturduğu için uzun dönem kullanımında kalsiyum fosfat taşı oluşumunda suçlanmaktadır. Parks ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise son 30 yılda kalsiyum fosfat taşlarında 3 katlık artış olduğu saptanmıştır (Parks 2004). Potasyum sitrat kullanılırken potansiyel yan etkiler takip edilmelidir.

2.6.1.3.4 Hipomagnezüri Tedavisi

Hipomagnezüride magnezyum replasmanı, ishal gibi gastrointestinal yan etkiler ve etkinliğindeki belirsizlik nedeniyle net değildir. Magnezyum oksit ve magnezyum hidroksit yerine manezyum sitrat kullanımı taş hastalığında daha çok kabul görmektedir. Ettinger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada potasyum-magnezyum sitrat alan grupta plaseboya göre anlamlı olarak daha az taş hastalığı geliştiği gözlenmiştir (Ettinger 1997).

2.6.1.3.5 Hiperürikozüri ve Ürik Asit taşlarının Tedavisi

Hiperürikozüri tedavisinde ilk basamak pürin alımının kısıtlanmasıdır. Buna rağmen idrar ürik asit seviyeleri düşmeyen hastalarda allopurinol etkili bir seçenek olabilir. Allopurinol ksantin oksidazı inhibe ederek ksantinden ürik aside dönüşümü engeller ve ürik asit seviyeleri düşer. Allopurinol (300 mg/gün) yanında Potasyum sitrat (40–60 mEq/gün) ve bol sıvı tüketimi önerilir (Barilla 1978). Aynı şekilde idrar pH'ını alkali hale

getirmek taş oluşum ve nüksünü azaltacaktır. Günlük 60 meq potasyum sitrat verilmesi hem kemoliz için hem de nüksü önlemek için faydalı olacaktır. Nüksü önlemek için pH 6,2-6,8 arasında, kemoliz için 6,5-7,2 arasında tutulması önerilmektedir (Önal 2005).

2.6.1.3.6 Sistinüri Tedavisi

En önemli basamak günlük idrar hacmi 2,5- 3 lt olacak şekilde hidrasyondur. Daha sonra yapılması gereken idrar pH'ını yükseltmektir. Potasyum sitrat bu amaçla kullanılabilir. Eğer yeterli gelmezse sistini daha çözünür hale getiren ajanlar kullanılabilir. Bunlar alfa-merkaptopropionil glisin (Thiola), D-Penisilamin ve kaptoprildir. D-penisilamin 250 mg/gün dozuyla başlanarak dozu etkiye göre ayarlanmalıdır. Thiola günde 2 kez 100'er mg'lık dozlar şeklinde başlandıktan sonra günlük doz 1200 mg'a kadar çıkılabilir (Pak 1986).

2.6.1.3.7 Sitrüvit Taşlarının Tedavisi

Güncel kılavuzlarda enfeksiyon taşlarının tedavisi için ilk yapılması gereken işlemin böbreği taştan tamamen temizlemek olduğu belirtilmektedir. Genelde staghorn taş ile kliniğe başvurdıkları için burada genelde perkütan nefrolitotomi kullanılmaktadır (Preminger 2005). Taşlar tamamen temizlendikten sonra antibiyotik profilaksisi ile yeni taş oluşumu önlenmelidir. Asetohidroksamik asit (Lithostat) idrardaki sitrüvit konsantrasyonunu azaltan bir üreaz inhibitörüdür (Barilla 1978). 250 mg 3-4/gün olacak şekilde verilebilir. Kronik kullanımında hastaların %15'inde derin ven trombozu görüldüğü rapor edilmiştir (Rodman 1987). Sitrüvit taşlarında diğer bir tedavi yöntemi idrarın asidifikasyonudur. İdrar asidifikasyonu için L-metionin veya amonyum klorür kullanılabilir.

2.6.2 Ekstrakorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL)

ESWL ses dalgalarından elde edilen şok dalgalarının taşa odaklanarak, taşların parçalanmasıyla sonuçlanan tedavi şeklidir. İlk 1980 yıllarında Dornier tarafından HM-1 (Human Model-1) modeli yapılmıştır. Zaman içerisinde gelişen teknoloji ile daha etkin yeni modelleri piyasaya çıkmıştır. Proksimal üreter taşları, böbrek yerleşimli 2 cm'den küçük taşlarda taşın parçalanmasına engel bir durum yoksa ilk tercih edilmesi gereken yöntem ESWL'dir. Hastada obezite, at nalı böbrek, alt kaliks yerleşimli taş, medüller sünger böbrek gibi ek patolojiler varsa başarı oranları düşük olacaktır. Gebelik, düzeltilemeyen koagulopati, aktif üriner sistem enfeksiyonları, batın içi arteriyel

anevrizmalar, kalp pili varlığı, üriner sistemde bilinen ciddi obstrüksiyon varlığı ve pankreatit kontrendike olduğu durumlardır (Klein 2018).

Uygun endikasyonlarda ESWL yapılan hastalarda %75 oranında taşsızlık elde edilmektedir. Hastaların %13'ünde tekrarlayan ESWL seanslarına gerek olmaktadır (Şafak 1998). ESWL yaparken önemli risklerden biri taş yolu oluşumudur. Bunun için predispozan faktörler taş boyutu ve lokalizasyonu, ESWL öncesi DJ stent takılıp takılmadığı, daha önce renal cerrahi geçirip geçirmediğidir (Sinescu 2009).

2.6.3 Retrograd İntrarenal Cerrahi

Fleksibl (bükülebilen) üreterorenoskopi (fURS) yönteminin gelişmesiyle böbrek taşlarının kırılmasında yeni bir döneme girilmiştir. İlk endoskopik böbrek taşı cerrahisi; 1983 yılında Huffman ve ark.'ları tarafından böbrek pelvis taşlarının rijid üreterorenoskop ve ultrasonik litotriptör kullanılarak tedavi edilmesiyle gerçekleştirilmiştir (Huffman 1983). 1990 yılında Fuchs ve arkadaşları işlemi sistematik hale getirerek böbrek taşı olan hastalarda fURS deneyimlerini bildirmişlerdir. Tüm hastalara işlemden birkaç hafta önce stent uygulanmıştır. İşlem sonrası taşsızlık oranı %87'dir (Fuchs 1990).

Holmium lazerin 1995 yılında kullanılmaya başlanması RIRS operasyonları için en büyük gelişme olmuştur. Holmiyum: Yitrium-Alüminyum-Garnet (Holmiyum-YAG) lazer tüm böbrek taşlarında etkin parçalama sağlayan bir yöntem olarak altın standart haline gelmiştir. 1998 yılında Grasso ve arkadaşları fURS ve holmium lazer kombinasyonu ile ilk seriyi yayınlamışlardır (Grasso 1998). Fleksibl üreterorenoskopide son yenilik, 2015 yılında yeniden kullanılabilir dijital fleksibl üreterorenskopların piyasaya çıkmasıyla olmuştur (Dale 2017).

2.6.3.1 RIRS'in uygulama prensipleri

Hastalar Genel Anestezi Altında litotomi pozisyonuna alınır. fURS işlemi mesanenin ve üreter orifislerinin net şekilde görülmesini sağlayacak rijit sistoskopi ile başlar. Bu noktada, floroskopi eşliğinde böbreğe bir kılavuz tel yerleştirilir. Bu kılavuz tel üreter perforasyonu veya aşırı kanama gibi bir durumda stent yerleştirilmesine yarayacağından güvenlik teli olarak adlandırılmaktadır (Johnson 2006). Daha sonra üreter ve böbreğe ulaşımı sağlamak için ikinci bir kılavuz tel gönderilir. Üreteral orifisin çift lümenli bir katater ile dilatasyonu fleksibl üreteroskopun distal üreterden geçmesi için faydalı olacaktır. Dilatasyon sonrası böbreğe bir UAS yerleştirilebilir. Bu seçim taş

yüküne, üst üriner sistem anatomisine ve cerrahın tercihinine bağlıdır. Floroskopik kontrol altında çalışma teli üzerinden fleksibl üreterorenoskop kaydırılarak üretra ve mesaneden geçilerek proksimal üretere kadar ilerlenir (Nakada 2006). Üreteropelvik bileşke direk görüş altında geçilerek böbrek toplayıcı sistemine ulaşılır. Taşa ulaşıldıktan sonra holmiyum YAG lazer yardımıyla taş parçalanır.

2.6.3.2 Üreteral Access Sheath (UAS)

UAS, yani ‘Üreteral erişim kılıfı’ endoskopik taş ameliyatları yapılırken böbreğe doğrudan ulaşımı sağlayan yardımcı bir araçtır. İşlemin başında böbreğe endoskopik olarak yerleştirilerek tekrarlayan girişlerin daha kolay yapılmasını sağlar. Böylece URS’nin her giriş çıkışında üreterde yaratacağı travma azalmış olur. Aynı zamanda böbrek içindeki sıvıyı drene ettiği için intrapelvik basıncı da azaltır. UAS ilk olarak 1974 yılında kullanıma girmiştir (Takayasu 1974).

UAS'nin amaçları; taş parçalarını çıkarmak ve böbreğe ulaşım için tekrarlayan girişleri kolaylaştırmak, fleksibl üreterorenoskopun ömrünü uzatmak, daha iyi sıvı drenajı sağlayarak intrarenal basıncı azaltmak, buna bağlı enfektif komplikasyonları azaltmak ve çalışma süresini azaltmaktır (Kaplan 2016; Pietrow 2002). UAS seçimi, büyüklüğü ve çapı hastanın anatomisine ve kullanılan endoskopa bağlıdır (Al-Qahtani 2014). UAS yerleştirildiğinde, zorlayıcı manevralar üreter hasarına neden olabileceği için dikkatli maniple edilmesi gereklidir. UAS yerleşimi sırasında herhangi bir dirençle karşılaşırsa, üreteri görüntülemek için endoskop uygulanabilir. Eğer UAS yerleştirilmesine izin vermeyen darlık varsa pasif üreteral dilatasyon için üreteral stent yerleştirilerek ikinci seansta işlemi tekrar denemek daha kolay ve güvenli olacaktır (Doizi 2018).

2005 yılında L’Esperance ve arkadaşları UAS kullanılan hastalarla kullanılmayan hastaları karşılaştırmışlar ve UAS kullanıldığında tam taşsızlık oranlarının istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır (L’Esperance 2005).

Teknolojideki ilerlemelere paralel olarak günümüzde çift lümenli UAS’ler üretilmiştir. Bu kataterler böbreğe ulaşımın sağlandığı kanal yanında böbrek içindeki irigasyon sıvısının drene edildiği ikinci bir kanala da sahiptir. Böbrekteki irigasyon sıvısının drene edilmesine bağlı olarak intrapelvik basınç işlem sırasında düşük olmaktadır. 2016 yılında Zeng ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada standart UAS’ler üzerine böbrekteki basıncı düşüren ikinci bir kanal yerleştirilerek 74 hastaya bu UAS ile RIRS

işlemi uygulamışlardır. Postop 1. ay kontrollerinde %97,3 tamamen taşsızlık tespit etmişlerdir (Zeng 2016).

UAS'ye bağlı üreteral duvar yaralanmaları sık görülmektedir. UAS ile ilişkili üreter yaralanmaları beş kategoriye ayrılmıştır. Derece 0 yaralanmada üreteral lezyon yoktur veya sadece mukozal peteşi mevcuttur. Derece 1 yaralanmada mukozada erozyon veya düz kassız flep mevcuttur. Derece 2 yaralanma mukozaya ve düz kasları içerirken, derece 3 yaralanma tunika adventisya dahil tam kat yaralanmayı gösterir. Derece 4 yaralanmada ise üreter devamlılığını tamamen yitirmiş ve total rüptür söz konusudur (Traxer 2013).

2.6.3.3 RIRS Başarısı

Reşorlu ve arkadaşları RIRS'ın başarısı ile ilgili prognostik faktörleri araştırmış ve RIRS'dan sonra taşsızlık oranını tahmin etmek için Reşorlu Ünsal taş skorlaması adı verilen bir skorelama sistemi geliştirmiştir. 207 hastanın değerlendirildiği çalışmada taş boyutu, lokalizasyonu ve sayısı, renal malformasyonlar ve alt kaliks taşları için infundibulopelvik açısı (IPA) RIRS sonuçlarını etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Hastalar 0 ile 4 arasında bir skor almakla birlikte taşsızlık oranları 0, 1, 2, 3, 4 puan için sırasıyla %97,1; %85,4; %70 ve %27,2 olarak bulunmuştur (Reşorlu 2012).

Japonya'da yapılan bir çalışmada ise 5 preoperatif parametre, (taş hacmi ve sayısı, alt kalikte taş varlığı, hidronefroz varlığı ve cerrahin deneyimi) kullanılarak taşsızlık açısından başarı ihtimali operasyon öncesi hesaplanmıştır (Ito 2015).

Renal anomalilerin olduğu böbreklerde RIRS yüksek etkinlik ve güvenilirlikle kullanılabilir. 2013'te Oğuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rotasyon anomalisi olan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların postop 1. ay kontrollerinde %75 taşsızlık tespit edilmiştir (Oğuz 2014). 2009'da yapılan 17 at nalı böbrek hastasının dahil edildiği bir çalışmada ise RIRS cerrahisi sonrası hastalardaki taşsızlık oranı %88,2 olarak bulunmuştur (Molimard 2010).

Taşsızlık oranını etkileyen faktörlerden biri de geçirilmiş böbrek taşı cerrahileridir. Daha önce RIRS ve açık renal cerrahi öyküsü olan 32 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada daha önce böbrek cerrahisi olanlar ile olmayanlar arasında başarı oranı açısından anlamlı fark yoktu (Alkan 2015).

2.6.3.4 RIRS'ta holmiyum Yag lazerin kullanımı

RIRS'da taş kırmak için Holmiyum-YAG lazerin kullanıma girmesiyle büyük ilerleme kaydedilmiştir. Çünkü holmium lazer sayesinde tüm sertlikteki taşlar kolaylıkla kırılabilir. Holmiyum lazer böbrek taşlarının kırılmasında 1995 yılından beri kullanılmaktadır. Bu sistem katı ortam ile arasında 2140 nm dalga boyunda enerji üretir. Bu enerji problar yardımıyla iletilerek taşın parçalanmasında kullanılır. Holmiyum-YAG lazerin en önemli avantajlarından biri fleksibl bir prob ile iletildiği için intrakorporeal kırma sağlamasıdır. Ayrıca 0,5-1 mm uzaklıkta bile güvenle kullanılabilir (Santa-Cruz 1998). Tüm kompozisyondaki taşları %1-2 striktür ve perforasyon oranlarıyla başarıyla kırabilir. Diğer bir avantajı ise parçalama sonrası oluşan fragmanlar çok küçük boyutta olduğu için dökülmesi diğer yöntemlere göre kolay olmaktadır (Akpınar 2003).

Holmium: YAG lazer, etkinliği ve güvenliği nedeniyle fURS sırasında taş litotripsi için standart haline gelmiştir (Gupta 2007). Holmiyum lazer tüm taş bileşenlerini parçalayabilir. Mevcut lazer litotriptör üç parametrenin kontrol edilmesine izin verir. Darbe enerjisi (J), darbe frekansı (Hz) ve darbe süresi. Üretilen etkiye göre, taş lazer litotripsi için iki seçenek tanımlanmıştır: İlki daha sonra bir basket yardımıyla taşın çıkarılması için taşı parçalama, ikincisi ise taşı ince toz haline getirerek küçük fragmanlar halinde düşürülmesini sağlayan 'dusting'dir (Hecht 2013). Taşı parçaladıktan sonra daha küçük parçalar üretmek için "patlamış mısır etkisi" (popcorn) adı verilen üçüncü bir ayar kullanılabilir (Emiliani 2017).

Parçalama modu; yüksek enerji (1-2 J) ve düşük frekans (3-5 Hz) , Dusting (Tozlaştırma) modu; düşük enerji (0.2-0.5 J), yüksek frekans (10-20 Hz) ve gerekirse uzun darbe süresi kullanımı, Patlamış mısır modu (Popcorn); yüksek enerji (1 J), yüksek frekans (10-20 Hz) ve gerekirse uzun darbe süresi kullanımıyla uygulanabilmektedir. En uygun tekniğin seçilmesi taş büyüklüğüne, cerrahın tercihine, böbrek anatomisine, taş kompozisyonuna ve taşın yerine bağlıdır. Ayrıca, daha iyi sonuçlar elde etmek için bu teknikler birleştirilerek kullanılabilir.

Holmiyum lazerin en büyük dezavantajı yüksek maliyet ve yüksek prob ücretleridir. Üretici firmaların artması yaygın kullanımı ile birlikte bunun azaldığı gözlenmektedir. Ayrıca tekrar kullanıma uygun olduğu için tekrarlayan kullanımlarda maliyet düşmektedir (Teichman 1998).

2.6.3.5 RIRS Komplikasyonları

RIRS'ın ana komplikasyonları; ateş, yan ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu, geçici hematüri, akut idrar retansiyonu, üreter ve pelvikaliseal sistemde yaralanma, taş yolu oluşumu, subkapsüler hematoma, forniks rüptürü, idrar ekstrevasyonu, üreter avulsiyonu, transfüzyon ve sepsis gerektiren kanamadır (Geavlete 2014). Bildirilen komplikasyon oranları farklı çalışmalarda %0 ile %25 arasında değişmektedir (Cepeda 2014, Ho 2012).

Modifiye Clavien sınıflandırma sistemi, farklı endürolojik cerrahilerin özellikle postoperatif komplikasyonları için yaygın olarak kullanılmaktadır (Dindo 2004). Modifiye Clavien sınıflamasına göre derece 1'de cerrahi ve farmakolojik müdahale gerektirmeyen değişiklikler; derece 2'de üriner sistem enfeksiyonu, renal kolik; derece 3'te cerrahi, endoskopik veya radyolojik müdahale gerektiren durumlar; derece 4'te ise hayatı tehdit eden komplikasyonlar bulunmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1: Modifiye Clavien Sınıflandırması

Derece	Komplikasyon
Derece 1	Cerrahi, farmakolojik müdahale gerektirmeyen değişiklikler (Ateş, hematüri)
Derece 2	Üriner sistem enfeksiyonu, renal kolik
Derece 3	Cerrahi, endoskopik, radyoloji müdahale gerektiren durumlar
Derece 4	Hayatı tehdit eden komplikasyon
Derece 5	Ölüm

Ameliyat sırasındaki komplikasyonların değerlendirilmesinde ise Satava Classification System (SCS) kullanılmaktadır (Rassweiler 2008, Doğan 2011). Diğer bir sınıflandırma ise 'Post-Üreteroskopik Lesion Scale' (PULS)'dur. PULS sınıflandırmasına göre grade 0'da lezyon yokken, grade 1'de yüzeysel mukozal lezyon, grade 2'de submukozal lezyon, grade 3'de <%50 parsiyel transeksiyon, grade 4'de >%50 parsiyel transeksiyon, grade 5'te ise komplet transeksiyon vardır (Schoenthaler 2014).

2.6.3.6 RIRS Sonrası Double J katater Uygulanması

İşlemin sonunda DJ stent yerleştirilmesi konusu tartışmalıdır. Genel görüş işlem sonunda DJ stent yerleştirilmesi yönündedir. WU ve arkadaşları işlem esnasında UAS yerleştirilmişse tüm hastalara DJ stent yerleştirilmesini önermektedir (Wu 2001). Bazı yazarlar ise işlem esnasında toplayıcı sistemde belirgin travma olmadıysa ve fazla rezidü fragman kalmadıysa DJ stent yerleştirilmeden işlemin bitirilebileceğini savunmaktadır (Chen 2002).

2.6.4 Perkütan Nefrolitotomi

1976'da Fernström'ün yaptığı ilk perkütan giriş ile böbrekteki taşın çıkarılmasıyla perkütan nefrolitotominin temelleri atılmıştır (Fernström 1976). Geçen zamanla birlikte daha hassas ve kaliteli nefroskopların ve görüntüleme yöntemlerinin bulunmasıyla taş tedavisinde vazgeçilmez yöntemlerden birisi olmuştur. Ülkemizde Perkütan nefrolitotomi ile ilgili ilk uygulama NEÜ Meram Tıp Fakültesi'nden Dr. Mehmet ARSLAN ve arkadaşları tarafından yapılmış ve vakalar 1987'de yayınlanmıştır. 4 vakanın değerlendirildiği bu kısa seride 3 hastanın taşları temizlenmekle birlikte bir hastada taş ulaşamaması nedeniyle açık operasyona geçilmiştir (Arslan 1987). PNL açık cerrahi ile kıyaslandığında minimal invaziv bir yöntem olması, daha kısa yatış süresi ve daha az tedavi maliyeti olması nedeniyle avantajlıdır.

Taş boyutunun 2 cm'nin üzerinde olması, infidubulopelvik açının 30 dereceden dar olması, ESWL'ye dirençli sert taşların olması, üreter nedeniyle retrograd olarak taş ulaşamaması gibi durumlarda PNL çok iyi bir seçenektir.

Böbrek taşına güvenli ulaşmak için preop yapılacak BT görüntüleme ile taşın yerleşim yeri, toplayıcı sistemin anatomisi ve retrorenal kolon varlığı mutlaka değerlendirilmelidir.

PNL için kesin kontrendikasyon kontrol edilemeyen kanama diyatezidir. Aktif üriner enfeksiyon varlığı, retrorenal kolon varlığı, gebelik, giriş traktında enfeksiyon veya tümör, bilinen böbrek tümörü olması ise rölatif kontrendikasyonlarıdır. Aktif enfeksiyon durumunda mümkünse idrar steril hale gelene kadar cerrahi işlem ertelenmelidir. İdrar steril hale getirilemiyorsa antibiyotik baskısı altında işlem yapılmalıdır.

PNL'nin en sık komplikasyonu ateştir (%21-%32). Daha sonra bunu kanama (%11-%17) ve idrar ekstravazasyonu (%7,2) takip eder (Michel 2007).

2.6.5 Açık Cerrahiler

Açık cerrahi, semptomatik olan böbrek taşlarının tedavisinde eskiden beri kullanılan bir yöntemdir. Temel olarak posterior lumbotomi, transperitoneal ve flank yaklaşımlar mevcuttur. Posterior lumbotomide pron pozisyondayken M. Sakrospinalis ile M. Latissimus dorsi arasından böbreğe ulaşılır. Pelvis ve proksimal üreter taşları için idealdir. Flank insizyonda sırasıyla M. Obliquus eksternus/internus ve M.transversus abdominis kası kesilerek retroperitona girilmektedir (Alivizatos 2006). Ancak günümüzde minimal invaziv yöntemlerin gelişmesi nedeniyle kullanımı oldukça azalmıştır. PNL ile tekrarlayan girişimlerde ulaşılamayan staghorn taşlarda hala kullanılabilir. Son 20 yılda böbrek taşlarının tedavisinde açık cerrahiye hastaların sadece %0,7-4'ünde gerek olmaktadır (Matlaga 2002, Kane 1995).

2.6.6 Laparoskopik ve Kombine Yöntemler

Laparoskopik piyelolitotomi ilk olarak 1994'de Gaur ve ark. tarafından uygulanmıştır (Gaur 1994). Takip eden yıllarda laparoskopik taş cerrahisini PNL ile karşılaştıran bir dizi çalışma yayınlanmıştır (Aminsharifi 2013). Şu anda laparoskopik taş cerrahisi; büyük sert veya kırılmamış taşlarda, başarısız PNL girişimleri ve ilişkili anatomik anormallikleri olan hastalarda açık cerrahi öncesi alternatif bir prosedürdür (Haggag 2013, Nouralizadeh 2012).

Laparoskopenin yanında son yıllarda laparoskopik yardımcı PNL popüler hale gelmiştir. Özellikle ektopik böbreklerde major damar yaralanma riski PNL'yi zor bir prosedür haline getirir. Laparoskopenin kılavuz olarak kullanılması anormal yerleşimli böbreklerde PNL'nin daha güvenli olarak uygulanabilmesini sağlamaktadır (Goel 2006).

2.7 KIDNEY INJURY MOLECULE 1 (KİM-1)

Mevcut literatür, Akut Böbrek Hasarı'nın (ABH) en etkili biyobelirteçlerinin Kidney İnjury Molecule-1 (KİM-1), nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL), N-asetil-β-D-glukozaminidaz (NAG) ve Karaciğer yağ asidi bağlayan globulin (LFABP) olduğunu göstermektedir.

Son yayınlara göre, insan ve hayvan böbrek proksimal tübül epitel hücrelerinin iskemik veya toksik hasardan sonra yüksek düzeyde KİM-1 eksprese ettiğini göstermektedir (Vaidya 2006).

KİM-1, Ichimura ve ark. tarafından keşfedilen tip 1 membran proteinidir (Ichimura 1998). Böbrek ve karaciğerden eksprese edilir. 104 kDa ağırlığındadır. Sabbisetti ve arkadaşları böbrek hasarından sonra farelerde KİM-1'in idrar konsantrasyonlarını iki farklı yöntem ile saptayabilmişlerdir (Sabbisetti 2013). Bunlardan biri enzim bağımlı immünosorban testi olmakla birlikte çok daha hassas ölçüm yapabilmektedir. Diğeri ise dip stick testidir. Sabbisetti ve arkadaşları ayrıca yükselen KİM-1 seviyelerinin kanda da ölçülebileceğini ve KİM-1'in karaciğer toksisitesinden etkilenmeyen bir böbrek hasarlanması biyobelirteci olduğunu tespit ettiler (Sabbisetti 2014). Plazma ve idrardaki KİM-1 fragmanlarının boyutu, akut ve kronik böbrek hasarı olan hastalarda benzer olarak 90 kDa'dı. van de Vrie ve arkadaşları idrar KİM-1 konsantrasyonlarının, proteaz inhibitörlerinin eklenmesinden bağımsız olarak, +4 ° C'de saklandığında 48 saate kadar, -80°C'de saklandığında ise 6 aya kadar idrarda stabil olduğunu bulmuştur (van de Vrie 2014).

Ayrıca dondurma çözünme işlemlerinin tekrar tekrar yapılması KİM-1 ölçüm seviyelerini etkilemektedir. İdrar örneklerinin alındıktan sonra 3 saat içinde dondurulup sadece ölçümden hemen önce çözündürülmesi önerilmektedir (Pennemans 2012).

2.7.1 KİM-1'in Görevi

Böbrek tübül epitel hücreleri, herhangi nedenle yaralandıktan sonra apoptoza gidebilirler. Enflamasyonu azaltmak ve doku onarımını sağlamak için apoptotik ve nekrotik hücrelerin temizlenmesi gereklidir. KİM-1, böbrek epitel hücreleri üzerinde bulunan fagositik bir fosfatidilserin reseptörüdür. Apoptotik tübül epitel hücrelerinin yüzeyindeki fosfatidilserin epitoplarını spesifik olarak tanıyabilir (Ichimura 2008). İdrardaki KİM-1 düzeyinin fare modelinde böbrek hasarı arttığı zaman arttığı gösterilmiştir.

2.7.2 KİM-1'in Normal Düzeyleri ve Ölçüm prensipleri

Pennemans ve arkadaşları yaş ve cinsiyeti dikkate alarak sağlıklı bir popülasyonda idrar KİM-1 konsantrasyonu için referans değerleri belirlemiştir. Sigara içmeyen sağlıklı gönüllülerden (199 kadın, 139 erkek) toplam 338 idrar örneği toplamışlardır. Gönüllülerin

yaşı 0 ile 95 arasında değişmektedir. Üriner KİM-1 konsantrasyonu ile hem yaş hem de cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif doğrusal ilişki gözlenmiştir. Üriner KİM-1 konsantrasyonları artan yaşla birlikte artmaktadır. Üriner Cr ve idrar özgül ağırlığına göre düzeltme yapıldıktan sonra ise sadece yaşla KİM-1 düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilmiştir (Pennemans 2013, McWilliam 2014). Zwiers ve arkadaşları 0-1 yaş arası 106 sağlıklı bebekten idrar örnekleri toplamıştır. Çalışma gruplarının üçte ikisi erkektir. İdrar KİM-1 konsantrasyonlarının 106 hastanın neredeyse hepsinde (medyan idrar KİM-1 düzeyi 0,08 ng/mL) son derece düşük olduğunu ve yaş, cinsiyet veya etnik kökenle ilişkili olmadığını bulmuşlardır (Zwiers 2015). Yukarıdaki araştırmaların farklı sonuçlarının farklı etnik köken, farklı örnek toplama ve saklama yöntemleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Üriner KİM-1'in (üKİM-1) yanında plazma KİM-1'i (pKİM-1) ölçmek için hassas testlerin geliştirilmesinin ardından, daha sonraki çalışmalar pKİM-1'in rolünü araştırmıştır. pKİM-1'in, uKİM-1'in gösterdiği akut yaralanmaya bağlı değişikliklerden ziyade, kronik ve devam eden hasarlanmanın derecesini yansıttığı ileri sürülmüştür (Sabbisetti 2014).

2.8 AKUT BÖBREK HASARI VE KİM-1 İLİŞKİSİ

ABH, 7 gün içinde başlangıç plazma Cr konsantrasyonunda %50 veya daha fazla artış ve/veya 2 gün içinde serum Cr düzeyinde 0,3 mg/dL artış olarak tanımlanır (James 2013). KİM-1 mRNA proksimal tübül epitel hücreleri yenilenirken yüksek seviyelerde eksprese edilmektedir. KİM-1 mRNA, iskemi sonrası proksimal tübülün S3 segmentinde up regule olmaktadır ve S3 segmentin iskemiye hassasiyeti oldukça fazladır (Ichimura 1998).

KİM-1, proksimal tübül epitel hücrelerinin apikal tarafından eksprese olmakla birlikte akut tübül nekrozlu glomerüllerde eksprese olmamaktadır. İskemik böbrek hasarından sonra KİM-1, epitelyumun rejenerasyonundan 12 saat önce idrarda hızla eksprese edilir. Fareler üzerinde yapılan bir deneye göre İdrar KİM-1 seviyeleri, böbrekteki 10, 20 veya 30 dakikalık iskemilerden sonra, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sırasıyla 16 kat, 48 kat ve 60 kat artmıştır. Ayrıca Sabbisetti ve arkadaşları, KİM-1'in plazma konsantrasyonunun düzeltilmiş idrar KİM-1 ($r:0.43$, $p<0.001$) ve düzeltilmemiş idrar KİM-1 ($r:0.24$, $p=0,02$) düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuştur (Sabbisetti 2014). KİM-1 sadece Akut Böbrek Hasarı durumunda değil polikistik böbrek hastalığı, renal hücreli karsinom, kronik böbrek yetmezliği gibi

kronik süreçlerde de artmaktadır (Kuehn 2002). Avrupa Gıda ve İlaç İdaresi, hem klinik hem prelinik çalışmalarda ilaç kaynaklı böbrek hasarının takibinde KİM-1'i son derece hassas ve spesifik bir üriner biyobelirteç olarak onaylamıştır (Dieterle 2010).

2016'da Balasar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RIRS, PNL, mikro PNL yapılan hastalardan preop ve postop KİM-1 düzeyleri ölçülmüştür. Hastaların preop KİM-1 düzeyleri RIRS ve PNL grubunda istatistiksel anlamlı olarak postoperatif 14. gün kontrollerinde azalmıştır. Ancak bu çalışmada RIRS yapılan hastalarda UAS kullanımıyla ilgili bir ayrım yapılmamıştır (Balasar 2016).

Başka bir çalışmada ise PNL yapılan 29 hastanın preoperatif ve postoperatif KİM-1, NGAL, LFABP düzeyleri ölçülmüş postop KİM-1 ve NGAL düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekken LFABP düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (Dağgüllü 2016).

2.8.1 İntrapelvik Böbrek Basıncı ve etkileyen faktörler

Fizyolojik intrapelvik basınç ve piyelovenöz geri akış eşiği, sırasıyla 5-10 ve 40-60 cm H₂O'dur (Thomsen 1984). UAS kullanılmadan yapılan fURS sırasında intrapelvik basınç, üreteroskop böbrek pelvisinde olduğunda en yüksektir (59 cm H₂O). Görüntüyü netleştirmek için manuel irigasyon uygulandığında, intrapelvik basınç 446 cm H₂O'ya kadar çıkabilir (Rehman 2003).

Yüksek basınç seviyeleri ile çalışmak kanama, hematoma, idrar ekstrevasyonu, sepsis ve postoperatif ağrı gibi komplikasyonlara neden olabilir. Yüksek intrapelvik basınç uzun vadede, renal tübüllerin dejenerasyonuna bağlı fokal parankimal skara neden olabilir. Renal parankimdeki bu geri dönüşümsüz ve yıkıcı etkileri önlemek için intrapelvik basınç 40 cm H₂O'nun altında tutulmalıdır. UAS bu basıncın düşürülmesinde çok faydalı bir araçtır. 12/14-F veya 10/12-F UAS kullanıldığında URS yoluyla 200 cm H₂O irigasyon basıncı uygulansa bile, intrapelvik basınç 20 ve 30 cm H₂O'nun altında kalır (Rehman 2003).

İntrapelvik basınç, fURS'nin ve UAS'nin çapına bağlıdır. Tüm farklı UAS boyutları için en düşük intrapelvik basınç; en yüksek irigasyon sıvısı drenajı ve en düşük fURS çapı ile elde edilir. Jung'un yaptığı çalışmada ise pelvis içi basınç farmakolojik olarak isoproterenol (β agonist) irigasyonu düşürülmüştür (Jung 2008).

3. MATERYAL-METOD

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan 2019/2169 numarasıyla onay alınmıştır. Ayrıca çalışmaya katılan tüm katılımcılardan sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

3.1 UYGULAMA VE HASTA SEÇİMİ

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği'ne üriner sistem taş hastalığı nedeniyle Temmuz 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında böbrek taşı tanısı konulan ve RIRS operasyonu yapılan toplam 60 hasta dahil edilmiştir. Hastalar 3 gruba ayrılarak randomize prospektif olarak değerlendirilmiştir. Her grupta 20'şer hasta olmak üzere; 1. Grup UAS kullanılmayan, 2. Grup Standart UAS kullanılan (Boston scientific Navigator HD Ureteral Access Sheath 9fr/11fr 46 cm, U), 3. Grup Dual Lumen ureteral Access Sheath (DLUAS; Clear Petra 9fr/11 fr 46 cm, China) kullanılan hastalardır.

75 yaş üzeri ve 18 yaş altı hastalar, akut obstruksiyonu olan taş hastaları, son 1 ay içinde taş cerrahisi geçiren hastalar, idrar kültüründe üreme olan hastalar, operasyon öncesi DJ katateri olan hastalar, üreter darlığı nedeniyle URS yapılamayan hastalar, polikistik böbrek hastalığı olan hastalar, böbrek malformasyonu olan hastalar, kronik böbrek hastalığı olan hastalar, soliter böbrekli hastalar, nefrotoksik ajan kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm hastaların operasyon öncesi ayrıntılı anamnezleri alınıp detaylı fizik muayeneleri yapılmıştır.

Hastalardan preop; hemogram, serum Cr, elektrolit, koagulasyon testleri, serolojik testler (HIV, HBV, HCV), idrar tetkiki ve idrar kültürü değerlendirmesi yapılmıştır. Antikogulan tedavi alan hastalar işlemden 5-7 gün önce tedavileri kesilerek opere edilmiştir. Preoperatif 1 saat önce IV antibiyotik profilaksisi uygulanmıştır.

Ameliyat öncesi rutin görüntüleme yöntemi olarak Abdominopelvik BT ve DÜSG kullanılmıştır.

Hastalarda UAS kullanımı random olarak sırayla uygulanmıştır (İlk hastaya UAS'siz, ikinci hastaya standart UAS, üçüncü hastaya DLUAS kullanılacak şekilde sırayla).

3.2 UYGULANAN RIRS TEKNİĞİ

Tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından yapıldı. İşlem litotomi pozisyonunda ve spinal veya genel anestezi altında gerçekleştirildi. Fleksibl URS öncesi tüm hastalara rutin olarak olası mesane patolojilerini dışlamak, üreter orifislerini değerlendirmek için sistoskopi yapıldı. Bu noktada, floroskopik kılavuzluk altında böbreğe güvenlik için kılavuz tel yerleştirildi. Sistoskopi sonrası tüm hastalara olası üreter patolojilerini dışlamak amacı ile rijit üreterorenoskop (KarlStorz 9 fr, Germany) ile üreterorenoskopi yapıldı. Üretere girilemediği durumlarda pasif dilatasyon amacı ile DJ katater yerleştirilerek işlem sonlandırıldı. Bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Üreterorenoskopi sırasında ikinci bir kılavuz tel yerleştirildi. UAS kullanılmayacaksa 2. kılavuz tel üzerinden fleksibl URS (Flex-X2; Karl Storz, Germany) floroskopi kılavuzluğunda üretere ordan da böbreğe ilerletildi. UAS kullanılacaksa 2. kılavuz tel üzerinden kullanacağımız UAS (standart UAS veya DLUAS) böbreğe floroskopi ile kontrol edilerek gönderildi. Sonrasında UAS içinden fleksibl URS ile böbrek içine ulaşıldı. Taşa ulaşıldıktan sonra taş Holmium: YAG lazer (Dornier Medilas H Solvo 30 watt lazer, Germany) ile parçalandı. Taş kırma sırasında 200 mikron çapında lazer propları kullanıldı. DLUAS kullanılan hastalarda cerrahi süresince drenaj musluğu açılarak böbrek basıncı düşürüldü. Ameliyat sonrası tüm hastalara DJ stent yerleştirildi. Postop 1. gün DJ katater kontrolü amacıyla tüm hastalara DÜSG çekildi ve komplikasyon izlenmeyen tüm hastalar taburcu edildi.

Postop 14. gün kontrollerinde DÜSG ve/veya USG çekildi. Tam taşsızlık için kabul edilen taş boyutu 3 mm'nin altı olarak kabul edilmiştir.

3.3 KİM-1/Cr DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ VE NUMUNELERİN SAKLANMASI

Hastalardan preoperatif, postoperatif 4. saat ve postoperatif 14. gün kan ve idrar numuneleri alınarak 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri ependorflara bölünerek analize kadar -80°C'de saklanmıştır. Çalışma günü örnekler çözündürülmüş, idrar KİM-1 (Elabscience Biotechnology Inc, USA) düzeylerinin ölçümü spesifik ELİSA test kitleriyle üretici prosedürlerine uygun olarak gerçekleştirilmiş ve

örneklere ait absorbans değerleri BIO RAD microplate reader cihazında ölçülmüştür. Standartlardan hareketle hazırlanan kalibrasyon grafiği yardımıyla her bir örnekteki idrar KİM-1 konsantrasyonları hesaplanmıştır. KİM-1 konsantrasyon değerleri pg/mL olarak ölçülmüştür. Daha sonra KİM-1/Cr oranları hesaplanarak gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada elde edilen verilerin istatistik incelemeleri, SPSS 25.0 (Statistical Package For Social Sciences, Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ortalama olarak gösterildi. Kategorik değişkenler için Chi Square analizi, sürekli değişkenler için 2 grup karşılaştırılmasında Independent T testi ve Mann Whitney U testi, 2' den fazla grup karşılaştırılması için Kruskal Wallis analizi kullanıldı. KİM-1/Cr değerlerinin cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası değişimini değerlendirmek için Wilcoxon Signed Rank Test ve Friedman Test kullanıldı. Sürekli değişkenlere Pearson korelasyon analizi uygulandı. Bütün değerlendirmelerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza böbrek taşı nedeniyle RIRS yapılan toplam 60 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $48,2 \pm 13,8$ iken, Grup 1'de $50,5 \pm 12,4$; Grup 2'de $47,95 \pm 15,2$; Grup 3'de $46,35 \pm 14,1$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,68$).

Tüm hastaların 42'si (%70) erkek, 18'i (%30) kadındır. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde Grup 1'de 13 (%65) erkek, 7 (%35) kadın; Grup 2'de 16 (%80) erkek, 4 (%20) kadın; Grup 3'de 13 (%65) erkek, 7 (%35) kadın olduğu tespit edilmiştir ($p=0,49$).

Hastaların preoperatif yapılan ölçümlerde hesaplanan BMI ölçümlerine göre genel BMI ortalaması $29,06 \pm 4,3$ iken, Grup 1'de $29,8 \pm 3,5$; Grup 2' de $28,6 \pm 5,3$ ve Grup 3'te $28,6 \pm 4,1$ olarak hesaplanmıştır ($p=0,46$).

Hastaların tüm demografik özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2:Demografik veriler

	Toplam	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P değeri
Yaş (ort ±SD)	48,2 ±13,8	50,5 ±12,4	47,95 ±15,2	46,35 ±14,1	0,68
Cinsiyet n(%)					
Erkek	42 (70)	13 (65)	16 (80)	13 (65)	0,49
Kadın	18 (30)	7 (35)	4 (20)	7 (35)	
BMI (ort ±SD)	29,06 ±4,3	29,8±3,5	28,6±5,3	28,6 ±4,1	0,46
Komorbidite varlığı n(%)					
Var	24 (40)	9 (45)	8 (40)	7 (35)	0,81
Yok	36 (60)	11 (55)	12 (60)	13 (65)	
Komorbiditeler n(%)					
DM	8 (13,3)	4 (20)	1 (5)	3 (15)	0,33
HT	5 (8,3)	2 (10)	3 (15)	0	
HT+DM	5 (8,3)	2 (10)	1 (5)	2 (10)	
Diğer	6 (10)	0	4 (20)	2 (10)	
Kullandığı ilaç varlığı n (%)					
Var	7 (35)	8 (40)	8 (40)	7 (35)	0,93
Yok	13 (65)	12 (60)	12 (60)	13 (65)	
Antikoagulan kullanımı n(%)					
Var	4 (6,7)	0	3 (15)	1 (5)	0,15
Yok	56 (93,3)	20 (100)	17 (85)	19 (95)	
Geçirilmiş taş cerrahisi varlığı n (%)					
Var	21 (35)	7 (35)	6 (30)	8 (40)	0,80
Yok	39 (65)	13 (65)	14 (70)	12 (60)	

Ortalama taş boyutlarını incelediğimizde tüm gruplarda ortalama 14,08±5,4 mm iken, Grup 1’de 14,95±6,5 mm; Grup 2’de 14,65±5,6 mm, Grup 3’te 12,65±3,6 mm olarak ölçülmüştür. Taş boyutları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur (p=0,48). Taş dansiteleri ölçüldüğünde ortalama 950±289 HU olup, gruplarda sırasıyla 1002±331, 919±263, 929±278 HU olarak ölçülmüştür (p=0,57). 39 hastanın taşı sağ tarafta iken, 21

hastanın taşı sol tarafta olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,41).

Hastaların taş lokalizasyonlarına bakılmaksızın alt pol infundibulopelvik açıları hesaplandığında Grup 1’de 49,05°; Grup 2’de 52,05°; Grup 3’te 53,95° olarak hesaplanmıştır (p=0,44). Genel olarak ortalama ise 51,6°’dir. 5 (%8,3) hastanın taşı üst polde, 12 (%20) hastanın taşı orta polde, 14 (%23,3) hastanın taşı alt polde, 12 (%20) hastanın taşı pelviste, 17 (%28,3) hastanın taşı ise multipl olup farklı kalikslerde olduğu izlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Radyolojik veriler

	Toplam	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P değeri
Taş Boyutu (mm) (ort±SD)	14,08±5,4	14,95±6,5	14,65±5,6	12,65±3,6	0,48
Taş dansitesi (HU)(ort±SD)	950±289	1002±331	919±263	929±278	0,57
Taş tarafı n (%)					
Sağ	39 (65)	9 (45)	5 (25)	7 (35)	0,41
Sol	21 (35)	11 (55)	15 (75)	13 (65)	
Taş lokalizasyonu n (%)					
Üst pol	5 (8,3)	2 (10)	1 (5)	2 (10)	0,89
Orta pol	12 (20)	3 (15)	5 (25)	4 (20)	
Alt pol	14 (23,3)	5 (25)	6 (30)	3 (15)	
Pelvis	12 (20)	5 (25)	2 (10)	5 (25)	
Multipl	17 (28,3)	5 (25)	6 (30)	6 (30)	
Alt pol infundubulopelvik açısı (°) (ort±SD)	51,6 (32-90)	49,05 (35-85)	52,05 (32-90)	53,95 (32-78)	0,44

Cerrahi ilişkili verileri incelediğimizde ortalama operasyon süresinin 62,8 dk olduğu ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulunmuştur (Grup1 için 65 dk, Grup 2 için 63 dk, Grup 3 için 60,5 dk) (p=0,55). Tüm gruplarda ortalama yatış süresi ortalaması 1,62 gün’dür (Gruplar için sırayla 1,75 gün; 1,55 gün; 1,55 gün) (p=0,99).

Total taşsızlık oranı genel olarak %90 olmakla birlikte gruplar arasında taşsızlık açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,57).

Hastaların perop üreter hasarını belirlemek için yapılan PULS sınıflamasına göre; 43 (%71,7) hastada grade 0, 12 (%20) hastada grade 1, 4 (%6,7) hastada grade 2, 1 (%1,7) hastada grade 3 yaralanma olduğu belirlenmiştir. Postoperatif komplikasyonların değerlendirildiği Modifiye Clavien sınıflamasına göre ise 54 (%90) hastada grade 0, 4 (%6,7) hastada grade 1, 2 (%3,3) hastada grade 2 komplikasyon izlenmiştir. Cerrahi ilişkili veriler Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4:Cerrahi ilişkili parametreler

	Toplam	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P değeri
Floroskopi süresi (sn)(ort±SD)	40,7±22,6	41,4±26,4	41,2±24,6	39,6±17,1	0,98
Operasyon süresi (dk)(ort±SD)	62,8±16,5	65±14,9	63±19,9	60,5±14,7	0,55
Yatış süresi (gün)(ort±SD)	1,62±1,53	1,75±1,83	1,55±1,39	1,55±1,39	0,99
Taşsızlık n (%)	54 (90)	17 (85)	19 (95)	18 (90)	0,57
Postoperatif DJ stent uygulama n (%)					
Evet	58 (96,6)	19 (95)	20 (100)	19 (95)	0,59
Hayır	2 (3,4)	1 (5)	0	1 (5)	
PULS grade n (%)					
0	43 (71,7)	15 (75)	13 (65)	15 (75)	0,84
1	12 (20)	4 (20)	4 (20)	4 (20)	
2	4 (6,7)	1 (5)	2 (10)	1 (5)	
3	1 (1,7)	0	1 (5)	0	
4-5	0	0	0	0	
Postop Komplikasyon (Modifiye Clavien'e göre) n (%)					
0					0,19
1	54 (90)	18 (90)	18 (90)	18 (90)	
2	4 (6,7)	2 (10)	0	2 (10)	
3-4-5	2 (3,3)	0	2 (10)	0	
	0	0	0	0	

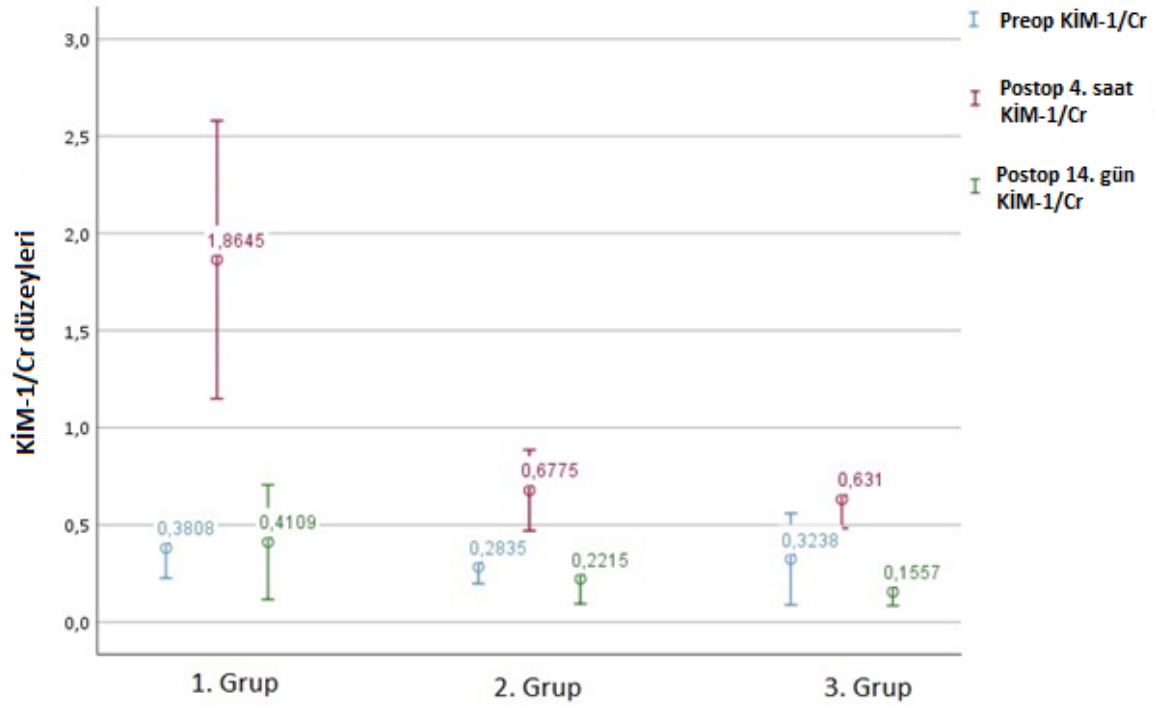
Hastaların preoperatif alınan idrar KİM-1/Cr düzeyleri Grup 1’de 0,38 iken, Grup 2’de 0,28, Grup 3’te 0,32 olarak bulunmuştur. Preoperatif KİM-1/Cr düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,57$). Hastalardan postoperatif 4. saat alınan idrar KİM-1/Cr düzeylerini incelediğimizde ise Grup 1’de 1,86; Grup 2’de 0,67; Grup 3’te ise 0,63 tespit edilmiştir. 3 grubu karşılaştırdığımızda KİM-1/Cr düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0,021$). Ayrıca Grup 1 ile 2’yi ve Grup 1 ve 3’ü karşılaştırdığımızda Grup 1’in istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlenmiştir ($p=0,002$ ve $p=0,001$). Postoperatif 14. Gün idrar KİM-1/Cr düzeylerini değerlendirdiğimizde Grup 1’de 0,41; Grup 2’de 0,22; Grup 3’te 0,15 olarak belirlenmiştir. Gruplar aralarında karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,30$) (Şekil 3).

Hastaların preoperatif ve postoperatif alınan serum Cr ve EGFR ölçümleri arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Laboratuvar verileri Tablo5’te gösterilmektedir.

Tablo 5: Labaratuvar parametreleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P 1/2/3*	P1vs2^a	P1vs3^a	P2vs3^a
Preoperatif idrar KİM-1/Cr oranı	0,38	0,28	0,32	0,57	0,25	0,67	0,73
Postoperatif 4. Saat idrar KİM-1/Cr oranı	1,86	0,67	0,63	0,021	0,002	0,001	0,7
Postoperatif 14. Gün idrar KİM-1/Cr oranı	0,41	0,22	0,15	0,30	0,22	0,08	0,35
Preoperatif Serum Cr düzeyi (mg/dl)	0,84	0,89	0,89	0,77			
Preoperatif EGFR düzeyi (ort)	96,2	98,2	95,3	0,88			
Postoperatif 4. Saat Serum Cr düzeyi (mg/dl)	0,89	0,93	0,90	0,79			
Postoperatif 4. Saat EGFR düzeyi (ort)	90,3	95,3	92,4	0,91			
Postoperatif 14. Gün Serum Cr düzeyi (mg/dl)	0,82	0,87	0,95	0,65			
Postoperatif 14. Gün EGFR düzeyi (ort)	98,9	99,2	97,5	0,81			

(*Kruskal Wallis, ^aIndependent Test)



Şekil 3:KİM1/Cr oranlarının gruplar arasındaki değişim

Her grup için idrar KİM-1/Cr oranının cerrahi sonrası değişimini değerlendirmek için Friedman ve Wilcoxon testleri uygulandığında ise 3 grupta da cerrahi sonrası KİM-1/Cr düzeylerinin önce arttığı daha sonra postop 2. haftada tekrar azaldığı izlenmiştir ($p<0,001$) (Tablo 6).

Tablo 6: KİM-1/Cr düzeylerinin Access sheat kullanımına göre değişim tablosu

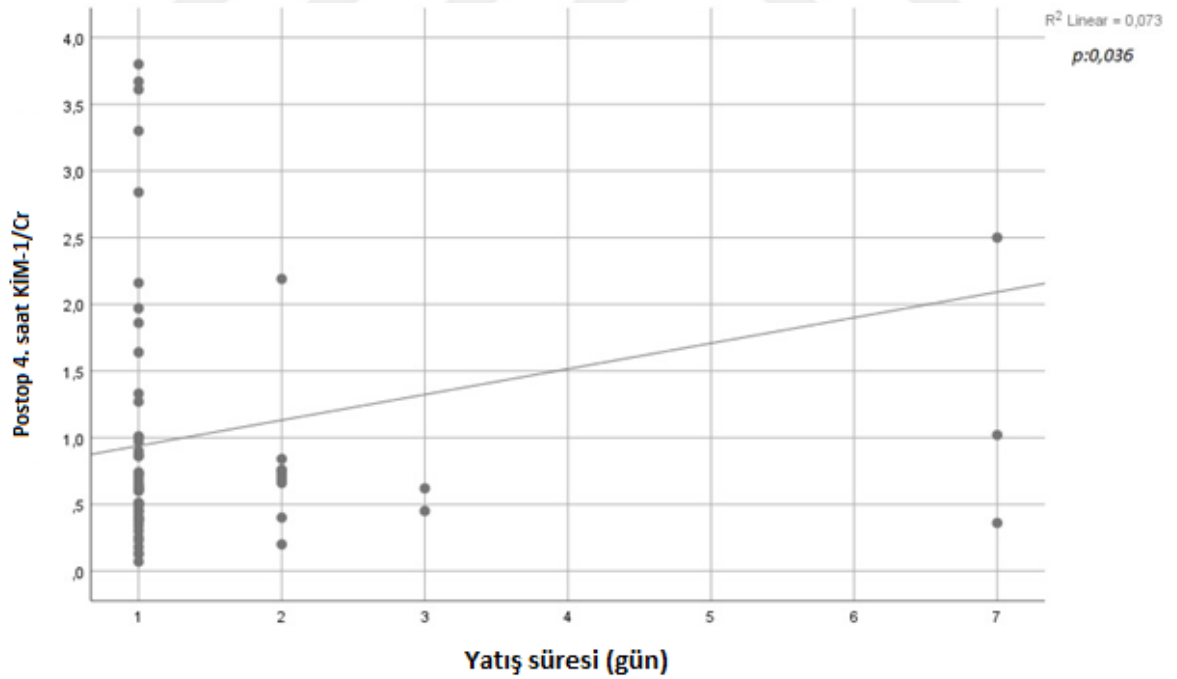
	Preop KİM-1/Cr (a)	Postop 4. Saat KİM-1/Cr (b)	Postop 14. Gün KİM-1/Cr (c)	P a/b/c	P a/b	P b/c
Grup 1	0,38	1,86	0,41	<0,001	<0,001	<0,001
Grup 2	0,28	0,67	0,63	<0,001	<0,001	<0,001
Grup 3	0,32	0,63	0,15	<0,001	<0,001	<0,001

(Hesaplamalar yapılırken Friedman ve Wilcoxon testleri kullanılmıştır)

KİM-1/Cr oranlarıyla yaş, taş boyutu, operasyon süresi, taş dansitesi, floroskopi süresi, yatış süresi gibi parametreler arasında korelasyon analizi yapıldı. Analiz sonucunda postop 4. Saat KİM-1/Cr değeriyle yatış süresi arasında pozitif korelasyon olduğu hesaplanmıştır ($p=0,036$) (Tablo 7). KİM-1/Cr ile yatış süresi arasındaki korelasyon Şekil 4'te gösterilmektedir.

Tablo 7: KİM-1/Cr ile diğer parametrelerin korelasyonu

		Preoperatif KİM1/kreatinin	Postoperatif 4. saat KİM1/kreatinin	Postoperatif 14. gün KİM1/kreatinin	YAŞ	TAŞ BOYUTU (mm)	OPERASYON SÜRESİ(dk)	HU (Hounsfield Unit)	FLOROSKOPI SÜRESİ	YATIŞ SÜRESİ(gün)
Preoperatif KİM1/kreatinin oranı	Pearson Correlation	1	,440**	,326*	,064	,034	,114	,252	,121	,158
	Sig. (2-tailed)		,000	,011	,627	,797	,387	,052	,357	,229
	N	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Postoperatif 4. saat KİM1/kreatinin oranı	Pearson Correlation	,440**	1	,464**	,179	,105	,112	,156	,137	,271*
	Sig. (2-tailed)	,000		,000	,172	,425	,393	,235	,298	,036
	N	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Postoperatif 14. gün KİM1/kreatinin oranı	Pearson Correlation	,326*	,464**	1	,125	-,045	,127	,202	,067	,041
	Sig. (2-tailed)	,011	,000		,343	,735	,335	,122	,610	,756
	N	60	60	60	60	60	60	60	60	60



Şekil 4: Postop 4. Saat KİM-1/Cr ile yatış süresi arasındaki pozitif korelasyon

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Böbrek taşı hastalığı prevalansı son otuz yılda giderek artmış ve yaklaşık %14'lere yükselmiştir. Üriner sistem taş hastalığı sosyo ekonomik koşullar, yaşam tarzı değişiklikleri, çevresel faktörler gibi birçok faktörle ilişkili görünmektedir ve prevalansı aynı dönemde artan obezite, diyabet ve metabolik sendrom gibi bazı komorbiditeler ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (Geraghty 2017). Görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımının, rastlantısal üriner sistem taşlarının tanısını artırdığı da unutulmamalıdır (Rob 2017). Artan hasta sayısına bağlı olarak yapılan üriner sistem taş cerrahisi çeşitliliğinde de artış gözlenmektedir. RIRS bu yöntemler arasında son dönemde ön plana çıkmıştır. RIRS ne kadar minimal invaziv bir prosedür olsa da toplayıcı sistemdeki basıncın artışına bağlı böbrekte hasarlanmaya neden olabilmektedir. Bu istenmeyen durumu engellemek için RIRS işlemleri sırasında UAS kullanılmaya başlanmıştır. Ancak literatürde böbrek hasarını değerlendiren, standart UAS ve çift lümenli UAS kullanılan hastaların karşılaştırıldığı çalışma olmayıp bizim yaptığımız çalışma ilk olma özelliğini taşımaktadır.

Numune saklama koşulları

Van de Vrie ve arkadaşları idrar KİM-1 konsantrasyonlarının, proteaz inhibitörlerinin eklenmesinden bağımsız olarak, +4° C'de saklandığında 48 saate kadar, -80° C'de saklandığında ise 6 aya kadar idrarda stabil olduğunu bildirmiştir (van de Vrie 2014). Çalışmamızda hasta numuneleri alındıktan sonra 3000 rpm 'de 10 dk santrifüj edilerek -80° C'de yaklaşık 6 ay kadar saklanmıştır. Daha sonra ölçümün yapılacağı gün oda ısısında çözündürülerek biyokimyasal analizi yapılmıştır.

Taşısızlık oranları:

Operasyon sonrası tam taşısızlık tanımı farklı çalışmalarda değişmekle birlikte 2-3 mm veya daha az rezidü taş varlığı olarak tanımlanmaktadır (Berquet 2014; Geraghty 2015). Yapılan çalışmaları incelediğimizde UAS kullanılan ve kullanılmayan gruplar arasında tam taşısızlık oranları farklı çalışmalarda değişkenlik göstermektedir (L'esperance 2005, Pardalidis 2006, Berquet 2014, Geraghty 2015). Berquet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada UAS kullanılan ve kullanılmayan hastalar 2 gruba ayrılarak hastaların taşısızlık oranları incelendiğinde postop 1. ay yapılan değerlendirmede UAS kullanılan grupta %76, UAS kullanılmayan grupta ise %78 oranında tam taşısızlık elde edildiği görülmüştür

(Berquet 2014). Yine CROES çalışmasındaki veriler analiz edildiğinde tek bir RIRS seansından sonra elde edilen <10 ve 15 mm büyüklüğündeki taşlar için taşsızlık oranları sırasıyla %90 ve %80 olarak bulunmuştur (Skolarikos 2015). Endoüroloji Derneği Üreteroskopi Çalışma Grubu Klinik Araştırma Ofisi (CROES) tarafından yayınlanan makalede, UAS kullanılan grup ile kullanılmayan grup arasında taşsızlık oranları arasında bir fark bulunmadığı belirtilmiştir (Traxer 2015). Çalışmamızda postoperatif 2. haftada yapılan görüntülemelere göre UAS kullanılmayan 1. Grupta tam taşsızlık oranımız %85 iken, standart UAS kullanılan 2. Grupta %95, DLUAS kullanılan 3. Grupta %90 olarak bulunmuştur. UAS kullanılarak yapılan RIRS cerrahilerinde daha yüksek taşsızlık oranları yakalamamıza rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,57). Elde etmiş olduğumuz veriler literatürdeki veriler ile benzerlik göstermektedir.

Komplikasyonlar

UAS kullanımı ile ilişkili olarak, hastalarda mukozal laserasyon, üreteral perforasyon, idrar ekstravazasyonu, üreteral avülsiyon, ateş ve üreteral darlık gibi peri/postoperatif komplikasyonlar görülebilir. Traxer ve ark. iki farklı merkezde tedavi edilen 359 hastadan oluşan bir seride RIRS sırasında UAS kullanımına bağlı üreter yaralanma insidansını ve şiddetini değerlendirmiştir. Üreter duvar yaralanması %46,5 oranında, üreterin kas tabakası da dahil olmak üzere ciddi yaralanması %13 oranında tespit edilmiştir (Traxer 2013). Ağır yaralanmalar için risk faktörleri yaş, erkek cinsiyet ve preoperatif stent olmaması olarak tanımlanmıştır.

RIRS sırasında perop yaralanmayı göstermek için PULS (The Post-Ureteroscopic Lesion Scale), üreteroskopiden sonra üreteral lezyonların tanımlanması için basit bir derecelendirme sistemi sunmaktadır. Schoenthaler M ve ark. yaptığı çalışmada hastalar RIRS sonrası PULS sınıflamasına göre değerlendirildiğinde hastaların %43'ünün grade 0, %44'ünün grade 1, %13'ünün grade 2 yaralanma olduğu tespit edilmiştir (Schoenthaler 2014). Çalışmamızda, PULS sınıflamasına göre incelediğimizde hastaların %71,7'sinin grade 0, %20'sinin grade 1, %6,7'sinin grade 2 üreter yaralanması olduğu tespit edilmiştir. Standart UAS yapılan 1 hastada ise işlem sonrası yapılan RGP görüntülemeye opak ekstravazasyonu olması nedeniyle PULS grade 3 olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3). Wang ve ark yaptığı çalışmada, RIRS sırasında perop komplikasyonların değerlendirildiği çalışmada UAS kullanılan RIRS hastalarındaki komplikasyon oranlarının, kullanılmayan hastalarinkinden yüksek olduğu gözlenmiştir (Wang 2011). Bizim çalışmamızda ise 3 grup

arasında RIRS komplikasyonları UAS kullanılan 2 grupta (Grup2/3) daha yüksek olsa da anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,84$). Bunda operasyonları yapan cerrahımızın deneyimli olması ve UAS'nin yerleştirilmesi aşamasında zorluk yaşanması durumunda işlemi zorlamadan DJ stent takılarak operasyonun sonlandırılmasının rolü olduğunu düşünmekteyiz.

Postoperatif komplikasyonları incelediğimizde RIRS sonrası hastalarda kanama, ateş, idrar yolu enfeksiyonu, üreter darlığı, mesane krampları, akciğer embolisi, sepsis gibi komplikasyonlar olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda UAS kullanılan grubun postoperatif komplikasyon insidansının UAS kullanılmayan gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (L'esperance 2005, Geraghty 2016). Berquet ve ark. yaptığı çalışmada UAS kullanılan hastalarda komplikasyon oranı %12,7 iken, UAS kullanılmayan grupta %12,1'dir (Berquet 2014). Çalışmamızda ise UAS kullanılan ve kullanılmayan gruplarda postoperatif komplikasyon oranı %10 olarak bulunmuştur. Ayrıca UAS kullanılan toplam 40 hastada 2 adet Clavien 2 komplikasyon izlenmekle birlikte Clavien 3-4-5 komplikasyona rastlanmamıştır. 3 grup arasında komplikasyonları karşılaştırdığımızda ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,19$). Postop komplikasyon oranlarımız literatür ile uyumlu olmakla birlikte UAS'nin postoperatif komplikasyonlar üzerine etkisini gözlemlemedik.

Kullanılan UAS çapları

Yapılan çalışmalarda kullanılan UAS'lerin iç çapları 9.5-14 Fr arasında değişirken, dış çapları 11.5-18 Fr arasında değişmektedir (Al-Qahtani 2014). Çalışmamızda standart URS olarak iç çapı 11 fr dış çapı 13 fr olan UAS kullanılmış olup, DLUAS olarak yine iç çapı 11 fr, dış çapı 13 fr olan 'Clear Petra UAS' kullanılmıştır.

Yatış Süresi

Hastanede yatış sürelerinin değerlendirildiği bir çalışmada UAS kullanılan hastalarla, kullanılmayan hastaların arasında fark olmadığı bulunmuştur [UAS kullanılan grupta 2,04 gün, UAS kullanılmayan grupta 2,01 gün ($p=0,86$)] (Berquet 2014). Traxer ve ark yaptığı çalışmada ise UAS kullanılmayan olgularda hastane yatış sürelerinin daha uzun olduğunu belirtmişlerdir (Traxer 2015). 2018'de yapılan bir metaanalizde hastane yatış süreleri arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (Jian 2018).

Çalışmamızdaki hastane yatış sürelerini değerlendirdiğimizde toplamda ort. 1,67 gün iken, Grup 1 için 1,75 gün, Grup 2 için 1,55 gün, Grup 3 için 1,55 gün olarak tespit edilmiştir (p=0,99). Hastane yatış süreleri literatür ile kıyaslandığında daha düşük bulunmuştur. UAS kullanılan 2. ve 3. grupların daha düşük yatış süresi olmasının intrapelvik basınçtaki azalmaya bağlı azalan enfektif komplikasyonlara ve postoperatif analjezik ihtiyacının daha az olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

KİM-1 UAS ilişkisi

Brian K ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalara yapılan URS işlemi sırasındaki basınçlar ameliyat öncesi takılmış bir nefrostomi katateri ile ölçülmüş olup UAS kullanıldığında tüm lokalizasyondaki taşlar için anlamlı olarak basıncın daha düşük olduğu izlenmiştir (Brian 2004).

Balasar ve ark 2016'da yaptığı çalışmada ise mikro PNL, RIRS ve PNL yapılan hastalardaki böbrek hasarlanması preop ve postop idrar KİM-1/Cr düzeyleri ile ölçülmüştür. Çalışma sonucunda mikro PNL'ye göre RIRS ve PNL grubunda işlem sonrası KİM-1/Cr düzeylerinde anlamlı olacak şekilde azalma tespit edilmiştir (Sırasıyla p=0.010, p=0.001) (Balasar 2016).

RIRS yapılan hastalarda böbrek hasarlanması moleküllerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise ameliyattan iki saat sonraki KİM-1/Cr ve NGAL/Cr seviyeleri ameliyattan önceki seviyelere kıyasla idrarda istatistiksel anlamlı ölçüde artmış olarak tespit edilmiştir (Sırasıyla p=0.04, p=0.02). Postop 2. saatte artan KİM-1 düzeylerinin postop 24. saatte ölçümlerde preoperatif düzeylere tekrar indiği izlenmiştir (Preop: $2,24 \pm 1,14$; Postop 2. Saat: $5,16 \pm 2,18$; Postop 24. Saat: $2,42 \pm 1,60$) (Dede 2015).

Dağgüllü ve ark, PNL sonrası ABH göstergeleri olan KİM-1, NAG, NGAL, LFABP biyobelirteçlerinin kullanımını incelemek amacıyla yaptıkları prospektif kontrollü çalışmaya 76 hastayı dahil etmişlerdir. Ameliyattan 2 saat önce, 2 saat sonra ve 24 saat sonra idrar örnekleri toplanmıştır. Araştırmacılar, KİM-1/Cr, NAG/Cr ve NGAL/Cr oranlarının ameliyat sonrası 24 saatte anlamlı olarak arttığı sonucuna varmışlardır (Preoperatif oranlarla karşılaştırıldığında, $P < 0.05$). Ölçüm değerleri KİM-1/Cr için $2.12 \pm 0,98$ 'den 4.47 ± 2.21 'e yükselmiştir. Çalışmanın limitasyonları az sayıda hasta olması ve göstergelerin ameliyat sonrası sadece iki kez ölçülmesidir (Dağgüllü 2016).

Çalışmamızda KİM-1 düzeylerine preoperatif, postoperatif 4. saat ve postoperatif 14. günlerde bakılmıştır. Preoperatif KİM-1/Cr düzeylerinin benzer olması grupların homojen dağıldığını göstermektedir. Fakat postoperatif 4. saatte bakılan KİM-1/Cr düzeylerinin 3 grup için de anlamlı olarak yükseldiği bulunmuştur. KİM1/Cr düzeylerinin değişimlerini incelediğimizde postoperatif artış ve sonrasında 2 hafta sonraki azalış 3 grup için de istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (3 grup için de $p<0,001$). Cerrahi sırasındaki intrapelvik basınç artışına bağlı oluşan hasarlanmadan dolayı bu artış beklenen bir bulgudur. Postoperatif ilk artış yukarıda belirttiğimiz diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da göze çarpmaktadır. Bu artış cerrahi sırasındaki artan intrapelvik basınca bağlı böbrekte meydana gelen ABH'a bağlı olmaktadır. Ayrıca postoperatif 4. Saat KİM-1/Cr düzeylerini Grup 1 ve 2 için ve Grup 1 ve 3 için ayrı ayrı karşılaştırdığımızda yine anlamlı olarak yükselme varken Grup 2 ve 3 arasındaki farkın istatistiksel anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Bundan yola çıkarak UAS kullanımının intrapelvik basıncı düşürerek böbrekteki basınç artışına bağlı oluşan hasarlanmayı azalttığı görülmektedir. DLUAS kullanımında böbrekteki hasarlanma standart UAS'ye göre daha az olmasına rağmen bu fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p=0,7$).

Postoperatif 14. Gün KİM-1/Cr düzeyleri Grup 2 ve 3'te (UAS kullanılan gruplarda) preoperatif seviyenin altına inmekle birlikte bu düşüş Grup 3'te daha belirgin olmuştur ($p_{2vs3}:0,35$). Bu ise UAS kullanımının böbreğin postoperatif yenilenmesinde daha avantajlı olduğunu göstermektedir.

Ayrıca yapılan korelasyon analizinde postoperatif 4. saatteki KİM-1/Cr oranıyla yatış süresi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu da bize RIRS cerrahisi sırasında intrapelvik basınç ne kadar artırılırsa yatış süresinin o kadar uzayabileceğini göstermektedir.

KİM-1 ve Cr ilişkisi

Çalışmamızda KİM-1/Cr oranlarındaki postop 4. Saatteki anlamlı yükselmeyi hastalardan eş zamanlı aldığımız kanlarda plazma Cr düzeylerinde gözlemleyemedik (Postop 4. Saat Cr düzeyleri için $p=0,79$). Plazma kreatinin düzeyleri renal hasarın gösterilmesinde klinikte çoğu kez kullanılsa da KİM-1, ABH'nın gösterilmesinde çok daha spesifik ve erken dönemde yükselen bir biyobelirteçtir.

Operasyon Süreleri

RIRS yapılan hastaların operasyon sürelerinin karşılaştırıldığı çalışmaları incelediğimizde Parsalidis ve ark. UAS kullanılan hastalarda ortalama operasyon süresini UAS kullanılmayan hastalarinkinden daha düşük bulmuşlardır (45,5dk vs 58,5dk) (Pardalidis 2006). Bunda UAS'nin küçük fragmanların drenajı yoluyla görüntüyü netleştirmesi ve süreyi kısaltmasının payı olabileceğini belirtmişlerdir. Bunun aksine Traxer ve arkadaşları ise UAS kullanılmayan hastaların ortalama operasyon sürelerini daha kısa bulmuşlardır (64,7 dk vs 80 dk) (Traxer 2015). Çalışmamızda Grup 1, Grup 2, Grup 3 için cerrahi süresi ortalamaları sırayla 65, 63, 60,5 dk olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,55$). UAS kullanılan gruplarda operasyon süresinin daha kısa olmasının bir sebebi UAS'nin böbreğe yerleştirilmesi sırasında yapılan işlemlerle uzayan cerrahi süre olabilir.

Postoperatif DJ stent uygulanması

RIRS operasyonu sonrası DJ kullanımı genelde cerrahın tercihinin bırakılmıştır. UAS kullanarak yapılan fURS sonrası DJ stent kullanımının postoperatif ağrıyı azalttığı görülmektedir. İşlemden önce stentsiz olmaları ve URS'de komplikasyon olmaması durumunda DJ stent yerleştirilmeyebilir. Özyuvalı ve arkadaşları RIRS yapılan hastaları değerlendirdikleri bir çalışmada hastaların %74,6'sına DJ stent takılırken, %25,4'üne stent takılmamıştır. Çalışma sonucunda rutin DJ stent yerleştirilmesi maliyetleri, morbiditeyi ve çalışma süresini artırdığı için gerekli görülmemiştir (Özyuvalı 2015). Çalışmamızdaki hastaların %96,4'üne ameliyat sonrası DJ stent takılmıştır. İşlem sonrası ağrının az olması, mukozal ödemin azaltılması ve fragmanların düşmesinin kolaylaşması açısından RIRS sonrası dj takılması yüksek oranda tercih edilmiştir.

Çalışmamız sonucunda UAS kullanılan 2 grupta, UAS kullanılmayan gruba göre KİM-1/Cr düzeylerinin belirgin olarak daha düşük olduğunu saptadık. UAS kullanımı RIRS cerrahisi sırasında intrapelvik basıncı düşürerek böbrekteki hasarlanmayı azaltmaktadır. DLUAS grubundaki KİM-1/Cr değerleri standart UAS ile kıyaslandığında daha düşük bulunmuştur. DLUAS kullanımı URS sırasında böbrekteki hasarlanmayı azaltmak için kullanılabilecek uygun bir araçtır.

KAYNAKÇA

Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV, et all. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney international*. 2004;65(2):386-92.

Abrahams HM, Stoller ML. Infection and urinary stones. *Current opinion in Urology*. 2003;13(1):63-7.

Akıncı M, Esen T, Tellaloğlu S. Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. *Eur Urol* 1991;20:200-3.

Akpınar H, Tüfek İ, Gürtuğ A, et all. Üst üriner sistem hastalıklarının tanı ve tedavisinde fleksibl üreteroskopi. *Türk Üroloji Dergisi* 2003;29:454-9

Alivizatos G, Skolarikos A. Is there stil a role for open surgery in the Management of renal stones. *Curr Opin Urology* 2006; 16: 106 – 111.

Alkan E, Saribacak A, Ozkanli AO, et all. Retrograde intrarenal surgery in patients who previously underwent open renal stone surgery. *Minim Invasive Surg* 2015;2015:198765.

Al-Qahtani SM, Letendre J, Thomas A, et all. Which ureteral access sheath is compatible with your flexible ureteroscope? *J Endourol* 2014;28:286e90

Aminsharifi A, Hosseini MM, Khakbaz A. Laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy for a solitary renal pelvis stone larger than 3 cm: a prospective cohort study. *Urolithiasis*. 2013;41:493-7.

Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Üriner sistem taÇ hastalığı. *Temel üroloji* 4. baskı, Güneş Kitapevi, 675-687, 2011.

Anderson JK, Cadeddu JA. Retroperiton, Adrenaller, Böbrek ve Üreterlerin Cerrahi Anatomisi, *Campbell-Walsh Üroloji* 10. baskı. Güneş tıp kitabevi, 2014.

Anderson JK, Kabalin JN, Cadeddu JA. Surgical anatomy of the retroperitoneum, adrenals, kidneys and ureters. In: Wals RC, Retik AB, Vaughan AB, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Wein AJ (ed). 9th ed. *Campbell's Urology*, 2007: 3–37.

Angell AH, Resnick MI. Urinary inhibitors and promoters of stone formation. *Grune and Stratton Inc.*, New York, 1987; 19–40.

Arslan M, Kılınç M, Gürbüz R, Yılmaz K. Percutaneous Ultrasonic Lithotripsy. Türk üroloji Dergisi 1987;cilt 13:sayı 2 231,232.

Asplin JR, Parks JH, Nakagawa Y et al. Reduced crystallization inhibition by urine from women with nephrolithiasis. Kidney Int; 61: 1821-1829, 2002.

Asplin JR. The management of patients with enteric hyperoxaluria. Urolithiasis. 2016;44(1):33-43.

Auge BK, Paul K Pietrow, Costas D Lallas, et all. Ureteral Access Sheath Provides Protection Against Elevated Renal Pressures During Routine Flexible Ureteroscopic Stone Manipulation. J Endourol . 2004 Feb;18(1):33-6.

Baia C, Baxmann AC, Moreira SR, et all. Noncitrus alkaline fruit: a dietary alternative for the treatment of hypocitraturic stone formers. J Endourol 2012;26:1221-6.

Balasar M, Pişkin MM, Topcu C, et all. Urinary Kidney Injury molecule-1 Levels in Renal Stone Patients. World J Urol , 34 (9), 1311-6 Sep 2016.

Barilla DE, Tolentino R, Kaplan RA, Pak CY. Selective effects of thiazide on intestinal absorbtion of calcium and adsorbtive and renal hypercalciurias. Metabolism 1978; 27: 125 – 131.

Berquet G, Prunel P, Verhoest G, et all. The use of a ureteral access sheath does not improve stone-free rate after ureteroscopy for upper urinary tract stones. World J Urol. 2014; 32 (1):229–32.

Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease-advances in pathogenesis and clinical management. Lancet, 2001; 25;358 (9282): 651-656

Brown CM, Purich DL. Physical-chemical processes in kidney stone formation. In: Coe FL, Mavus MJ;eds. Disorders of bone and mineral metabolism. New York: Raven Pr;; 613-624, 1992.

Bushinsky DA, Parker WR, Asplin JR. Calcium phosphate supersaturation regulates stone formation in genetic hypercalciuric stone-forming rats. Kidney Int. 2000;57(2):550-60.

Bushinsky DA. Kidney stones. Advances in internal medicine. 2000;47:219-38.

Cepeda M, Amón JH, Mainez JA, et all. Flexible ureteroscopy for renal stones. Actas Urol Esp. 2014;38:571-5.

Chen YT, Chen J, Wong WY, et al. Is ureteral stenting necessary after uncomplicated ureteroscopic lithotripsy? A prospective, randomized controlled trial. *J Urol* 2002;167:1977–80.

Chou Y, et al. Clinical study of ammonium acid urate urolithiasis. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* ,2012; 28: 259 – 264

Cloutier J, Villa L, Traxer O. Kidney stone analysis: "Give me your stone, I will tell you who you are!". *World J Urol*. 2015; 33: 157–169.

Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(10):2598-608.

Collins C, Edward A. *Short Course in Medical Terminology*. Lippincott Williams & Wilkins 2005. ISBN 0781747678.

Curhan G, Willett W, Rimm E, Stampfer M. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:1568–1573.

Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Sep;9(9):1645-52.

Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, et al. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997;126:497-504.

Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Intake of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:840-5

Daggülli M, Utangaç MM, Dede O, et al . Potential Biomarkers for the Early Detection of Acute Kidney Injury After Percutaneous Nephrolithotripsy. *Ren Fail*,38 (1), 151-6 2016.

Dale J, Kaplan AG, Radvak D, et al. Evaluation of a novel single-use flexible ureteroscope. *J Endourol* 2017.

Daudon M, Dore JC, Jungers P, Lacour B. Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urol Res*. 2004;32:241-247.

Dede O, Dağguli M, Utangaç M, et al. Urinary Expression of Acute Kidney Injury Biomarkers in Patients After RIRS: It Is a Prospective, Controlled Study. *Int J Clin Exp Med* . 2015 May 15;8(5):8147-52. eCollection 2015.

Dieterle F, Sistare F, Goodsaid F et al (2010) Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMA and Predictive Safety Testing Consortium. *Nat Biotechnol* 28:455–462

Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6,336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240:205–213

Diniz D, Schor N, Blay S. Stressful life events and painful recurrent colic of renal lithiasis. *J Urol* 2006;176:2483—7.

Dogan HS, Onal B, Satar N: Factors affecting complication rates of ureteroscopic lithotripsy in children: results of multi-institutional retrospective analysis by Pediatric Stone Disease Study Group of Turkish Pediatric Urology Society. *J Urol* 2011;186:1035– 1040.

Doizi S, Poindexter JR, Pearle MS, et al. Impact of potassium citrate vs citric acid on urinary stone risk in calcium phosphate stone formers. *J Urol* 2018; 200:1278–1284.

Dyer RB, Chen MY, Zagoria RJ. Intravenous urography: technique and interpretation. *Radiographics* . Jul-Aug 2001;21(4):799-821; discussion 822-4.

Ekeruo WO, Tan YH, Young MD, et al. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of 755 nephrolithiasis in obese patients. *The Journal of urology*. 2004;172(1):159-63.

Ellis H. “A history of bladder stone,” *Journal of the Royal Society of Medicine*, vol. 72, no. 4, pp. 248–251, 1979.

Emiliani E, Talso M, Cho SY, et al. Optimal settings for the noncontact Holmium: YAG stone fragmentation popcorn technique. *J Urol* 2017;198: 702e6.

Eskelinen M, Ikonen J, Lipponen P. Usefulness of history-taking, physical examination and diagnostic scoring in acute renal colic. *Eur Urol* 1998;34:467-73.

Ettinger B, Pak CY, Citron JT, et all. Potassium-magnesium Citrate Is an Effective Prophylaxis Against Recurrent Calcium Oxalate Nephrolithiasis. *J Urol*, 158 (6), 2069-73 Dec 1997.

Evans HJ., Wollin TA. The management of urinary calculi in pregnancy. *Curr Opin Urol* 2001; 11: 379-84

Fernström I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. *Scand J Urol Nephrol* 10: 257-259, 1976.

Frick KK, Bushinky DA. Molecular mechanisms of primary Hypercalciuria. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1082–95.

Fuchs GJ , Fuchs AM. Flexible Endoscopy of the Upper Urinary Tract. A New Minimally Invasive Method for Diagnosis and Treatment. Urologe A , 29 (6), 313-20 Nov 1990.

Gaur DD, Agarwal DK, Purohit KC, Darshane AS. Retroperitoneal laparoscopic pyelolithotomy. J Urol. 1994;151:927-9.

Geavlete P, Multescu R, Geavlete B. Retrograde flexible ureteroscopic approach of upper urinary tract pathology: What is the status in 2014? Int J Urol. 2014;21:1076-84.

Geraghty RM, Ishii H, Somani BK. Outcomes of flexible ureteroscopy and laser fragmentation for treatment of large renal stones with and without the use of ureteral access sheaths: Results from a university hospital with a review of literature. Scand J Urol. 2016; 50(3):216–9. 2015.

Geraghty RM, Jones P, Somani BK. Worldwide trends of urinary stone disease treatment over the last two decades: a systematic review. J Endourol 2017;31:547e56.

Goel R, Yadav R, Gupta N, Aron M. Laparoscopic Assisted Percutaneous Nephrolithotomy (PCNL) in Ectopic Kidneys: Two Different Techniques. Int Urol Nephrol , 38 (1), 75-8 2006.

Gosling JA, Dixon JS, Humpherson JR Gross anat146: 1492-1 495, 199 1 omy of the kidneys and upper urinary tract. In Gosling JA, Dixon JS, Humpherson JR (eds): Functional Anatomy of the Urinary Tract: An Integrated Text and Colour Atlas. London, Churchill Livingstone, 1983 p. 140

Grases, F, Ramis and A. Costa-Bauza: Effects of phytate and pyrophosphate on brushite and hydroxyapatite crystallization - Comparison with the action of other polyphosphates. Urol Res 28, 136-140 (2000)

Grasso M, Conlin M, Bagley D. Retrograde ureteropyeloscopy treatment of 2 cm or greater upper urinary tract and minor staghorn calculi. J Urol 1998; 160: 346-351.

Grattan-Smith JD, Jones RA. MR urography: technique and results for the evaluation of urinary obstruction in the pediatric population. Magn Reson Imaging Clin N Am 2008;16:643-60.

Gupta PK. Is the Holmium:YAG laser the best intracorporeal lithotripter for the ureter? A 3-year retrospective study. J Endourol 2007;21:305e9

Haggag YM, Morsy G, Badr MM, et al. Comparative study of laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy in the management of large renal pelvic stones. *Can Urol Assoc J.* 2013;7:E171-5.

Hecht SL, Wolf Jr JS. Techniques for holmium laser lithotripsy of intrarenal calculi. *Urology* 2013;81:442e5.

Ho CC, Hee TG, Hong GE, et al. Outcomes and Safety of Retrograde Intra-Renal Surgery for Renal Stones Less Than 2 cm in Size. *Nephrourol Mon.* 2012;4:454-7.

Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG. Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney Int* 59:270–276. (2001)

Hopper KD, Sherman JL, Luethke JM, Ghaed N. The retrorenal colon in the supine and prone patient. *Radiology* 1987;162: 443–446.

Huffman JL, Bagley DH, Lyon ES. Extending cystoscopic techniques into the ureter and renal pelvis. *JAMA*, 250 (15), 2002-5 1983 Oct 21

Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD, et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest.* 2008;118: 1657–1668.

Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 1998;273:4135–4142.

Ito H, Sakamaki K, Kawahara T, et al. Development and internal validation of a nomogram for predicting stone-free status after flexible ureteroscopy for renal stones. *BJU Int* 2015;115:446-51.

James M, Bouchard J, Ho J, et al. Canadian Society of nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:673–685.

Jian, Zhao Z, AlSmadi JK, et al. Use of the ureteral access sheath during ureteroscopy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13(2): e0193600.

Johnson GB, Portela D, Grasso M. Advanced ureteroscopy: wireless and sheathless. *J Endourol* 2006;20:552e5.

- Johri N, Cooper B, Robertson W, et al. An update and practical guide to renal stone management. *Nephron Clin Pract.* 2010;116(3):159-71.
- Jung H, Norby B, Frimodt-Moller PC, Osther PJ. Endoluminal isoproterenol irrigation decreases renal pelvic pressure during flexible ureterorenoscopy: a clinical randomized, controlled study. *Eur Urol* 2008; 54: 1404–13
- Kabalin JN. Surgical Anatomy of the retroperitoneum, Kidneys, and Ureters. *Campbell's Urology*, 8th, 2002;1: 1-70 Philadelphia, Pennsylvania.
- Kaiser ET, Bock SC. Protein inhibitors of crystal growth. *J Urol*; 141: 750-752, 1989.
- Kamel KS, Dhadli SC, Shafiee MA, et al. Recurrent uric acid stones. *QJM* 98: 57-68, 2005.
- Kane CJ, Bolton DM, Stoller ML, Current indications for open stone surgery in an endourology center. *Urology* 1995; 45:218-221.
- Kaplan AG, Lipkin ME, Scales Jr CD, Preminger GM. Use of ureteral access sheaths in ureteroscopy. *Nat Rev Urol* 2016;13: 135e40.
- Khan SR. Calcium phosphate/ calcium oxalate crystal association in urinary stones: implications for heterogeneous nucleation of calcium oxalate. *J Urol*; 157: 376-383, 1997.
- Kim HH, Jo MK, Kwak C, et al. Prevalence and epidemiologic characteristics of urolithiasis in Seoul, Korea. *Urology* 2002; 59: 517-521.
- Klein J, Netsch C, Sievert KD, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urologe A.* 2018;57(4):463-473.
- Knoll T, Zöllner A, Wendt-Nordahl G, et al. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(1):19-24.
- Kok, DJ, Papapoulos SE, L.J.M.J. Blomen and O.L.M. Bijvoet: Modulation of Calcium-Oxalate Monohydrate crystallization kinetics in vitro. *Kidney Int* 34, 346-350 (1988)
- Kuehn EW, Park KM, Somlo S et al. Kidney injury molecule-1 expression in murine polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 283:1326–1336. (2002)
- L'esperance JO, Ekeruo WO, Scales CD, et al. Effect of ureteral access sheath on stone-free rates in patients undergoing ureteroscopic management of renal calculi. *Urology.* 2005; 66(2):252–5.

Laminski NA, Meyers AM, Kruger M, et al. Hyperoxaluria in patients with recurrent calcium oxalate calculi: dietary and other risk factors. *J Urol* 68: 454-458, 1991.

L'esperance JO, Ekeruo WO, Scales Jr, Marguet CG, et all. Effect of Ureteral Access Sheath on Stone-Free Rates in Patients Undergoing Ureteroscopic Management of Renal Calculi. *Urology* , 66 (2), 252-5 Aug 2005.

Lindberg J, Zobitz MM, Poindexter JR, Pak CY. Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *J Am Coll Nutr* 9: 48-55, 1990.

Lingeman JE, "Extracorporeal shock wave lithotripsy: development, instrumentation, and current status," *Urologic Clinics of North America*, vol. 24, no. 1, pp. 185–211, 1997.

Lonsdale K. Human stones. *Science*; 159: 1199, 1968.

Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe et all. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney international*. 2004;65(4):1422-5.

Mamarsadeghi D, Heinz-Peerrl G et al. Unenhanced multidetector row CT in patients with suspected of having urinary stone disease: effects of sector width on diagnosis. *Radiology* 235:530–536, 2005

Mandel N, Mandel G. Epitaxis in renal stones. In: Wickhan JEA, Buck AC; eds. *Renal tract stone, metabolic basis and clinical practice*. New York: Churchill Livingstone; 87, 1990

Martini LA, Cuppari L, Colugnati FA, et all. High Sodium Chloride Intake Is Associated With Low Bone Density in Calcium Stone-Forming Patients. *Clin Nephrol* , 54 (2), 85-93 Aug 2000.

Matlaga BR, Assimos DG. Changing indications of open stone surgery. *Urology* 2002;59: 490-494.

Matlaga BR, Shah OD, Assimos DG. Drug-Induced Urinary Calculi. *Reviews in Urology*. 2003;5(4):227-231

McWilliam SJ, Antoine DJ, Sabbisetti V, et al. Reference intervals for urinary renal injury biomarkers KIM-1 and NGAL in healthy children. *BiomarkMed*. 2014;8: 1189–1197.

Menon M, Koul H. Clinical review 32: Calcium oxalate nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 703-707, 1992.

Menon M, Mahle CJ: Oxalate metabolism and renal calculi. *J Urol* 1982; 127: 148-151

Menon M, Resnick MI. Urinary lithiasis: Etiology, diagnosis and medical management in Campbell's Urology. Saunders, 2002: 3229 – 3305.

Michel MS, Trojan L, Rassweiler JJ. Complications in percutaneous nephrolithotomy. Eur Urol 51: 899-906, 2007.

Millan F, Gracia S, Sanchez-Martín FM, et al. A new approach to urinary stone analysis according to the combination of the components: experience with 7949 cases. Actas Urol Esp. 2011;35: 138-143

Miller NL, Evan AP, Lingeman JE. Pathogenesis of renal calculi. Urol Clin N Am; 34: 295-313, 2007.

Milliner DS. Cystinuria. Endocrinol Metab Clin North 768 Am 1990;19:889–907

Molimard B, Al-Qahtani S, Lakmichi A, et al. Flexible ureterorenoscopy with holmium laser in horseshoe kidneys. Urology 2010;76:1334-1337.

Mollerup CL, Vestergaard P, Frøkjaer VG, et all. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. BMJ. 2002;325(7368):807.

Nakada SY, Pearle MS. Ureteropyeloscopi. Conlin MJ; Advanced Endourology. Humana Pres Inc, 2006; 105-108.

Narter F., Sarıca K. Üriner Sistem Taş Hastalığının Biyomoleküler Mekanizması. Endoüroloji Bülteni 2013;6:135-142.

Netter FH. Böbrekler, üreterler ve mesane. The Netter collection of medical illustrations. Güneş tıp kitapçıları, 2008.

Nordin BE, Robertson WG. Calcium phosphate and oxalate ion products in normal and stone forming urines. BMJ. 1966;1(5485):450-3.

Nouralizadeh A, Simforoosh N, Soltani MH, et al. Laparoscopic transperitoneal pyelolithotomy for management of staghorn renal calculi. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2012;22:61-5.

Nouvenne A, Meschi T, Prati B, et al. Effects of a low-salt diet on idiopathic hypercalciuria in calcium-oxalate stone formers: a 3-mo randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2010;91:565-70.

Novak TE, Lakshmanan Y, Trock BJ, et al. Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: an epidemiologic investigation. *Urology*. 2009; 74(1):104-7.

Oğuz U, Balci M, Atis G, et al. Retrograde intrarenal surgery in patients with isolated anomaly of kidney rotation. *Urolithiasis* 2014;42:141-147.

Opas MA, Elomaa I, Porkka L, O Alfthan. Unprocessed Bran and Intermittent Thiazide Therapy in Prevention of Recurrent Urinary Calcium Stones. *Scand J Urol Nephrol* , 21 (4), 311-4 1987.

Ozkeceli R, Satar N. Uriner sistem taş hastalığı in: Anafarta K, Arıkan N, Beduk Y. *Temel Uroloji*, Ankara: Güneş Kitabevi 3. Baskı. 2007: 621 – 645.

Ozyuvali E, Resorlu B, Oguz U, et all. Is Routine Ureteral Stenting Really Necessary After Retrograde Intrarenal Surgery? *Arch Ital Urol Androl* . 2015 Mar 31;87(1):72-5.

Önal B, Tunç B, Ataus S, et al. 2 cm'den büyük taşlarda oral kemoliz. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*. 2005;36;65-68.

Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, et all. Management of Cystine Nephrolithiasis With Alpha-Mercaptopropionylglycine. *J Urol* , 136 (5), 1003-8 Nov 1986.

Pak CYC, Oata M, Lawrence EC: The hypercalciurias. Causes, parathyroid function, and diagnostic criteria. *J Clin Invest* 1974; 54: 387- 400

Pardalidis NP, Papatsoris AG, Kapotis CG, Kosmaoglou EV. Treatment of impacted lower third ureteral stones with the use of the ureteral access sheath. *Urol Res*. 2006; 34(3):211–4.

Parivar F, Low RK, Stoller ML. The influence of diet on urinary stone disease. *J Urol* 1996;155:432-40.

Parks JH, Worcester EM, Coe FL, et all. Clinical Implications of Abundant Calcium Phosphate in Routinely Analyzed Kidney Stones. *Kidney Int* , 66 (2), 777-85,2004.

Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol*. 2014;192:316–324.

Pearle MS, Lotan T. Urinary lithiasis: Etiology, epidemiology and pathogenesis. *Campbell-Walsh Urology*, 2007: 1363–1392

Pennemans V, Rigo JM, Penders J, Swennen Q. Collection and storage requirements for urinary kidney injury molecule-1 (KIM-1) measurements in humans. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50:539–543.

Pennemans V, Rigo JM, Faes C, et al. Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: Are age and gender an issue? Clin Chem Lab Med. 2013;51:1795–1802.

Pietrow PK, Auge BK, Delvecchio FC, et al. Techniques to maximize flexible ureteroscope longevity. Urology. 2002;60:784-788.

Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, et al. AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. J Urol. 2005 Jun;173(6):1991-2000.

Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al. EAU/AUA Nephrolithiasis Guideline Panel. 2007 guideline for the management of ureteral calculi. J Urol. 2007;178(6):2418-2434.

Rassweiler JJ, Teber D, Frede T: Complications of laparoscopic pyeloplasty. World J Urol 2008;26:539–547.

Rehman J, Monga M, Landman J et al. Characterization of intrapelvic pressure during ureteropyeloscopy with ureteral access sheaths. Urology 2003; 61: 713–8

Resnick M, Pridgen DB, Goodman HO. Genetic predisposition to formation of calcium oxalate renal calculi. N Engl J Med. 1968;278(24):1313–8.

Resorlu B, Unsal A, Gulec H, Oztuna D. A new scoring system for predicting stone-free rate after retrograde intrarenal surgery: the "resorlu-unsal stone score". Urology 2012;80:512-8.

Reynolds T. Chemical pathology clinical investigation and management of nephrolithiasis. Journal of clinical pathology. 2005;58(2):134-40.

Rob S, Bryant T, Wilson I, Somani BK. Ultra-low-dose, lowdose, and standard-dose CT of the kidney, ureters, and bladder: is there a difference? Results from a systematic review of the literature. Clin Radiol 2017;72:11e5.

Robertson WG. Urinary tract calculi. New York: Churchill Livingstone, 1993: 249–311.

Robinson MR, Leita VA, Haleblan GE, et al. Impact of Long-Term Potassium Citrate Therapy on Urinary Profiles and Recurrent Stone Formation. J Urol , 181 (3), 1145-50 Mar 2009.

Rodman JS, Williams JJ, Jones RL. Hypercoagulability Produced by Treatment With Acetohydroxamic Acid. Clin Pharmacol Ther , 42 (3), 346-50 Sep 1987.

Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. Rev Urol 2010;12:e86-96.

Sabbiseti VS, Ito K, Wang C, et al. Novel assays for detection of urinary KIM- 1 in mouse models of kidney injury. *Toxicol Sci*. 2013; 131:13–25.

Sabbiseti VS, Waikar SS, Antoine DJ, et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:2177–2186.

Sakhaee K, Harvey JA, Padalino PK, et al. The Potential Role of Salt Abuse on the Risk for Kidney Stone Formation *J Urol*. 1993;150(2 Pt 1):310-2.

Sampaio FJB. Renal anatomy. Endourologic Considerations. *Urol Clin North Am*. 2000 Nov;27(4):585-607.

Sampaio FJB: Renal morphometric analysis. In Sampaio FJB, Uflacker R (eds): *Renal Anatomy Applied to Urology, Endourology, and Interventional Radiology*. New York, Thieme Medical Publishers, 1993, p 6547

Santa-Cruz RW, Leveillee RJ, Krongrad A. Ex Vivo Comparison of Four Lithotripters Commonly Used in the Ureter: What Does It Take to Perforate? *J Endourol*, 12 (5), 417-22 Oct 1998.

Schoenthaler M, Buchholz N, Farin E, et al. The Post-Ureteroscopic Lesion Scale (PULS): A Multicenter Video-Based Evaluation of Inter-Rater Reliability. *World J Urol* . 2014 Aug;32(4):1033-40.

Schwartz BF, Bruce J, Leslie S, et al. Rethinking the role of urinary magnesium in calcium urolithiasis. *J Endourol* 2001; 15:233.

Schwartz BF, Schenkman N, Armenakas NA, Stoller ML. Imaging characteristics of indinavir calculi. *J Urol*. 1999 Apr;161(4):1085-7.

Shah J, Whitfield HN, “Urolithiasis through the ages,” *BJU International*, vol. 89, no. 8, pp. 801–810, 2002.

Shekarriz B, Stoller ML. Cystinuria and other noncalcareous calculi. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2002;31(4):951-77.

Sinescu I, Manu R, Manu UA, et al. Late follow up of 268 Children with ESWL: Another conformation of its efficiency. *Eur Urol Suppl* 2009; 8: 234.

Skolarikos A, Gross AJ, Krebs A, et al. Outcomes of flexible ureterorenoscopy for solitary renal stones in the CROES URS global study. *J Urol* 2015;194:137–43.

Spencer JA, Tomlinson AJ, Weston MJ, Lloyd SN. Early report: comparison of breath-hold MR excretory urography, Doppler ultrasound and isotope renography in evaluation of symptomatic hydronephrosis in pregnancy. *Clin Radiol* 2000;55:446-53.

Sun X, Shen L, Cong X, et al. Infrared spectroscopic analysis of 5, 248 urinary stones from Chinese patients presenting with the first stone episode. *Urol Res*. 2011;39:339-343.

Sutherland JW, Parks JH, Coe FL. Recurrence after a single renal stone in a community practice. *Miner Electr Metab* 1985; 11: 267–69.

Şafak M, Beduk Y, Soygor T, et al. Endouroloji ve Girişimsel Uroradyoloji. Güneş Kitabevi, 1998; 561 – 603.

Takayasu H, Aso Y. Recent development for pyeloureteroscopy: guide tube method for its introduction into the ureter. *J Urol*. 1974; 112(2):176–8.

Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-hour urine composition. *Am J Kidney Dis*. 2006 Dec;48(6):905-15.

Taylor EN, Stamfer MJ, Curhan GC. Obesity, weightgain, and the risk of kidney Stones. *JAMA* 2005; 293: 455 – 462.

Tefekli A, Esen T, Ziyilan O, et al. Metabolic risk factors in pediatric and adult calcium oxalate urinary stone formers: is there any difference? *Urol Int* 2003; 70: 273-277

Teichman JM, Vassar GJ, Bishoff JT, Bellman GC. Holmium:YAG Lithotripsy Yields Smaller Fragments Than Lithoclast, Pulsed Dye Laser or Electrohydraulic Lithotripsy. *J Urol*, 159 (1), 17-23,1998.

Thomsen HS. Pyelorenal backflow. Clinical and experimental investigations. Radiologic, nuclear, medical and pathoanatomic studies. *Dan Med Bull* 1984; 31: 438–57

Traxer O, Thomas A. Prospective evaluation and classification of ureteral wall injuries resulting from insertion of a ureteral access sheath during retrograde intrarenal surgery. *J Urol* 2013;189:580- 4.

Traxer O, Wendt-Nordahl G, Sodha H, et al. Differences in renal stone treatment and outcomes for patients treated either with or without the support of a ureteral access sheath: The Clinical Research Office of the Endourological Society Ureteroscopy Global Study. *World J Urol* 2015;33:2137-44.

Turk C, Knoll T, Petrik A, et al. Antiplatelet ilaç alan hastalarda ekstrakorporeal şok dalgası ile litotripsi. *J Clin Anal Med* 2013;4(6):518–21.

Unal Y, Kindap T, Karaca M. Redefining the climate zones of Turkey using cluster analysis. *Int J Climatol*. 2003;23:1045-1055.

Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. The First Kidney Stone. *Ann Intern Med* , 111 (12), 1006-9 1989 Dec 15.

Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F517-529.

van de Vrie M, Deegens JK, van der Vlag J, Hilbrands LB. Effect of long-term storage of urine samples on measurement of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). *Am J Kidney Dis*. 2014;63:573–576.

Verit A, Aksoy S, Kafali H, et al. “Urologic techniques of Serefeddin Sabuncuoglu in the 15th century Ottoman period,” *Urology*, vol. 62, no. 4, pp. 776–778, 2003.

Viswanathan P, Rimer JD, Kolbach AM, et al Calcium oxalate monohydrate aggregation induced by aggregation of desialylated Tamm–Horsfall protein. *Urol Res* 39(4):269–282(2011)

Vriskas T., Hattery R., King B. Role of ultrasound in medical management of patients with renal stone disease. *Urol Radiol* 1992; 14:131.

Wang HH, Huang L, Routh JC, et al. Use of the ureteral access sheath during ureteroscopy in children. *J Urol*. 2011; 186(4 Suppl):1728–33.

Wollaston WH. On cystic oxide, a new species of urinary calculus. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*. 1810;100:223-30.

Worcester EM. Stones due to bowel disease. *Kidney Stones: Medical and Surgical Management*. Lippincott-Raven, 1996.

Wu NZ, Auge BK, Preminger GM. Simplified ureteral stent placement with the assistance of a ureteral access sheath. *J Urol* 2001;166:206–8

Yasui T, Iguchi M, Suzuki S, Kohri K. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005. *Urology*. 2008 Feb;71(2):209-13.

Zeng G, Wang D , Zhang T , Wan SP. Modified Access Sheath for Continuous Flow Ureteroscopic Lithotripsy: A Preliminary Report of a Novel Concept and Technique. J Endourol , 30 (9), 992-6 Sep 2016.

Zwiers AJ, de Wildt SN, de Rijke YB, et al. Reference intervals for renal injury biomarkers neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 1572C.ClinChemLabMed. 2015;53: 1279–1289.

