

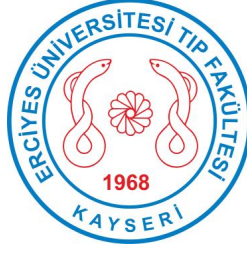
**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİMDALI**

**RENAL KOLİKLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA
eNOS(ENDOTELYAL NİTRİK OKSİT SENTAZ) GEN
POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre BÜLBÜL

KAYSERİ-2015



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİMDALI**

**RENAL KOLİKLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA
eNOS(ENDOTELYAL NİTRİK OKSİT SENTAZ) GEN
POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre BÜLBÜL

Danışman

Prof. Dr. Nurullah GÜNAY

Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından

‘TTU-2015-5634’ proje koduyla desteklenmiştir.

KAYSERİ–2015

TEŞEKKÜR

Acil Tıp konusunda bilgi ve deneyimlerini bilimsel bir sorumluluk ve özveriyle bizlere aktaran, yetişmemiz için bilgi, emek ve vakitlerini esirgemedi gerekli olanakları sağlayan; tezimin seçimi ve yürütülmesinde her zaman yanımda tez hocam Prof Dr. Nurullah GÜNAY'a;

Acil Tıp Kliniğimizi Türkiye'nin en iyi eğitim ve araştırma kliniklerinden biri haline getiren, acil tıbbın ince noktalarını bize gösteren Prof. Dr. Levent AVŞAROĞULLARI'na;

Desteklerini ve bilgilerini esirgemeyen, eğitimimizde büyük katkısı olan Prof. Dr. Polat DURUKAN'a;

Acil tıbbı, bana ilk sevdiren ve yine bu uzmanlık dalını seçmem için beni yönlendiren Prof. Dr. Yusuf YÜRÜMEZ'e;

Acil tıbbın önemli isimlerinden, tez jürim ve değerli hocam Doç. Dr. Şevki Hakan EREN'e;

Üniversitemiz Kök Hücre ve Genom Merkezinde görevli ve tez aşamasında yardımını esirgemeyen saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Elif Funda ŞENER'e;

Tezimin verilerinin analiz edilmesinde yardımını esirgemeyen değerli abim Arş. Gör. Dr. İsmail ATÇEKEN'e;

Acısıyla tatlısıyla aynı özveriyi paylaştığımız asistan arkadaşlarıma;

Rotasyonlar olarak bulunduğum sürece mesleki eğitimime katkıda bulunan hastanemiz kliniklerine ve birlikte çalışma imkanı bulduğum doktor arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum Acil Kliniği'nin tüm çalışanlarına,

Beni dünyaya getirip bu güne kadar her zaman yanımda olan biricik annem Belgin BÜLBÜL'e, benim vatana millete ve dünyaya hayırlı bir insan olmam için elinden gelen her şeyi yapan babam Abdulkadir BÜLBÜL'e ve bana her zaman destek olan kardeşim Hazim BÜLBÜL'e,

Son olarak sadece asistanlık dönemimdeki sıkıntılarımı değil, benimle tüm hayatı paylaşan, bana sonsuz sevgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Dr. Aydan YEKEDÜZ BÜLBÜL'e

Sonsuz TEŞEKKÜRLER

Dr. Emre BÜLBÜL

Nisan 2015, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. ÜRİNER SİSTEMİN GELİŞİMİ VE ANATOMİSİ	8
2.1.1. Üriner Sistemin Embriyolojik Gelişimi.....	8
2.1.2. Üriner Sistemin Anatomisi	9
2.1.2.1. Böbrekler	9
2.1.2.2. Üretra	11
2.1.2.3. Üreterler	12
2.1.2.4. Mesane	13
2.2. AKUT RENAL KOLİK VE ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI.....	14
2.2.1 Akut Renal Kolik.....	14
2.3. NİTRİK OKSİD	17
2.3.1. Nitrik Oksidin Görevleri.....	18
2.3.2. Nitrik Oksid Etki Mekanizması.....	18
2.3.3. Nitrik Oksid Sentaz (NOS) ve Görevleri.....	20
2.3.4. Endotelyal Nitrik Oksid Sentaz Geni	20
2.3.5. Nitrik Oksid ile ilişkili Hastalıklar	22
2.3.6. Endotelyal Nitrik Oksid Sentaz Fonksiyon Bozukluğu ve Endotelyal Nitrik Oksid	22
2.4. POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (PCR)	24
3. MATERYAL VE METOD	26
3.1. Acil Servis Kısmı	26

3.2. Laboratuvar Kısmı	28
3.3. İstatiksel analiz.....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR.....	45
KAYNAKLAR.....	46
TEZ ONAY SAYFASI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Hastaların cinsiyet açısından karşılaştırılması.....	33
Tablo 2: Yan ağrısına eşlik eden yakınmaların yüzdelik dağılımları	33
Tablo 3: Tam idrar tahlilinde saptlanan değerlerin tabloda gösterimi.....	34
Tablo 4: Taşların yöntemlere göre saptanma oranları	34
Tablo 5: Üriner sistem taşlarının bulundukları yerlere göre listesi,	34
Tablo 6: Taş boyutlarına göre sınıflama	35
Tablo 7: Hastaların vital bulgulara göre değerlendirilmesi.....	35
Tablo 8: Hastaların biyokimyasal parametrelerin dağılımı.....	36
Tablo 9: Hastalara verilen analjezikler	36
Tablo 10: Yatış yapılan hastaların dağılımı	37
Tablo 11: Genotiplerin çalışma ve kontrol grubunda dağılımı	37
Tablo 12: Genotiplerin yaş ortalamalarına göre dağılımı	38
Tablo 13: Genotiplerin cinsiyete göre dağılımı.....	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Metanefroz (kalıcı böbrek)'un gelişimi,.....	9
Şekil 2. a ve b: Böbrekler ve komşulukları a arkadan, b önden görünüş.....	10
Şekil 3. Çizimle böbrek anatomik yapısı	11
Şekil 4. Böbreğin ortadan kesiti (İnsan Anatomisi Atlası, K. Arıncı, 2001)	11
Şekil 5. Sağ üreterin doğal seyri (Applied Anatomy: The Construction Of The Human Body).....	13
Şekil 6. Üreterlerin son kısımları ile birlikte mesane(Sobotta anatomi atlasından)	14
Şekil 7. Günümüzde yan ağrısı belirtisinde sıklıkla uygulanan algoritma	16
Şekil 8. Bir kromozom üzerinden genlerin görünüşü.	17
Şekil 9. L-Arjininden NOS enzimi aracılığıyla NO sentezi.....	18
Şekil 10. Nitrik oksid etki mekanizması	19
Sekil 11. eNOS geninin yerleşimi	20
Sekil 12: eNOS geninin yapısal organizasyonu	21
Sekil 13. eNOS sinyal mekanizmasının hücre membranının kaveolünde gösterilmesi.	23

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut renal kolik ürolojik taş hastalığının şiddetli ağrı belirtisi ile acil servislere başvuru kliniği tablosunu ifade etmektedir. Bilinen en şiddetli ağrı formlarından birisi olup, yaşam boyu renal kolik ile karşılaşma sıklığı %1-10 olarak bildirilmektedir (1).

Güçlü vazodilatör etkili nitrik oksit (NO)'in sentezinde görevli olan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimidir. Nitrik oksit ilk olarak 1986 yılında keşfedilmiştir. Sonrasında yapılan araştırmalarda L-arjininden NO'nin oluştuğu gösterilmiştir. Bu dönüşümü sağlayan enzimin (eNOS) 7. kromozomun uzun kolunda bulunan bir gen tarafından sentezlendiği bulunmuştur. Vasküler tonusda önemli rol oynayan NO'nin sentezini sağlayan bir enzimin çeşitli fizyopatolojik süreçlerde etkin olabileceği bugüne kadar birçok araştırmacı tarafından düşünülmüş ve irdelenmiştir. Nitrik oksit birçok organda farklı biyolojik etkilere sahip olmakla birlikte, gastrointestinal, kardiyovasküler sistem gibi düz kas içeren yapılardaki kas gevşemesi şeklinde rol alan önemli bir mediatördür. Renal kolik fizyopatolojik özelliğine bakıldığında da mevcut düz kas yapısının NO ile etkileşim içerisinde olabileceği iddia edilebilecektir. Benzer şekilde NO'yi sentezleyen enzimin renal kolik vakalarında muhtemel bir farklılık gösterebileceği tezi araştırmamızın temel unsuru olarak yer almaktadır. Bu çalışmada acil servislere sıklıkla tanı alan renal kolik hastalarındaki eNOS enzimini sentezleyen 7. kromozomdaki gen polimorfizminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

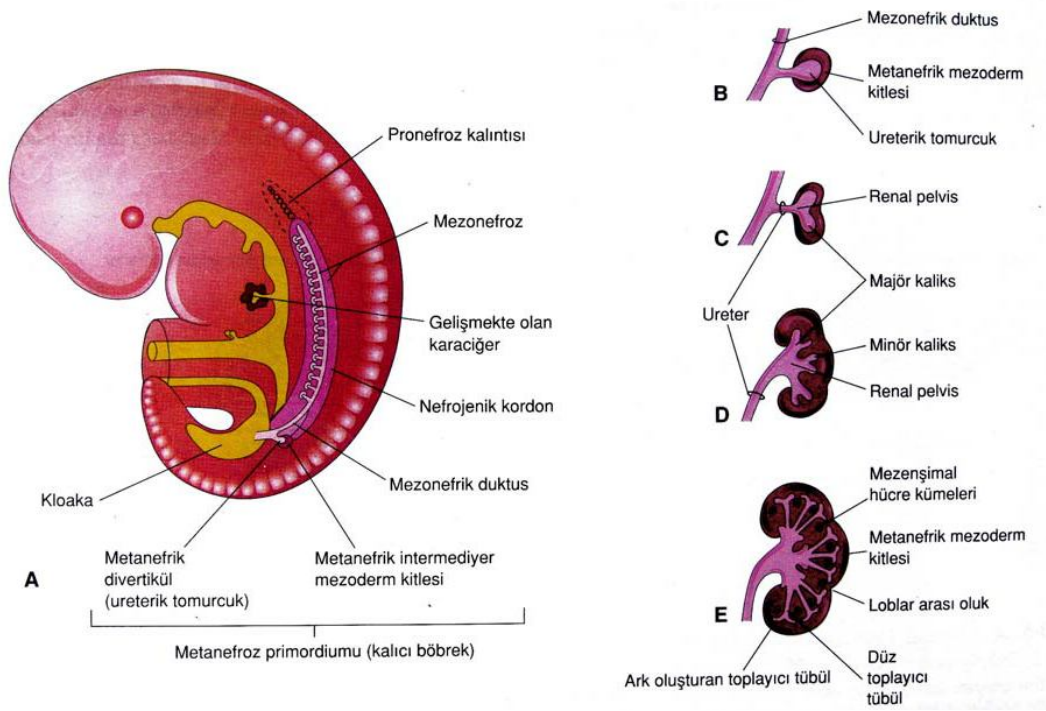
2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRİNER SİSTEMİN GELİŞİMİ VE ANATOMİSİ

2.1.1. Üriner Sistemin Embriyolojik Gelişimi

Fetal dönemde fetus üriner sistemi ile genital sistem gelişimi oldukça yakın ilişkilidir. Bu gelişimsel birliktelik bazı doğumsal anomalilerin neden her iki sistemi birden etkilediğini açıklamaktadır. Anne karnında çocuğun 2. ayın sonuna kadar olan dönemine embriyon, ondan sonra doğuma kadar olan dönemine fetüs denir. İnsan embriyosunda nefrik sistem yukarıdan aşağıya doğru üç gelişim aşamasından oluşur (2). Pronefron, rudimenter ve non-fonksiyone kısımdır ve 3. haftasının sonu ile 5.haftasının başlangıcına rastlar, sonra pronefroz yavaş yavaş geriler. İkincisi mezonefron olup iyi gelişmiş fonksiyone kısım olup erkek genital sisteminin önemli yapılarını oluşturmaktadır. Metanefron, kalıcı böbreklerin geliştiği kısımdır ve 5. haftada gelişmeye başlar (2).

Başlangıçta kalıcı böbrekler pelviste birbirine yakın pozisyonda yerleşirken, batın büyüdükçe böbrekler yukarı doğru hareket eder ve birbirlerinden uzaklaşırlar. Üçüncü ay sonunda 2. ya da 3. lomber vertebra düzeyinde, doğumda ise torakal 12 ve lomber 1. vertebra düzeyinde bulunurlar. Böbrek anomalileri %3-4 sıklıkla görülür ve genellikle sayı, rotasyon ve pozisyon anomalileri şeklindedir (2,3).



A: 5 haftalık embriyonun lateral görünümünde metanefroz primordiumu izlenmektedir. **B'den E'ye kadar,** metanefrik divertikülün (üreterik tomurcuk) gelişme safhaları görülmektedir (5.-8. haftalar arası). Üreter, renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı tübülleri gelişimi izlenmektedir (İnsan embriyolojisi, Moore-Persaud 2008).

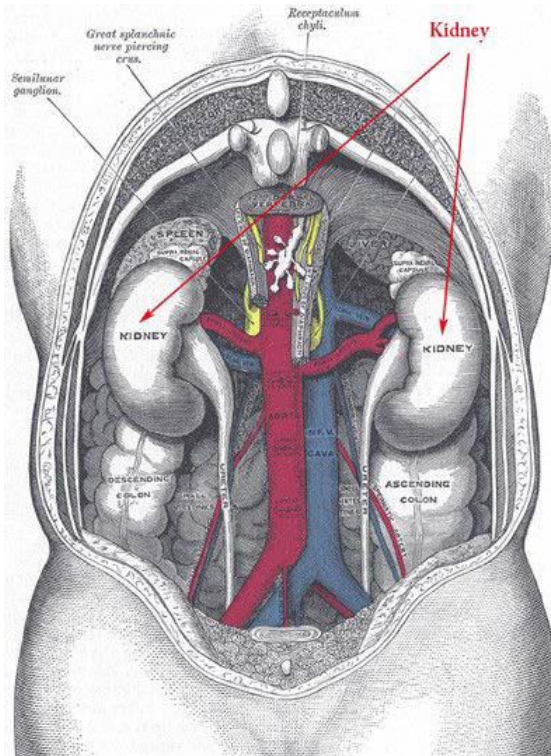
Şekil 1. Metanefroz (kalıcı böbrek)'un gelişimi,

2.1.2. Üriner Sistemin Anatomisi

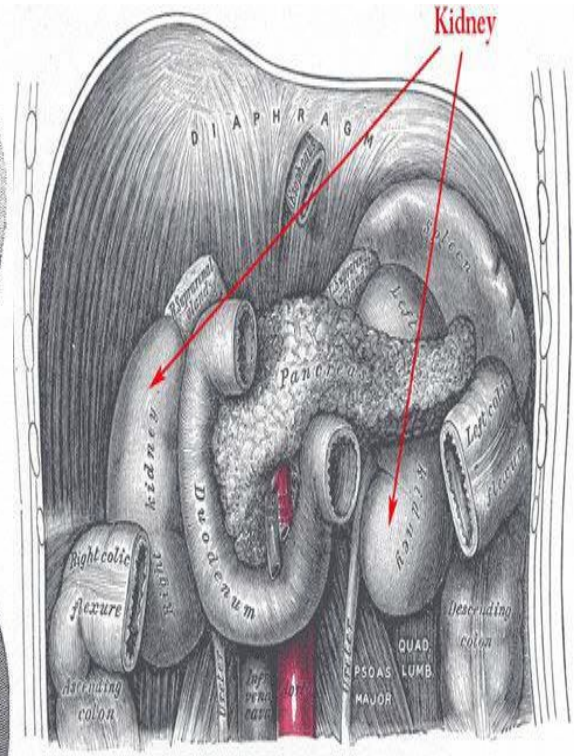
2.1.2.1. Böbrekler

Böbrekler, boşaltıcı, düzenleyici ve salgılayıcı fonksiyonları olan bir çift organdır. Retroperitoneal alanda 12. torakal vertebra ile 3. lomber vertebra arasında kolumna vertebralisin her iki yanında bulunmaktadır. Fasulye şeklinde olup yaklaşık olarak 12 cm uzunluğunda, 6 cm genişliğinde ve 4 cm kalınlığındadırlar (4). Ağırlığı erişkin erkeklerde 125-170 gr, kadınlarda 115-155 gr kadar olup, erkek böbrekleri kadın böbreklerinden biraz daha büyük ve ağırdır. Böbreklerin uzun çapı 9-13 cm, dış- iç enine çapı 5-6 cm, ön- arka çapı ortalama 3-4 cm kadardır. İleri yaşlarda parankimal incelmeye bağlı olarak böbrek boyutları azalmaktadır(5). Böbrekler kırmızı kahverengi görünümündedirler. Sağ böbrek, sol böbrekten biraz daha küçüktür. Karaciğerin sağ lobundan dolayı, sağ böbrek sola göre 2-3 cm kadar aşağıda yer almaktadır. (3).

Böbreklerin facies anterior ve facies posterior olmak üzere iki yüzü, margo medialis ve margo lateralis olmak üzere iki kenarı vardır (6). Her iki böbreğin medial konkav yüzüne hilus adı verilir. Burası genişçe bir kaviteye (renal sinüs) doğru uzanım gösterir. Hilusta önden arkaya doğru renal ven, renal arterin iki dalı ve üreter yer alır. Yine lenfatik damarlar ve sempatik sinirlerde hilustan giriş yaparlar (6).



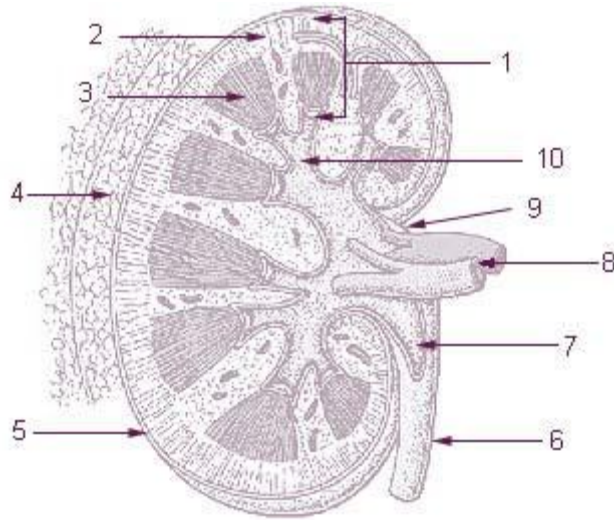
Şekil 2a



Şekil 2b

Şekil 2. a ve b: Böbrekler ve komşulukları a arkadan, b önden görünüş (The Human Protein Atlas)

Böbrekler şu tabakalar tarafından örtülmektedir: Fibröz kapsül böbreğin dış yüzü ile sıkıca komşuluk gösterir. Perirenal yağ tabakası fibröz kapsülü örter. Bağ dokusundan oluşan renal faysa ve perirenal yağ dokusu dışında yer alarak böbreği ve suprarenal bezi glandı örter, yanda fasya transversalis ile devamlılık gösterir. Yukarıda, diyaframın alt yüzü boyunca diyafragmatik fasya ile devam eder. Böylece suprarenal bezin primer yapışma yeri diyafragmadır (3). Pararenal yağ dokusu renal fasya dışında yer almaktadır. Retroperitoneal yağlı dokunun bir parçası olarak değerlendirilir. Perirenal yağ, renal fasya ve pararenal yağlı doku, böbreklere destek görevi görerek, onları arka abdominal duvardaki pozisyonlarında tutarlar.

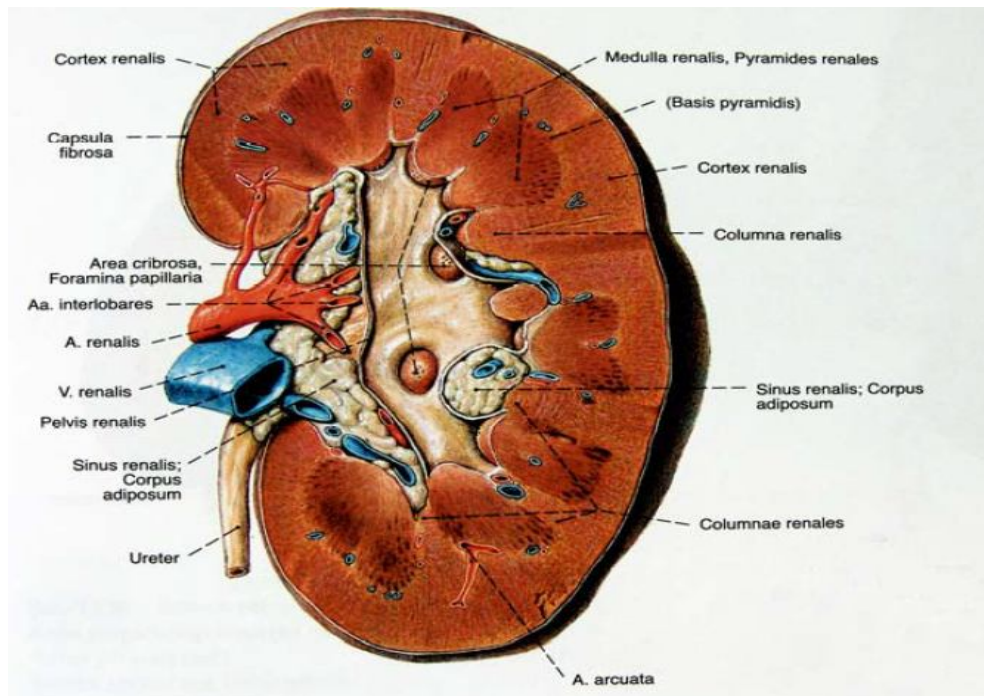


1.	Parankim
2.	Kortex
3.	Medulla
4.	Pararenal yağ
5.	Kapsül
6.	Üreter
7.	Böbrek pelvisi
8.	Renal damarlar
9.	Hilus
10.	Kaliks

Şekil 3. Çizimle böbrek anatomik yapısı

2.1.2.2. Üretra

Erkek üretrası, mesanede ki idrarı ostium ürethrae internum'dan alarak, glans penis'in ucundaki ostium ürethrae eksternum aracılığı ile dışarıya taşıyan kas yapı lı tüptür. Kısa olan kadın üretrası mesanenin ostium ürethrae internum'undan öne aşağıya doğru simfizis pubikanın önce arkasında, daha sonrada aşağısında ilerler ve vestibulum vaginae'de bulunan ostium ürethrae eksternum'da sonlanır.

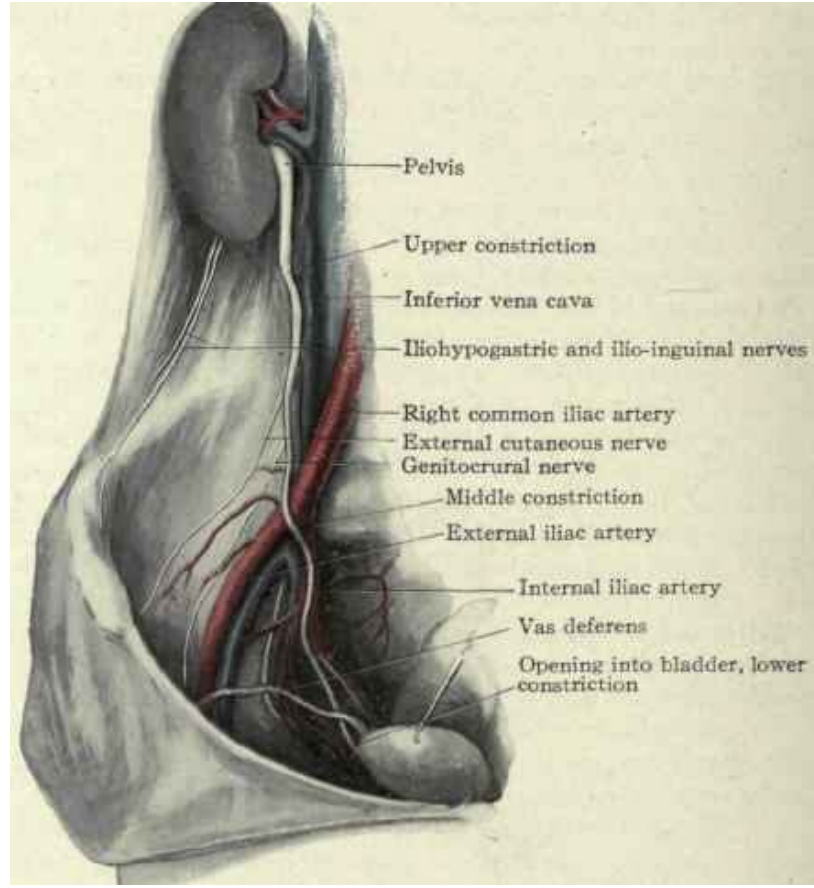


Şekil 4. Böbreğin ortadan kesiti (İnsan Anatomisi Atlası, K. Arıncı, 2001)

Renal arterler ikinci lomber vertebra seviyesinde aortadan çıkmaktadırlar. Her bir renal arter 5 segmental artere ayrılır ve bunlar böbrek hilusundan giriş yapmaktadır. Bunlardan 4'ü önde bir tanesi de renal pelvisin arkasında yer alır. Lober arterler her bir renal piramit için, segmental arterlerden dallanırlar. Renal parankime girmeden önce, her bir lobar arter 2 ya da 3 interlobar artere ayrılmaktadır. İnterlobar arterler renal piramitlerden kortekse doğru devam etmektedir. Korteks medulla bileşkesinde, arkuat arterleri vermektedir (3). Böbrek venleri renal ven, renal arterin önünde hilusta yerleşir ve inferior vena kavaya drene olmaktadır (3). Böbreğin lenfatik damarları renal arteri takip ederek lateral aortik lenf nodlarına drene olur (3). Sinirleri, renal sempatik pleksustan kaynak almaktadır ve renal damarlar boyunca dağılım gösterirler. Afferent dalları 10. , 11. , 12. torasik sinirler ile gelmektedir (3).

2.1.2.3. Üreterler

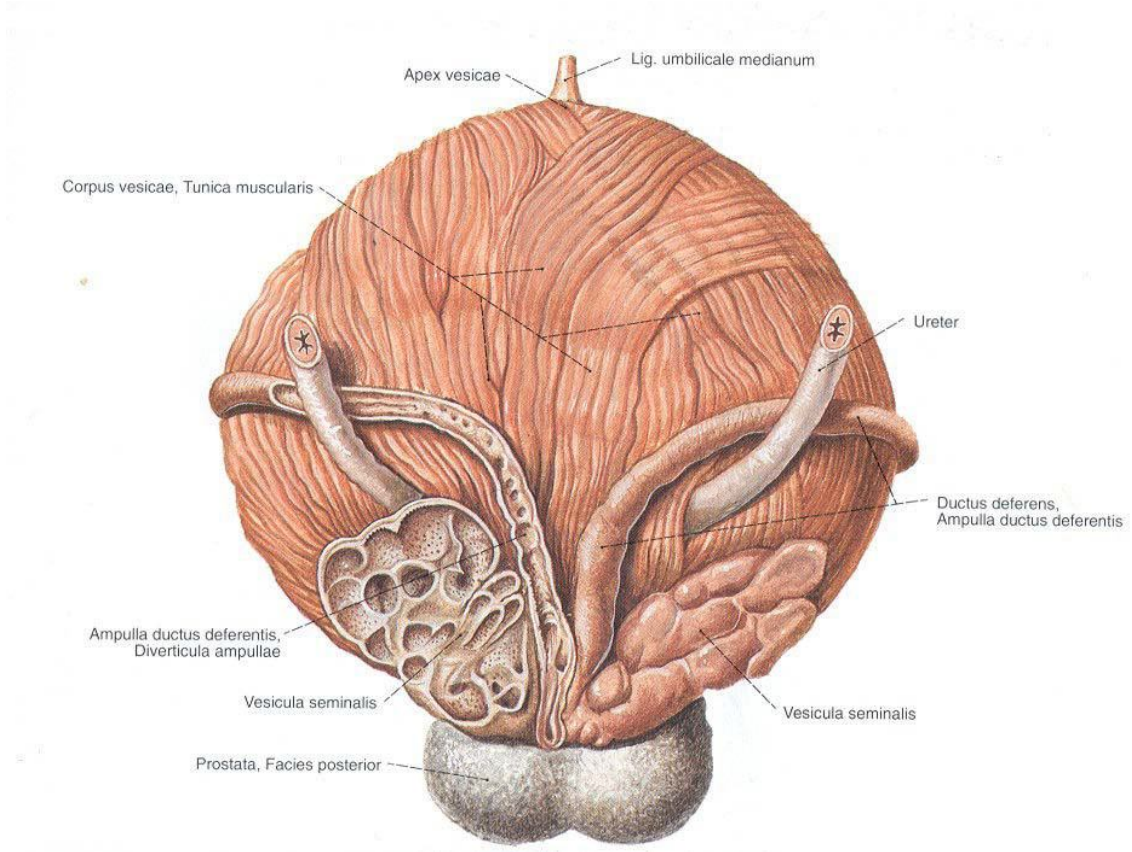
Üreterlerin uzunluğu yaklaşık olarak 25-35 cm ve genişliği 3 mm'dir (8). Böbreklerden mesanenin posterior yüzüne doğru uzanan, musküler, tüp şeklinde yapılardır. İdrar, üreterler içerisinde glomerüllerdeki filtrasyon basıncıyla ve kas tabakalarının kontraksiyonlarıyla iletilmektedir (3). Renal pelvis, toplayıcı sistemin, huni şeklindeki genişlemiş üst ucu olup, böbrek hilusu içerisine girerek majör kalikslere uzanmaktadır. Üreter darlıkları, genelde üreter taşlarının belirti verdikleri yerlerdir. Taşlar sıklıkla bu darlıklara yerleşmektedir. Üreter lümenine olan damarsal basılar subpelvik bölgede ve gonad damarlarının dışı doğru üreteri çaprazlaşmasından dolayı, üreterin abdominal bölümünün üst ve 1/3 orta kısımlarında görülmektedir (4, 6, 7).



Şekil 5. Sağ üreterin doğal seyri (Applied Anatomy: The Construction Of The Human Body).

2.1.2.4. Mesane

Güçlü kas tabakası içeren mesane 400-500' ml lik kapasiteye sahiptir. Pelvis zemininde ve prostat bezinin üzerinde yer almaktadır. Mesanenin kas tabakası belirli bir düzene bağlı olmayan her tarafa uzanan kas liflerinden (detrüsör) meydana gelmiştir (4). Erkeklerde mesanenin arka yüzünde veziküloseminalisler ve duktus deferens bulunmaktadır. Mesane üst yüzünde pelvik kolon ve distal ileum bulunmaktadır. Mesanenin boynu pubis simfizinin arkasında yerleşir ve 2-3 cm uzunluğundadır (4).



Şekil 6. Üreterlerin son kısımları ile birlikte mesane(Sobotta anatomi atlasından)

Mesane kadında üretra ile devam eder. Erkeklerde ise üretranın birinci kısmını kuşatan prostatla devam eder.

2.2. AKUT RENAL KOLİK VE ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI

2.2.1 Akut Renal Kolik

Böbrek taşı olan hastalarda hiçbir belirti olmayabileceği gibi, hafif ya da şiddetli kolik tarzında ağrı olabilir. Renal kolik, lomber bölgeden başlayarak önden kasık bölgelerine doğru yayılan ağrılara denir. Akut yan ağrısı genel ve karmaşık bir klinik sorundur. Ürolitiazis, akut üriner sistem tıkanıklığı veya akut yan ağrısının en sık nedenidir. Sadece kaliks veya renal pelviste bulunan taşın ağrısı, daha çok gerilme tarzında veya künt tipte ağrı iken, üretere taşın geçmesi halinde ağrı kolik bir tarz ile kendini gösterebilmektedir (1,9). Renal kolik, üretere geçen taşın yaptığı irritasyon ve tıkanmanın yol açtığı spazmlara bağlı, keskin bir ağrı olup böğürden başlar ve kasıklara doğru yayılabilmektedir. Ağrı tıkanıklığa bağlı genişleme ve artmış intralüminal basınca

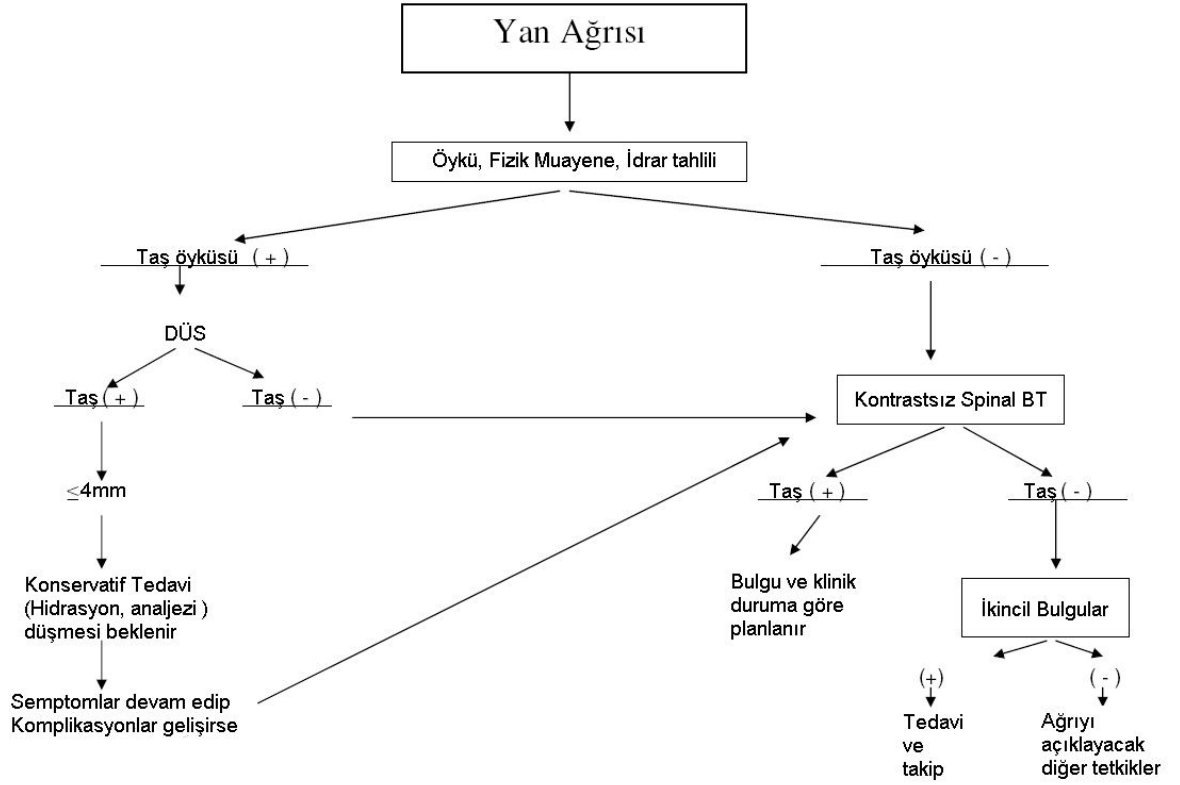
karşı koymaya çalışan üreteral düz kasların kasılması sonucunda oluşmaktadır (7). Kolik atağının sıklıkla hastanın dinlenmekte olduğu gece saatleri veya sabahın erken saatlerinde aniden ortaya çıkması öyküde dikkat çekici bir özellik olabilecektir. Renal kolikğin genel görünümü, aniden ortaya çıkan tek taraflı yan ağrısı ya da alt abdominal ağrıdır. Hasta postural değişikliklerden ve narkotik olmayan analjeziklerden pek fayda görmeyebilir. Beraberinde gastrointestinal belirtiler genelde yoktur. Ancak çöliak pleksusun sekonder uyarılmasına bağlı bulantı ve kusma, yerel irritasyona bağlı ileus, intestinal staz ya da diyare gözlenebilir. Renal kolik ağrısı, sıklıkla hafif tarzda yan ağrısı şeklinde başlar ve hastalar bunu genellikle görmezden gelirler ancak bir süre sonra ağrı atakları sıklaşır ve ciddileşebilir. Bu durumda taşın bir kısmının üreteri tıkadığı düşünülmektedir (1,7,10,11). Üriner sistem taş hastalığının klinik vermesi için, taşın en azından bir çapının iki milimetreden fazla olması gerekmektedir (12). Tam tıkanma yapmayan taşlar; devamlı olarak üreter boyunca hareket ederler ve bunlar en şiddetli kolik nedeni olan taşlardır. Taş üreterden aşağı doğru hareket ettiği sürece, ağrıda aşağıya ve içe doğru yer değiştirmektedir (1).

Tablo 1. Taş yerleşim yeri ve belirtileri.

Yerleşim yeri	Belirti
Böbrek	Yan ağrısı, hematüri
1/3 üst üreter	Renal kolik, yan ağrısı, üst abdominal ağrı
1/3 orta üreter	Renal kolik, yan ağrısı, ön abdominal ağrı, üst abdominal ağrı
1/3 alt üreter	Renal kolik, yan ağrısı, abdominal ağrı, dizüri, pollaküri

Distal üreter taşları; mesane instabilitesi, poliüri, dizüri ve penis ya da labiumlara vuran ağrı şeklinde ortaya çıkar. Mikrohematüri ile kendisini belli edebilir. Taş nedeni ile oluşan enfeksiyon; ateş, dizüri, sık idrara çıkmaya yol açabilir. Nabız ve kan basıncı, ağrı veya ajitasyon nedeni ile yükselebilir. Hasta böbrek yetmezliği ile hekime başvurabilmektedirler. Konjenital ureteropelvik bileşke tıkanıklığı, renal ya da üreteral tümörler gibi diğer ürolojik patolojilere ek olarak; kan pıhtısı, tümör, dökülmüş papilla ve dıştan bası gibi taş dışı tıkanma sebepleride üriner sistem taş hastalığına benzer bulgu verebilmektedirler. Birçok ekstraüriner sebepte renal kolikle benzer belirtiler oluşturabilmektedir. Bunların arasında; kadınlarda salpenjit, ovaryan torsiyon, ovaryan kist ve ektopik gebelik gibi jinekolojik patolojiler; erkeklerde tümör, epididimit,

prostatit gibi testiküler patolojiler sayılabilir. Bunlara ek olarak gastroenterit, apandisit, kolesistit, divertikülit, kolit, konstipasyon, herniasyon, arteriyel anevrizma sayılabilir.

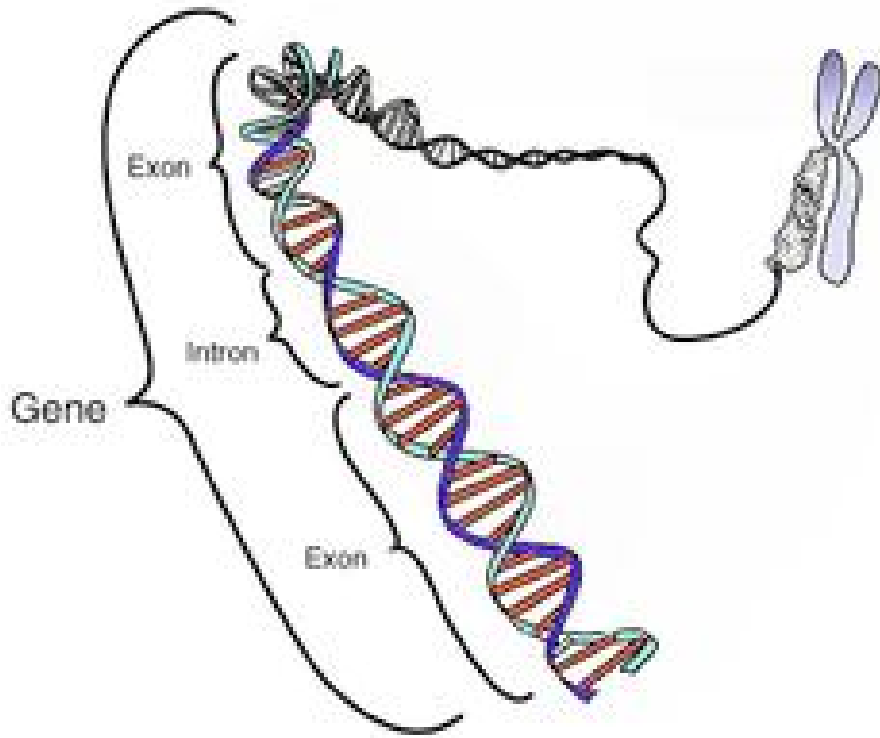


Şekil 7. Günümüzde yan ağrısı belirtisinde sıklıkla uygulanan algoritma
(Avrupa Üroloji Derneği Klavuzu 2013)

Gen hakkında kısa bilgi

Hücre insan organizmasının fonksiyonel olan en küçük birimi olup, en önemli bölümü nukleus veya çekirdek olarak isimlendirilmektedir. Nesiller boyu kalıtım malzemeleri çekirdek içerisinde taşınmıştır. Mayoz bölünmenin interfaz safhasında temel kalıtım materyali olan kromozomlar ile kalıtımın ilişkisi yıllar önce bulunmuştur (1902 yılında SUTTON tarafından). Kromozomlar genlerden oluşmuşlardır. Watson ve Crick tarafından 1953 yılında genlerin DNA (Deoksiribonükleik asit)'dan oluştuğunun saptanması genetik biliminde çığır açmıştır. Huntington koresi hastalığının 1983 yılında genetik olarak DNA haritalanması yapıldıktan sonra bu şekilde hastalıkların tanı ve tedavisinde genlerin gündeme alınması ortaya çıkmıştır. Deoksiribonükleik asit birbirine bağlanmış şeker ve fosfat gruplarından oluşmaktadır. Genin kendisi mayoz bölünme ile ya da eşeyli üreme ile nesilden nesile aktarılırken, gen ürünleri sentezi

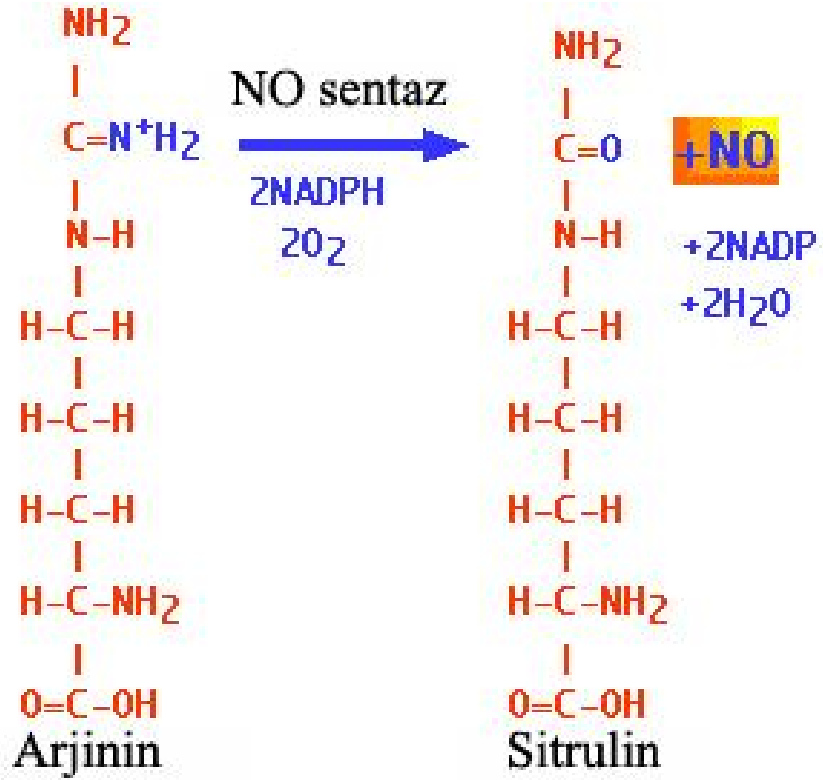
ribozomun mRNA aracılığı ile DNA'yı baz alarak proteinleri ya da enzimleri oluşturduğu günümüzde bilinmektedir. Bu kodlamaya katılmayan bölümlere intron denilirken ve insanda bu intronların %97'sini oluşturduğu, diğer ekzonların ise asıl işlev gören (kodlanan) DNA parçası olduğu gösterilmiştir. Amerikan biyokimyacısı Walter Gilbert tarafından 1978'de ekson ve intronlar tanımlanmıştır. Çalışılması planlanan eNOS enzimi 7. kromozomun uzun kolunda bulunan bir gen tarafından kodlanan proteindir.



Şekil 8. Bir kromozom üzerinden genlerin görünüşü.

2.3. NİTRİK OKSİD

Nitrik oksid (NO) 1995 yılında keşfedildikten kısa bir süre sonra endotelyal nitrik oksid sentaz geni (eNOS) klonlanarak bu enzimin substratı olan L-Arginin tanımlanmıştır (25,26,27). Endotelden üretilip salgılanan NO damar düz kasının gevşemesini sağlayan gevşetici faktördür (EDRF) (28,30,31). Lokal vasküler denge için NO esansiyel olup, kimyasal olarak stabil olmayan serbest bir radikaldir. Yarı ömrü 5-10 saniye arasında değişen NO hücre dışı alanda sadece lokal bir etkiye sahiptir. Ayrıca NO, tüm nitrovazodilatörlerin aktif komponentidir (26).



Şekil 9. L-Arjininden NOS enzimi aracılığıyla NO sentezi

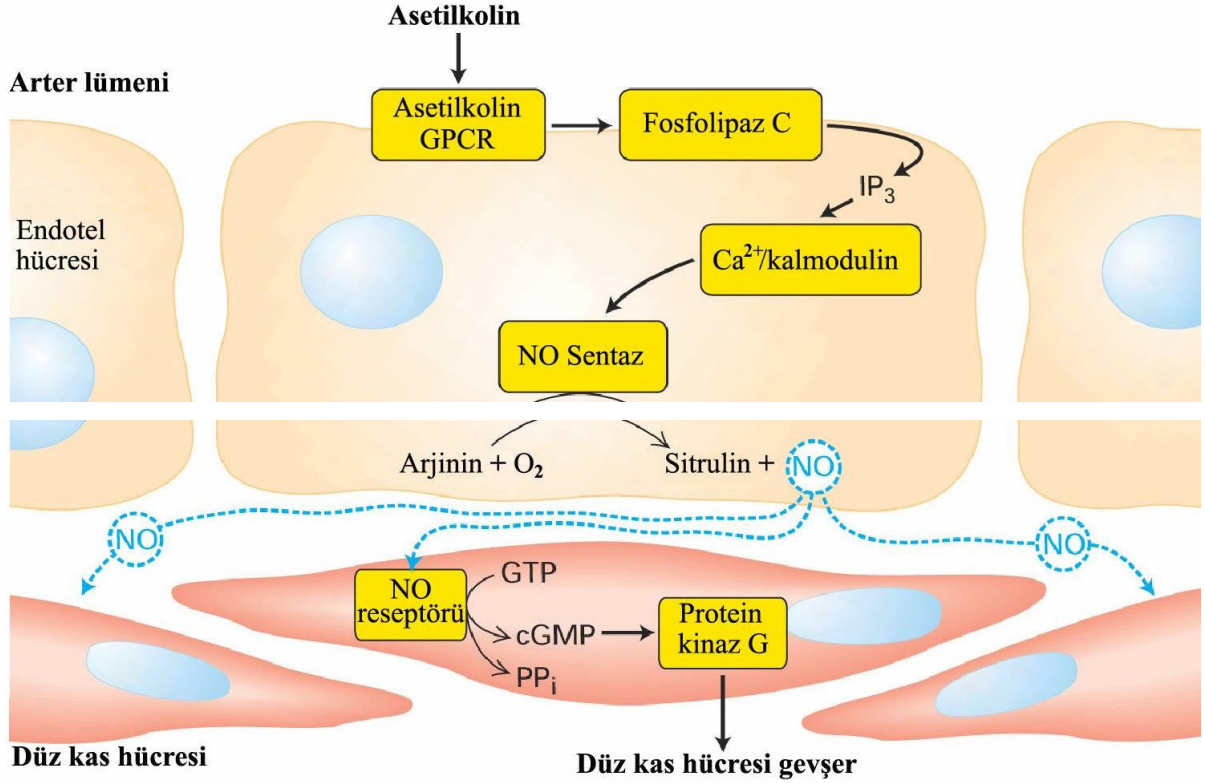
2.3.1. Nitrik Oksidin Görevleri

Nitrik oksidin başlıca görevleri arasında damar düz kas hücrelerinin gevşemesini artırmak, trombosit aktivasyonunun inhibisyonu, damar düz kas hücrelerinde büyüme ve göçün baskılanması ve damar duvarında sentezlenen endotelin' in düzenlenmesi yer almaktadır (30,31). Aynı zamanda nitirik oksid düz kas hücre proliferasyonunu önler, platelet yapışkanlığını ve endotel tabakasının lökositlerin üzerine yapışmasını azaltmaktadır. Ayrıca antiinflamatuvar, antioksidan ve antifibrotik etkileri vardır (32). Eksikliğinde vasküler endotelin artısına bağlı olarak periferik dirençte artış meydana gelmektedir (33,34,35).

2.3.2. Nitrik Oksid Etki Mekanizması

Nitrik oksid sentezinde etkili olan başlıca uyaranlar; kan akımının damar üzerinde oluşturduğu basınç, asetilkolin ve bradikininidir (34,35,36). Asetilkolin, endotel hücre yüzeyinde bulunan G proteine bağlı reseptöre bağlanır. G proteininde oluşan konformasyonel değişiklikle fosfolipaz-C aktive olur. Aktiflesen fosfolipaz-C, fosfatidil

inositol bifosfat' ı (PIP2) fosfatidil inositol 1,4,5- trifosfat (IP3) ve 1,2-diaçil gliserol' e (DAG) dönüştürür. Sitoplazmada IP3 seviyesinin artışı endoplazmik retikulumda (ER) depolanan Ca^{+2} un sitoplazmaya geçişini tetikler. Sitozolde oluşan Ca^{+2} / kalmodulin kompleksinin NOS enzimini aktive etmesi sonucu L-Arginin ve O_2 'den, sitrulin ve NO sentezlenir (34,38,39).



Şekil 10. Nitrik oksid etki mekanizması

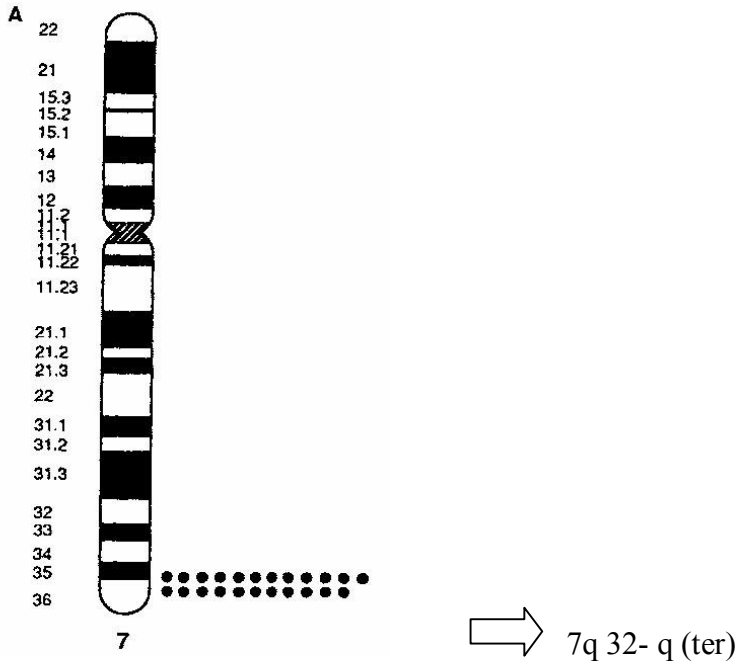
Endotel hücrelerinden salınan NO, düz kas hücrelerine difüzyon ile geçer. Kas hücresi içerisinde artan NO konsantrasyonu, döngüsel Guanozin monofosfat (cGMP) artışı tetikleyerek protein kinaz G' yi aktive eder. Hücre içi Ca^{+2} seviyesi azalır ve kas hücresi gevşer (34,39). Nitrik oksid sentazı inhibe eden çeşitli arginin türevlerinin deney hayvanlarına verildiğinde gözlenen kan basıncındaki ani yükselme, yine NO'nun fizyolojik rolünü desteklemektedir. Normal kan basıncının korunması için NO'nun tonik salınımı gerekmektedir.

2.3.3. Nitrik Oksid Sentaz (NOS) ve Görevleri

Nitrik oksid sentaz (NOS), L-Argininden NO sentezler. Bu NOS üç izoenzim ailesinden oluşmaktadır. Bunlar; nNOS: Nöronal izoformdur. Sempatik sinir sonlarında bulunur. iNOS: uyarılabilir izoformdur. Aktif makrofajlar ve miyositlerde bulunur. eNOS endotelial izoformdur. Vasküler endotel, trombositler ve endokardiyumda bulunmaktadır (40). Nitrik oksid sentazın endotelial ve nöronal izoformları Ca^{+2} /kalmodulin mekanizmasına bağımlı bir şekilde bazal NO seviyesini az miktarda yükseltir. Buna karşılık iNOS doğru fizyolojik uyaran verildiğinde yüksek seviyelerde NO üretir. Bu üretim Ca^{+2} 'dan bağımsızdır. Enziminin her üç izoformu kalpte mevcuttur. Endotelial NOS vasküler endotel tarafından hem in vivo hem de in vitro şartlarda sürekli sentez edilen tek NOS izoformudur (40).

2.3.4. Endotelial Nitrik Oksid Sentaz Geni

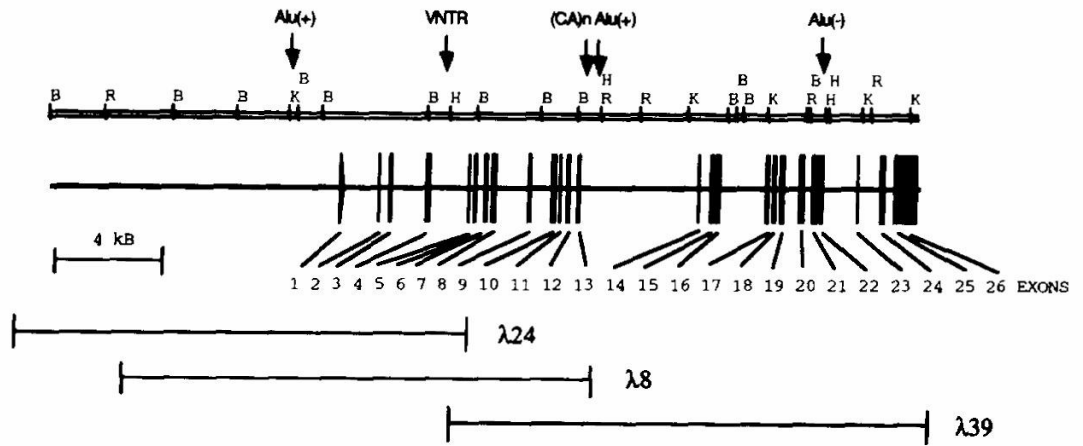
Endotelial NOS geni 7q 32-q terminal (ter) bölgesinde yer almaktadır (Sekil 6) ve 1203 amino asitten oluşan eNOS enziminin transkripsiyonundan ve sentezinden sorumludur.



Sekil 11. eNOS geninin yerleşimi

İnsan eNOS genine ait genomik klonlar kodlanmış ve genin yapısal organizasyonu belirlenmiştir. Endotelial NOS genine ait ayrıntılı bilgiler Şekil 11’ de görülmektedir. Yirmi altı ekson içeren eNOS geni 21 kilobazlık genomik DNA’dan oluşmaktadır. Kodladığı haberci RNA (mRNA) 4052 nükleotid içerir ve haploid genomda tek kopya olarak bulunur. Endotelial NOS geninin 5' flanking bölgesi TATA kutusu içermez. TATA kutusunun görevi proksimal promotör elementler tarafından üstlenilmiştir. Bu elementler endotel hücresinin yapısal genlerinde bulunan promotör elementler ile uygunluk göstermektedir. Sterol düzenleyici cis elementleri, SP1, CRE, GATA, NF-1, AP-1, AP-2 ve p53 eNOS geninin proksimal promotör elementleridir (25)

Endothelial NO Synthase



Sekil 12: eNOS geninin yapısal organizasyonu

Endotelial nitrik oksid sentaz geninde intron-ekson sınırlarında donör-akseptör kuralına uygun olarak intronların 5' ucunda GT, 3' ucunda ise AG baz çiftleri bulunmaktadır. Eksonlar, 5' ve 3' uçlarında aynı tip yapışkan uçlar taşımaları şartı ile intronik rekombinasyon yolu ile yerleştirilebilir, çıkarılabilir ve duplike olabilirler. Eksonların uzunluğu 67 ile 579 bp arasında değişiklik gösterir. 5, 15, 21 ve 25. intronlar yaklaşık 80 bp.' lik en kısa uzunluğa sahiptir.

Tablo 2. Endotelyal nitrik oksid sentaz geninde intron/ekson yerlesimleri ve uzunlukları

1	180	53	5'-UTR, asetilasyon	1	1235	II
2	112	37		2	≈300 ^a	0
3	149	50		3	≈1200 ^a	II
4	163	54		4	≈1400 ^a	0
5	92	31		5	90	II
6	142	47		6	265	0
7	140	47		7	104	II
8	175	58		8	≈500 ^a	0
9	102	34		9	≈700 ^a	0
10	195	65		10	115	0
11	74	25	{Ca ²⁺	11	203	II
12	145	48	{Kalmodulin	12	234	0
13	105	35		13	≈4300 ^a	0
14	68	23		14	391	II
15	117	39		15	96	II
16	175	58	FMN bağlanma	16	≈1700 ^a	0
17	133	44		17	125	I
18	79	27		18	130	II
19	188	62	{FAD bağlanma	19	530	I
20	173	58		20	309	0
21	211	70		21	91	I
22	88	30		22	≈1200 ^a	II
23	122	40		23	758	I
24	149	50	{NADPH bağlanma	24	337	0
25	195	65		25	89	0
26	580	53	3'-UTR bölgesi			

Endotelyal NOS geninde tip I, II ve III intronların görülme sıklığı sırası ile % 48, % 16 ve % 36' ve genini 26. eksonunun 3' ucunda poliadenilasyon sinyali (AATAAA) bulunmamaktadır (26).

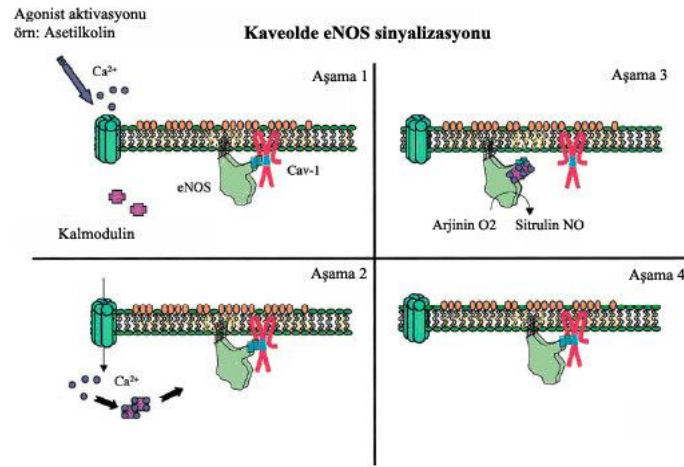
2.3.5. Nitrik Oksid ile ilişkili Hastalıklar

Endotelyal NOS genine ait Glu298Asp polimorfizmi ile T2DM (25), kalp yetmezliği (26), koroner spazm (27), ateroskleroz (28), MI (29), hipertansiyon (29) gibi birçok kalp-damar hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Nitrik oksid üretimi kalp yetmezliğine karşı koruyucu bir etkiye sahiptir. Mc Namara ve arkadaşları, eNOS aktivitesi bulunmayan Asp298 varyantının kalp yetmezliğinin oluşumunu artırdığını göstermişlerdir (26). eNOS genine ait Glu298Asp polimorfizmini homozigot mutant olarak taşıyan kişilerde ateroskleroz, koroner spazm, koroner arter hastalığı ve MI riskinin arttığı çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir (41-43).

2.3.6. Endotelyal Nitrik Oksid Sentaz Fonksiyon Bozukluğu ve Endotelyal Nitrik Oksid

Endotelyal nitrik oksid sentaz fonksiyon bozukluğu ve NO seviyesinin azalması ile ilişkili faktörler arasında lipidler, reaktif oksijen türleri (ROS), glikozillenmiş eNOS ve

eNOS Glu298Asp polimorfizmi yer almaktadır (32). Endotelial NOS plazma membranının kaveolünde lokalize olmuştur (26). Kaveolde, sinyal molekülleri arasında en iyi çalışılmış olan eNOS' dur. Kaveolin-1 (Cav-1) ile etkileşmeyen, kaveollere lokalize olmuş eNOS optimal enzimatik fonksiyona sahiptir. Ancak, Cav-1 ile interaksyona girmek eNOS fonksiyonunu inhibe eder. Kaveoller çoğu sinyal proteininin bazal aktivitesini inhibe eden, genel negatif regülatörler olarak fonksiyonlarını sürdürürler. Kaveoldeki eNOS lokalizasyonu maksimum eNOS aktivitesi için gerekli olduğu halde; Cav-1, bu aktiviteyi eNOS ile etkileşime girerek inhibe edebilir. Sekil 13'de kaveolde eNOS aktivasyon ve inhibisyon döngüsü anlatılmıştır. Cav-1 eNOS aktivitesini kuvvetli bir şekilde inhibe eder (Sekil 13, Asama 1). Asetilkolinin agonist aktivasyonu ile Ca^{+2} sitozole geçer ve kalmoduline bağlanır (Sekil 13, Asama 2). Ca^{+2} ile aktive olmuş kalmodulin eNOS'a bağlanır. Böylece Cav-1' in kuvvetli inhibisyonu hafifletilerek NO üretilir (Sekil 13, Asama 3). Cav-1 eNOS' a tekrar bağlanarak döngü tamamlanır (Sekil 13, Asama 4) (44).



Sekil 13. eNOS sinyal mekanizmasının hücre membranının kaveolünde gösterilmesi
(57)

Endotelial nitrik oksid sentazın görevi endotelial nitrik oksid (eNO) üretimini dengelemektedir. Endotelial NO endotel hücresi tarafından sentezlenen, doğal yollarla meydana gelen endojen, zincir kıran bir antioksidandır. Endotelial NOS sağlıklı endotel ile superoksit [$O_2^{\cdot -}$] ise fonksiyonel olmayan endotelle ilişkilidir (32).

2.4. POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (PCR)

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), DNA'nın bir bölgesinin iki oligonükleotid primeri kullanılarak gerçekleştirilen enzimatik sentezidir. İlk kez 1985'de uygulanmaya başlanan bu yöntem bir çeşit in vitro klonlamadır (70).

1 µg'dan daha az DNA örneğini istenilen miktarda çoğaltarak DNA analizinin saatlerle ifade edilen bir sürede yapılmasına olanak sağlar. Her PCR reaksiyonu için çoğaltılmasını istediğimiz genin iki ucuna özgü ve buradaki baz sıralarının tamamlayıcısı olan iki oligonükleotid primer (genellikle 18-20 baz uzunluğunda sentetik olarak hazırlanmış DNA yapısında parçacık) gerekir. Bu primerler sayesinde lokalize edilen gen ya da DNA parçasının tekrar tekrar replikasyonu yapılarak büyük miktarlarda elde edilmeleri mümkün olur (71).

PCR için ortamda genomik DNA (kalıp DNA), çoğaltılacak bölgeyi 5' ve 3' uçlarından çevreleyen bir çift oligonükleotid primer, deoksiribonükleotid trifosfatlar (dNTP), DNA polimerazlar ve uygun pH ve iyon (Mg^{+2}) koşullarını sağlayan tampon karışımının olması gerekir (70). Isıya dayanıklı bir DNA polimeraz (Taq polimeraz olarak adlandırılır) çalışılan DNA'daki hedef bölgenin sentezini sağlar. Taq polimeraz sıcak su kaynaklarında yaşayan bir bakteriden elde edilir (72).

Reaksiyon ortam ısısı yükseltilerek DNA'nın tek zincirli yapıya geçmesini sağlayan "denatürasyon", ısının tekrar düşürülerek primerlerin hedef DNA'ya hibridizasyonunu sağlayan "annealing" ve polimerizasyonun gerçekleştiği "extension" olmak üzere üç evrenin döngü halinde arka arkaya tekrarlanmasıyla gerçekleşir. Bu üç evrenin arka arkaya uygulanması ile bir döngü elde edilir. Her bir döngüde hedef DNA bölgesinin miktarı iki katına çıkmaktadır. PCR'da genellikle kullanılan 30 döngüdür (70).

Teorik olarak, PCR ile DNA'nın çoğalması 2^n formülüne göre olur (buradaki n döngü sayısını göstermektedir) ve yaklaşık 2-3 saat süren 30-40 döngüden sonra elde edilen DNA yaklaşık

1m uzunluğundadır. PCR'da kullanılacak kimyasal malzemeler (tampon, kalıp DNA, dNTP, primerler, DNA polimeraz) belirli oranlarda karıştırılarak reaksiyon tüpü hazırlanır ve toplam 20-100 µl hacim içinde reaksiyon gerçekleşir.

PCR ile çoğaltılan DNA segmenti bundan sonra uygun bir restriksiyon enzimi ile kesilir, oluşan DNA parçaları jel elektroforezinde ayrılır, etidium bromid ile boyanarak direkt olarak gözlenir ve ultraviyole ışık altında incelenirler (71).

PCR ile yapılan klonlama işlemi konakçı hücre ile yapılan klonlamadan daha avantajlıdır. PCR reaksiyonu hızlıdır ve konakçı ile yapılan klonlama işlemi haftalar alırken, PCR ile yapılan klonlama birkaç saat içinde tamamlanır. PCR primerleri bilgisayar program destekli aletlerde yapılabildiği gibi, ticari olarak sentezlettirilmesi de ucuz ve ekonomiktir.

PCR reaksiyonu çok hassastır ve çok küçük miktarlardaki DNA örneği, örneğin tek bir hücrenin içindeki DNA, reaksiyonda kullanılabilir. PCR çok geniş kullanım alanı olan ve modern genetikte çok yönlü kullanılabilen tekniklerden biridir (72). PCR, DNA ve RNA örneklerinin analizi için, araştırma laboratuvarlarında, klinik moleküler tanı laboratuvarlarında, adli tıp ve kriminoloji laboratuvarlarında çok hızlı bir şekilde kullanılan standart bir metot haline gelmiştir. PCR, diğer nükleik asit analiz metotlarından daha hızlı, daha az masraflı, daha duyarlı ve daha az hasta materyali gerektiren bir metottur (69).

PCR çok gelişmiş bir teknik olmasına rağmen bazı kısıtlamaları vardır. Hedef DNA'nın nükleotit dizisinin bilinmesinin gerekli olması ve nispeten kısa bir ürün elde edilmesi, bunlardan bazılarıdır. Diğer DNA kaynaklarından çok küçük miktarda bir bulaşma bile yanlış sonuçların alınmasına neden olabilir. Bu yüzden PCR reaksiyonu çok dikkatli ve kontrollü yapılmalıdır (72).

3. MATERİYAL VE METOD

Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alınmıştır. Yılda ortalama 110.000 civarında hasta başvuran acil servis Orta Anadolu'nun en önemli acil servisi konumunda olup, çoğunlukla ciddi vakaların başvurduğu 3. basamak bir merkezdir. Muayene, Dâhili Müdahale ve Travma birimlerinden oluşmaktadır. Muayene birimine başvuran hastaların önemli bir kısmını da renal kolik vakaları oluşturmaktadırlar. Renal kolik tanısı konan hastalarda Anabilim Dalı tarafından görevlendirilmiş kıdemli acil tıp asistanı çalışma için gerekli işlemleri yerine getirmiştir. Çalışmamızın yapılmasında başlıca 2 kısım bulunmaktadır. Bu kısımlar acil servis ve laboratuvar kısımları olarak adlandırılmıştır.

3.1. Acil Servis Kısım

Vaka seçimi (Renal kolik tanısı konması işlemi)

Bilinen bir sistemik hastalığı bulunan veya özgeçmişinde kronik ilaç kullanımı hikâyesi olan vakalar çalışma dışı bırakılmıştır. Travma hastaları çalışma içerisine alınmamıştır. Kronik ya da akut böbrek yetmezliği olan vakalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Alt sınır olarak 18 yaş belirlenmiştir.

Renal kolikte klasik başvuru şekli olan yanda başlayıp kasığa doğru yayılan, kramp şeklinde, aralıklı, kolik tarzında ağrısı olan hastalar ön değerlendirmeye alınmıştır. Bunun yanı sıra testis ya da vajinal bölge ağrısı gibi atipik ağrı yerleşimli renal kolik hastaları da başvurduğundan atipik şikâyetler de başvuru anında dikkate alınmıştır. Yine

enfeksiyonu taklit eden ya da enfeksiyon ile beraber taş olma ihtimali bulunduğundan dolayı idrar yolu enfeksiyonu olan vakalar da renal kolik açısından değerlendirilmeye alınmıştır. Genel fizik muayene yapılmıştır. İlgili tipik veya atipik ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu veya daha atipik bulgular olan bulantı/kusma gibi semptomları olan hastalarda fizik muayene sonrası basit idrar tetkiki ile incelemeye başlanılmıştır. Renal kolik varlığında idrarda eritrosit olması beklendiğinden (7,8) bu bulgunun olması ile ikinci aşamaya geçilmiştir. İkinci aşamada vakanın renal kolik spesifik ve diğer ön tanılar açısından değerlendirilmesi için radyoloji biriminden resmi ultrasonografi yapılması istenmiştir. Diğer ön tanılardan kasıt idrarda eritrosit oluşumuna neden olabilecek akut apandisit, aort damar hastalıkları ve sair acil patolojilerdir (9). Bu aşamada başka bir tanı tespiti halinde vaka çalışmadan çıkarılması planlanmıştır. Ultrasonografi aşamasında taşın bizzat görülmesi veya pelvikaliksiyel ektazinin bulunması ile hasta renal kolik olarak kabul edilmiş ve çalışmaya dâhil edilmiştir. Taşın yeri ya da boyutu ile ilgili bir sınıflama yapılmamıştır. Ultrasonografi ile tanısı konulamayan diğer bir ifade ile fizik muayene ve basit idrar tetkiki ile renal kolik olduğu düşünülen ve fakat ultrasonografisinde tanıyı destekleyen bulgu olmadığında ilgili öğretim üyesi ile görüşülerek bilgisayarlı tomografi çekimi yapılmıştır. Zira burada amaç sadece renal kolik tanısı konması olmayıp renal kolik taklit edebilen diğer akut ve acil vakaların tespitinin yapılabilmesi olmuştur. Tomografi çekimi sonrası üriner sistemde taş varlığı görülmüşse vaka çalışmaya dâhil edilmiştir. Diğer tanıların varlığında ise vaka çalışmaya alınmamıştır.

Yukarıdaki bilgiler ışığında çalışmaya dâhil edilen vakalara çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı onamları alındı (EK-1).

Yazılı onamları alınan vakaların yaş, cinsiyet, öz geçmiş bilgileri, aile öyküsü, kaydedildikten sonra fizik muayene bilgileri olan ateş, kan basıncı, nabız ve solunum sayıları kayıt altına alınmıştır. Laboratuvar incelemesinde serum BUN, kreatinin, AST, ALT, Na, K, bilirubin, amilaz, tanı aşamasında algoritmada yer alması halinde çalışılmıştır. Tanı kesinleştikten sonra verilen analjezik ismi ve dozu ile veriliş yolu kayıt altına alınmıştır. Çalışmaya alınan renal kolik vakaları tedavileri sonrası (ağrıları geçtikten sonra) taburcu edilmişlerdir. Üroloji konsültasyonu veya yatış gerektiren (sık başvuru, tedaviye cevap vermeyen ağrı, obstrüksiyon varlığı, ekstremitasyon, transplante böbrek, postrenal akut böbrek yetmezliği, hiperkalsemi, 6 milimetre

üzerindeki taşlar, enfeksiyon varlığı) vakalar ilgili birimlerle görüşülmüştür ve konsültanın önerisi doğrultusunda yatış verilmiştir veya polikliniğe başvurması sağlanmıştır (7,8,9).

Seçilen Vakadan Numunelerin Alınması

Çalışma grubu için vakanın tanısı kesinleştikten sonra numune gönderme işlemine geçilmiştir. Bunun için 2 mililitre (ml) tam kan örneği içerisinde antikoagülan olarak ethylenediamine-tetraacetic acid (EDTA) bulunan vakumlu steril tüplere konulmuştur. Bu örnek numune mesai saatleri içinde ise hemen, mesai saatleri dışında olması durumunda ise takip eden ilk mesai saatinde üniversitemiz Genom ve Kök Hücre Merkezi (Genkök) ilgili birimine teslim edilmiştir. Mesai dışındaki örnek saklanması işlemi + 4 °C'de buzdolabında yapılmıştır.

Kontrol grubu için ise hastanemiz kan merkezine başvuran 18 yaşın üzerinde ve çalışma grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu vakalar seçilmiştir. Benzer şekilde çalışma grubunda olduğu gibi ek patolojisi ve ilaç kullanımı olmayan, non-travmatik ve sair tüm çalışma grubu özelliklerini içeren bireylerden kontrol grubu oluşturulmuştur. Farklılığın sadece renal kolik tablosunda olan hasta olması sağlanmaya çalışılmıştır. Çalışma grubunda olduğu gibi kontrol grubunda mesai içi ve dışında numune örnekleme yapılmıştır.

3.2. Laboratuvar Kısmı

DNA izolasyon protokolü

Erciyes Üniversitesi Kök Hücre ve Genom merkezine getirilen kanlar için; ısıtıcı blok 70 °C'ye ayarlanır ve örnek sayısı x 100 µl kadar elution Buffer 70 °C'de bekletildi. Ependorf tüpe 200 µl kan eklendi. 200 µl Binding Buffer kan üzerine eklendi. 40 µl Proteinase K üzerine eklendi. Vortex yapıldı. 70 °C'de 10 dk bekletildi. Üzerine 100 µl izopropanol eklendi. Sonra kolonlu tüplere alındı. 100 µl izopropanol eklendi. 500 µl İnhibitör Removal Buffer eklendi. 8000 g'de 1 dk santrifüj edildi. 500 µl Wash Buffer eklendi. 8000 g'de 1 dk santrifüj edildi. 500 µl Wash Buffer eklendi. 8000 g'de 1 dakika santrifüj edildi. Toplama tüpü değiştirilir ve max devirde 30 sn santrifüj edildi. Örnekler isim yazılı ependorf tüplere alındı. 100 µl elution Buffer eklendi. 3dk oda

sıcaklığında bekletildi. 8000 g de 1 dk santrifüj edildi. Kolon atıldı. Kolondan elution buffer ile ependorf tüpe indirilen DNA'nın ölçümü yapıldı. DNA -80 °C 'ye kaldırıldı. Endotelyal NOS'un intron 4 polimorfizmi için aşağıdaki protokol uygulandı.

10xPCR tamponu	5 µl
MgCl ₂ (1,5mM)	3 µl
dNTP (2,5mM)	3 µl
Primer forward (10pm)	1 µl
Primer reverse (10pm)	1 µl
Taq DNA polimeraz (1U/ml)	0,5 µl
DNA	2 µl

NOS3 İtron 4 Polimorfizmi için PCR Protokolü

Yukarıdaki malzemeler eklenerek distile su ile toplam hacim 50 µl'ye tamamlandı. Polimeraz zincir reaksiyonu(PCR) ürünleri program hazırlanarak PCR cihazına konuldu.

94°C	5 dk	
94°C	1 dk	35 devir
56°C	1 dk	
72°C	1 dk	
2°C	7 dk	

PCR PROGRAMI

PCR ürünleri %2'lik agaroz jelde değerlendirilerek genotipler belirlendi.

Çalışılan	Enzimi	PCR	Normal (4b/4b)	Heterozigot (4b/4a)	Homozigot (4a/4a)
<i>NOS3 intron 4</i>	-		420 bç	420 bç 393 bç	393 bç

eNOS3 İtron 4 Polimorfizmi için Genotiplerin Belirlenmesi

3.3. İstatiksel analiz

Veriler SPSS IBM statistics 20 istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenleri normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile hesaplanmıştır.Ölümler arası karşılaştırmalar ANOVA varyans analizi ile yapılmıştır.Çoklu karşılaştırmalarda ise Bonferroni testi kullanılmıştır.Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatiksel olarak $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmanın etik kurul onayı 09.05.14 tarihinde alınmıştır. Sonrasında 27.11.14'de Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri biriminden kaynak sağlanması amacıyla projesi yazılarak başvurusu yapılmıştır. Proje onaylanmış ve malzeme temini bu kaynaktan sağlanmıştır. Etik Kurul tarafından çalışmanın yapılması uygun görüldükten sonra vakalardan örnek alınmasına başlanmış ve yaklaşık 6 aylık süre (Mayıs 2014 ile Ekim 2014) içerisinde çalışmanın acil servis ile ilgili bölümü tamamlanmıştır. Bu 6 aylık süre verilerin toplanma dönemi olarak adlandırılmıştır. Malzemeler alındıktan sonra çalışmanın laboratuvar kısmı da 2015 yılı mart ayında tamamlanmıştır.

Acil tıp kısmı

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Acil servisine yılda yaklaşık 110.000 bin civarı hasta başvurusu yapılmaktadır ve bu vakaların yaklaşık 50.000'i acil servis muayene biriminde kabul edilmektedir. Veri toplama döneminde Muayene birimine başvuran hasta sayısı 21.124'dür. Bu vakaların 943'ü yan ağrısı, 1157'si karın ağrısı, 369'u idrar şikâyeti (disüri, pollaküri vb.), 74'ü genital bölgede (erkeklerde testis, kadında labium majus) ağrı şikâyeti ile başvurmuşlardır. Kalan 17.781 hasta ise çalışma kapsamımızda olmayan şikâyetler ile acil servise gelmişlerdir. Renal kolik düşünülebilecek şikâyetleri olan 2543 hasta ön değerlendirmeye alınmıştır. Fizik Muayene sonrası tam idrar tetkiki istenen 2543 hastanın 673'ünde idrarda renal kolik ile uyumlu olabilecek bulgular olan makroskopik/mikroskopik hematüri tespit edilmiştir. Bu 673 hastanın ileri değerlendirmelerinde 463'ünde tespit edilen hematürinin renal

kolik ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Makroskopik ya da mikroskopik hematürisi olan 168 vakada ise nihai olarak renal kolik tanısı konmuştur. Renal kolik olmayan ve fakat hematürisi olan hastaların büyük çoğunluğunda idrar yolu enfeksiyonu olduğu değerlendirilirken, daha az oranda ise antikoagülan kullanımı, akut nefrit, renal arter/ven trombozu, trombositopenik hastalıklar (Hemolitik Üremik Sendrom gibi), romatolojik hastalıklar (Sistemik Lupus Erimatozis gibi), tümör polikistik böbrek hastalığı, mens varlığı, pelvik inflamatuvar hastalık (PİH), ektopik gebelik, testis torsiyonu, epididimoorşit, varlığı tespit edilmiştir. Bir vakada abdominal aort anevrizması, 2 hastada ise akut apandisit teşhis edilmiştir. Hematürisi olmayan 32 vakada ise renal kolik kliniğinden şüphelenilerek istenen ultrasonografi ve/veya bilgisayarlı tomografi ile tanı kesinleştirilmiştir. Benzer şekilde hematüri varlığının renal kolik ile ilişkisini ortaya koymak için de ultrasonografi ve/veya bilgisayarlı tomografi tetkiklerine başvurulmuştur. Çalışma grubuna alınan 200 hastanın hepsine direkt üriner sistem grafisi, 182'sine ultrasonografi ve 194'ünde bilgisayarlı tomografi tetkikleri yapılmıştır. Direkt üriner sistem grafisi ile 38 hastanın renal kolik tanısını destekleyecek bulgu olan taş görüntüsü elde edilmiştir. Bunun yanı sıra peptik ülser perforasyonu, akut mekanik intestinal obstrüksiyon, yabancı cisim gibi ayırıcı tanı çalışması yapılmıştır. Ultrasonografi yapılan 122 vakada taş varlığı tespit edilmiştir. Yine renal kolik'in ultrasonografik belirtisi olan pelvikaliksiyel ektazi varlığı 57 hastada görülmüştür. Taşa bağlı tek taraflı hidronefroz varlığı 24 vakada bulunmuşken, bilateral hidronefroz ise 3 hastada tespit edilmiştir. Toplamda tespit edilen 27 hastada tespit edilen hidronefroz hastaları çalışmaya dâhil edilmemiştir. Renal kolik tanısı konan, ama beraberinde pyelonefrit, renal abse, renal arter embolisi, renal enfarkt, renal kitle, papiller nekroz, sistit, perforasyon divertikülit, biliyer kolik, akut apandisit, pankreatit, ileus, inkarsere herni, mezenter iskemi, metastatik kolon kanseri, over kist rüptürü, over torsiyonu, overyan hiperstimulasyon sendromu, ektopik gebelik, tubooveryan abse, Pelvik İnflamatuvar hastalık metastatik over kanseri, epididimit, orşit testis torsiyonu, , abdominal aort anevrizması ve zona olduğu görülen 78 hasta da çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen vakaların yaşları değerlendirildiğinde, tüm vakaların 18 yaş üzerinde olduğu görülmüştür. Çalışma grubu hastalarının ortalama yaş ve standart sapması $38.22 \pm 14,5$ olarak bulunmuştur. Cinsiyet dağılımları da tablo 1’de görüldüğü üzere 57’si kadın iken, 143’ü erkek cinsiyetten olduğu belirlenmiştir. Cinsiyet karşılaştırması yapıldığında p değerinin 0,912 olduğu bulunmuştur .(tablo 1)

Tablo 1: Hastaların cinsiyet açısından karşılaştırılması

Cinsiyet	n	%	p
Kadın	57	28.5	0,912
Erkek	143	71.5	0,912

Hastaların ilk başvuru anında belirttikleri yakınmalardan en fazla olanı yan ağrısı %91 (n=182)olarak bulunurken, %60 (n=120) ile bunu kasık ağrısı takip etmiştir. Bulantı şikayeti %56 (n=112) ile üçüncü sırada görülen semptom olmuştur. Sonraki görülen yakınma % 48 (n=96) ile idrar şikayeti(disüri,pollaküri vb.) olmuştur. Çoğunluğu makroskobik hematüri olan idrar renk değişikliği şikayeti ise % 23 (n=46) vakada tespit edilmiştir (tablo 2).

Tablo 2: Yan ağrısına eşlik eden yakınmaların yüzdelik dağılımları

Şikayet	n	%
Yan ağrısı	182	91
Bulantı	104	52
Kasık ağrısı	122	61
İdrarda yanma hissi	96	48
İdrarda renk değişikliği	46	23

Hastaların tam idrar tahlilleri (TİT) incelendiğinde en sık bulgunun %81(n:162) ile hematüri olduğu gözlenmiştir. İkinci sırada ise %26 (n:52) ile lökositürinin olduğu saptanırken, proteinüri varlığı ise %20 (n:40) oranında tespit edilmiştir.(Tablo 3)

Tablo 3: Tam idrar tahlilinde saptlanan değerlerin tabloda gösterimi

Bulgu	n	%
Hematüri	162	81
Lökositüri	52	26
Proteinüri	40	20

Direkt üriner sistem grafileri değerlendirildiğinde çalışma grubunda grafide taş varlığı 38 (%19) vakada görülürken, ultrasonografi bulguları ile 122 (%61) vakada, bilgisayarlı tomografide ise 194 (%97) vakada taş yada ilgili bulgu varlığı tespit edilmiştir. (Tablo 4)

Tablo 4: Taşların yöntemlere göre saptanma oranları

Yöntem	n	%
Direkt grafi(DÜSG)	38	19
Ultrasonografi(USG)	122	61
Bilgisayarlı tomografi(BT)	194	97
DÜSG+ USG	138	69
DÜSG+ USG+BT	194	97

Toplam 194 taş

Ultrasonografi ve/veya bilgisayarlı tomografi ile taşın yeri açısından elde edilen bulgulara bakıldığında; %28 (n=28)'sinin proksimal üreterde, % 8 (n=16)'inin orta üreterde, %33(n=66)'unun distal üreterde, % 42 (n=84)'nın üreterovezikal bileşkede olduğu görülmüştür (Tablo 5).

Tablo 5: Üriner sistem taşlarının bulundukları yerlere göre listesi,

Taş lokalizasyonu	n	%
Proximal Üreter	28	14
Orta Üreter	16	8
Distal Üreter	66	33
Üreterovezikal Bileşke	84	42

Toplam 194 taş

Çalışma grubundaki 194 vakada tespit edilen taşların boyutlarına bakıldığında; 82’ünde (%41), 5 mm den küçük, 68’inde (%34) 5-10 mm arası, 28’unda (%14) 10-20 mm arası ve 16 hastada da 20 mm’den büyük taş olduğu tespit edilmiştir (tablo 6).

Tablo 6: Taş boyutlarına göre sınıflama

Taş boyutu	N	%
5 mm den küçük	82	41
5-10 mm arası	68	34
10-20 mm arası	28	14
20 mm nin üzeri	16	8

Toplam 194 taş

Renal kolik tanısı konan çalışma grubundaki tüm vakalarda sistolik basıncın alt değeri 140 mmHg olarak bulunurken üst değerin 200 mmHg olduğu bulunurken, diyastolik değerin ise 95-125 mmHg arasında olduğu görülmüştür. Kan basıncı ortalama ve standart sapma değeri sistolik için 164 ± 13 mmhg dir. Diastolik kan basıncı ortalaması $108 \pm 6,3$ mm hg bulunmuştur. Kalp tepe atımları değerlendirildiğinde ise 95 ile 120/dakika arasında olduğu, ortalama değer ise $104 \pm 12,1$ bulunmuştur. Solunum sayısında ise dakika sayısı 20’nin üzerinde olan 186 vaka (%83) tespit edilmiştir. Ortalama değer $26 \pm 3,6$ olarak hesaplanmıştır(Tablo 7). Kontrol grubu ile istatistiki olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 7: Hastaların vital bulgulara göre değerlendirilmesi

Vital	n	%	Ortalama	Standart sapma
Hipertansiyon	200	100	164	± 13
Taşikardi	200	100	104	$\pm 12,1$
Takipne	186	100	26	$\pm 3,6$

Serum BUN değerlerine bakıldığında ortalaması $14 \pm 3,8$ mg/dL, ortalama kreatinin değerleri ise $0,7 \pm 0,56$ mg/dL olarak hesaplanmıştır. Ortalama kalsiyum değerleri 8,7 mg/dL ortalama sodyum değerleri $138 \pm 3,4$ mmol /L, ortalama potasyum değerleri $4,3 \pm 0,7$ mmol/L, ortalama AST(Aspartat transaminaz) değeri $14,4 \pm 2,3$ U/L, ortalama

ALT (Alanin Aminotransferaz)değeri $8.1 \pm 1,2$ U/L ortalama total bilirubin değerleri $0.25 \pm 0,2$ mg/dL, ortalama amilaz değerleri $37 \pm 4,6$ U/L olarak saptanmıştır. (Tablo 8)

Tablo 8: Hastaların biyokimyasal parametrelerin dağılımı

Parametre	Ortalama	Standart sapma	Referans Aralığı
BUN	14 mg/dL	$\pm 3,8$	8-23
Kreatinin	0.7 mg/dL	$\pm 0,56$	0.5-0,9
Kalsiyum	9.2 mg/dL	$\pm 0,33$	8.8-10,2
Sodyum	138mmol /L	$\pm 3,4$	136-145
Potasyum	4.3 mmol/L	$\pm 0,7$	3.5-5.5.1
AST	14.4 U/L	± 2.3	0-32
ALT	8.1U/L	$\pm 1,2$	0.33
Total bilirubin	0.25 mg/dL	$\pm 0,2$	0-0,9
Amilaz	37 U/L	$\pm 4,6$	28-100

Çalışma grubunda bulunan renal kolik vakalarında analjezik olarak tüm hastalara intravenöz yoldan 25 mg deksketoprofen yapılmıştır. Bu tedaviye yanıt vermeyen 156 vakada ikinci seçenek ilaç olarak 1 mikrogram/kg intravenöz fentanil yavaş olarak puşe edilmiştir. Üçüncü seçenek olarak (42 hasta) intravenöz yoldan petidin diğer adıyla meperidin 1 mg/kg dozunda yapılmıştır. Yatırılan vakalardan ağrısı geçmeyen tek vaka bilateral renal pelvisden penise kadar çok sayıda küçük taşları olan erkek vaka olarak bulunmuştur. (Tablo 9)

Tablo 9: Hastalara verilen analjezikler

İlaç	N	%
Deksketoprofen	200	%100
Fentanil	156	%78
Petidin	42	%21

Yatış yapılan diğer hastalar ise 10 mm'nin üzerinde taşı olan 44, unilateral ileri pelvikaliksiyel ektazisi olan 21, bilateral orta-ileri pelvikaliksiyel ektazisi olan 3, olmak üzere toplamda 71 vaka üroloji kliniğine yatırılmıştır. Diğer yatırılan hastalarda ağrı geçtiği halde başka bir nedenle (taş boyutunun spontan olarak düşmesinin çok zor

olması, orta veya ileri pelvikokaliksiyel ektazisi olması) üroloji servisine yatış kararı ilgili bölüm tarafından verilmiştir. (Tablo 10)

Tablo 10: Yatış yapılan hastaların dağılımı

Parametre	N	%
10 mm üzeri taş boyutu	44	22
Unilateral ileri PKE	21	10,5
Bilateral PKE	3	1,5
Ağrısı geçmeyen	1	0,5

Genom ve Kök Hücre Merkezi Kısım

İntron 4 polimorfizmine ait 3 farklı 4a/4a, 4b/4a, 4b/4b olmak üzere 3 farklı genotip bulunmuştur. 4a/4a genotipinde 10 kişi, 4b/4a 115 kişi ve 4b/4b 275 kişi mevcuttu. Bunların 4a/4a genotipinde olanların 6 sı hasta, 4 ü kontrol grubuna dahildi. 4b/4a genotipine sahip 115 vakanın 54 ü hasta, 61 i kontrol grubunda bulunmaktaydı. 4b/4b genotipine sahip 275 kişinin 140'ı hasta 135 ise kontrol grubunda mevcut idi. p değeri >0,05'ten büyük olup sayı açısından çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptlanmadı.

Tablo 11: Genotiplerin çalışma ve kontrol grubunda dağılımı

Genotip	Çalışma (n)	Çalışma %	Kontrol (n)	Kontrol (%)
4a/4a	6	3	4	2
4b/4a	54	27	61	30,5
4b/4b	140	70	135	67,5

Genotiplerin yaşlara göre dağılımı incelendiğinde 4a/4a genotipine sahip olanların yaş ortalaması $45,1 \pm 11,6$ 4b/4a genotipine sahip olanların yaş ortalaması $38,2 \pm 14,3$ ve 4b/4b genotipine sahip olanların yaş ortalaması $37 \pm 4,6$ olarak bulunmuştur. Bu veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde

p değeri 0,311 olarak saptanmıştır. Yaş ve eNOS intron 4 genotipleri arası değerlendirmede kontrol grubu ile karşılaştırıldığında p değeri >0,05 olduğundan anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 12: Genotiplerin yaş ortalamalarına göre dağılımı

Genotip	Ortalama yaş	Standart sapma
4a/4a	45,1	$\pm 11,6$
4b/4a	38,2	$\pm 14,3$
4b/4b	37	$\pm 14,6$

Genotiplerin cinsiyetlere göre dağılımı incelendiğinde 4a/4a genotipine sahip olanların 1 kadın 5 erkek, 4b/4a genotipine sahip 14 kadın 40 erkek ve 4b/4b genotipine sahip 42 kadın 98 erkek bulunmuştur. Bu veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde p değeri 0,726 olarak saptanmıştır. Cinsiyet ve eNOS intron 4 genotipleri arası değerlendirmede kontrol grubu ile karşılaştırıldığında p değeri $>0,05$ olduğundan anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 13: Genotiplerin cinsiyete göre dağılımı

Genotip	Kadın	Erkek
4a/4a	1	5
4b/4a	14	40
4b/4b	42	98

5. TARTIŞMA

Renal kolik, klasik olarak genellikle yandan başlayıp kasığa doğru yayılan kramp şeklinde ani başlangıçlı bir ağrıdır. Akut yan ağrısı yaygın ve karışık bir klinik problem olabilmektedir. Bu da hasta konforu, tıbbi yönetim/tedavi, kullanılan görüntüleme yöntemleri, kullanılan ilaçlar, hızlı ve erken tanı, tedavi giderleri, iş gücü kaybı, hayati tehdit edebilen hastalıklarla karışabilmesinden (aort diseksiyonu, aort anevrizması rüptürü) dolayı önem arz etmektedir. Acil servise sık başvuru nedenleri arasında da yer almaktadır (7, 8). Görülme sıklığı yaklaşık % 12-15 arasında değişmekte olup ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada % 15 olarak rapor edilmiştir (12,13). Üriner sistemde taş varlığının sıcak iklimi olan bazı ülkelerde, özellikle Asya kökenlilerde, beyazlarda sık görüldüğü iddia edilmektedir. Buna mukabil siyahi ırkta az iken, Eskimolarda hiç görülmediği beyan edilmektedir. Benzer şekilde beslenme alışkanlığı ağırlıklı olarak protein, karbondihrat ya da oksalattan zengin olanlarda ve primer hiperoksalüri, sistinüri, ksantinüri gibi kalıtsal hastalığı olanlarda da görülme sıklığı artabilmektedir (15). Bu farklı ve multifaktöryel etyolojinin varlığı araştırmamızda önemli bir etken olmuştur. Benzer şekilde cinsiyet açısından bakıldığında erkeklerde kadınlara göre 3 kat fazla karşımıza çıkan renal kolik (6) ki çalışmamızda da benzer veri elde edilmiştir, yüksek serum testosteron seviyesine bağlı karaciğerde oluşan endojen okzalat üretimi, fizyopatolojide suçlanmaktadır (16, 88, 90). Tablo 1’de görüldüğü üzere araştırmamızdaki cinsiyet dağılımı genel literatür ile uyum göstermektedir.

Acil servise başvuran renal kolik olguların yan ağrısı ile birlikte başka şikâyetleri de olduğu bilinmektedir. Yapılan bir araştırmada 235 renal kolikli bir hasta grubunda; hastaların 195'inde (% 83) yan ağrısı, 44'ünde (% 19) karın ağrısı, 20'sinde (%9) bulantı /kusma olduğu bildirilmektedir. Aynı çalışmada vakaların 14'ünde (%6) ağrılı idrar yapma, 16'sında (%7) idrarda renk değişikliği olduğu söylenmiştir (88). Buna benzer başka bir çalışmada renal kolikli 146 vaka araştırılmıştır. Dokuz (%6) hastada karın ağrısı, 27'sinde (% 18) ağrılı idrar yapma ve sık idrara çıkma, 65'inin (% 45) bulantı, 24'ünün (% 16) hastanın kusma şikâyeti, 19'unda (% 13) makroskopik hematürinin olduğu belirlenmiştir (92). Bizim çalışmamızda ise hastaların ilk başvuru anında belirttikleri yakınmalardan en fazla olanı %91 ile yan ağrısı, %60 ile kasık ağrısı, %56 ile bulantı, %48 ile idrar şikâyeti (disüri, pollaküri vb.), % 23 ile makroskopik hematüri olmuştur. Başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde çoğunlukla literatür ile uyumlu sonuçlar olduğu düşünülmektedir. Kasık ağrısı çalışmamızda bahse konu iki kaynak ile uyum göstermemiştir. Çalışmamızda görülen yaklaşık %40'lık kasık ağrısı oranının diğer iki çalışmadan daha yüksek bulunmuş olması, çalışma grubumuzdaki hasta sayısının 200 olması ve diğer yapılan çalışmalara göre tanı aşamasında muhtemel yaşanabilecek sorunlardan kaynaklanmış olabilir diye düşünülmüştür. Zira, araştırmamızda tanı için 200 vakadan 194'üne tomografi çekimi yapılmıştır. Bu da acil serviste tanı koymadaki başarımızın diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha yüksek olabileceği anlamına gelmektedir.

Serinken ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada vakaların % 83'ünde mikroskobik hematüri, %19'unda piyüri bulmuşlardır (88). Başka bir çalışmada ise renal kolikli hastaların % 90'ında mikroskobik hematüri saptanmıştır (89). Benzer bir çalışmada ise mikroskobik hematüri renal kolikli olguların % 39'unda, % 26'sında ise lökositüri bulunduğu iddia edilmiştir (90). Araştırmamızda ise 200 vakadan ülkemizde yapılan çalışma ile uyumluluk gözlenmişken, Meksika'da yapılan çalışmada mikroskobik hematüri bizden daha düşük oranda saptanmıştır. Farklılığın ırk ile ilgili olabileceği gibi, şuan bilemediğimiz bir nedenden kaynaklanmış olabileceği de değerlendirilmektedir.

Renal kolikli hastalarda üriner sistemi görüntülemek için direkt üriner sistem grafisi, intravenöz pyelografi, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi gibi yöntemlerden faydalanılmaktadır. Yöntemler karşılaştırıldığında etkinlikleri, avantaj ve dezavantajları ile

ilgili bazı yargılar mevcuttur (46, 47). Yapılan bir çalışmada direk üriner sistem grafilerinin, üreter taşlarına bağlı gelişen renal koliklerin tanısında sınırlı duyarlılığı (% 45-58) ve özgüllüğü (% 60-77) olduğunu bildirmektedir (44). Ürik asit ve ilaçlara bağlı taşlar radyolüsendir olup, direkt grafide taş görülemeyebilmektedir (38). Direkt grafide diğer bir görülememe nedeni dokularla üst üste gelmeleri nedeniyle olabilmektedir. “Direkt üriner sistem grafisi taşı dışlamada yeterince duyarlı ve özgül değildir” genel kabul edilen bir yaklaşım olarak bilinmektedir (46,47). Ultrasonografi invazif olmaması, hızlı ve kolay uygulanıp, tekrarlanabilmesi taşınabilmesi ve en önemli zararlı X ışınları içermemesinden dolayı yan ağırlı hastaların ilk değerlendirilmesi aşamasında önemli bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Sensitivite ve spesiviteyi karşılaştırıldığında İVP ve USG’nin renal kolik tanısında farklılıkları bulunmadığından (3-9), kontrast madde kullanılmıyor olması USG’nin İVP üstünlüğü olarak değerlendirilmiş ve bu çalışmada İVP yer almamıştır. Genel olarak renal kolikten şüphelenilen çocuk ve gebelerde USG ana yöntem kabul edilmekle birlikte, diğer grup vakalarda farklı görüşler ileri sürülebilmektedir. Özellikle üreterlerin batin içerisinde seyretmesi ve bağırsak gazının USG ile değerlendirmeyi zorlaştırdığından dolayı, bazı yazarlar ilk kez taş tanısı konması ya da dışlanması hallerinde tomografiyi ilk tetkik olarak düşünebilmektedirler (35, 49, 50). Bu bilgiler ışığında değerlendirildiğinde yaptığımız çalışmanın tanı/ayırıcı tanı aşamasında literatür ile uyumlu bir şekilde direkt grafi, USG ve tomografi kullanılmıştır. İntravenöz pyelografi ise tercih edilmemiştir. Bunun en önemli nedeni İVP’nin acil servise uygun pratik bir tetkik olmaması ve kontrast gerektirmesinden kaynaklanmıştır diye düşünülmektedir. Üroloji/nefroloji bölümlerinde de güncel yaklaşımda acil servis pratiğine uygun olarak İVP kullanımı oldukça azalmıştır (50). Araştırmamızın acil serviste yapılıyor ve çoğu hastanın önceden tanısının bilinmiyor olmasından dolayı, çoğu vakada USG ve tomografi kaçınılmaz olarak yapılmıştır. Buradaki istem yapılmasının nedeni özellikle renal kolik tanısı koymak amaçlı olmayıp, ayırıcı tanının yapılması gayesiyle olmuştur. Nitekim, USG ve tomografi istemlerinin hemen hepsi acil tıp hekimlerinden ziyade konsültan (üroloji, genel cerrahi, kardiyovasküler cerrahi, kadın doğum gibi) hekimlerin öneri ve istekleri doğrultusunda yapılmıştır. Konsültan hekimlerin istem amacı da kendileri ile ilgili acil tanıları dışlamak olmuştur.

Acil servise başvuran üriner sistem taş hastalarında serum üre nitrojen (BUN) ve kreatinin seviyelerinin değerlendirilmesi önerilmektedir (55). Bozkurt ve arkadaşlarının 342 hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastalarının büyük çoğunluğunun (%80) başvuru esnasında serum BUN ve kreatinin değerlerini normal olarak ölçmüşlerdir (112). Benzer şekilde Freitas ve arkadaşlarının ürolitiazisli hastalarda metabolik değerleri inceledikleri çalışmada kalsiyum, serum BUN ve serum kreatinin değerleri arasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda her iki grupta baktığımız serum BUN ve kreatinin değerleri arasında farklılık görülmemiştir. Literatür ile uyumlu olarak (Tablo-8) beklediğimiz sonuçlar bulunmuştur. Çalışmada serum BUN ve kreatinin seviyelerinin araştırılması primer bir hedef olmamıştır. Sadece kronik ya da akut böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için yapılmıştır.

Acil servise ağrı ile başvuran herkeste olduğu gibi renal kolik ağrısı da hızlı, doğru ve etkin bir şekilde yönetilmelidir (3). Geçmişte renal kolik tedavisindeki ilk seçenek ajanlar morfin ve pethidin olmasına karşın, 1970'lerin sonlarından itibaren parenteral non steroid anti inflamtuar (NSAİ) ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır ve bu konuda çok farklı öneri ve yaklaşımlar günümüzde bulunmaktadır (13,14). Güncel uygulama NSAİ'nin renal kolik ağrısında ilk seçenek olarak kullanılmalarıdır (1, 7). Bu güncel uygulama ışığında hastaların yönetimi sırasında ağrı kontrolü için öncelikle (Tablo-9) NSAİ ilaçlar kullanılmıştır. Ancak, literatürde belirtildiği gibi ağrı varlığında çoğu vakada opiat grubu da tercih edilmiştir. Bu durum kliniğin uygulaması olarak ele alınabilecektir.

Endotelyal NO, eNOS enzimi tarafından L-argininden sentezlenen bir endotelyal vazodilatör ve sağlıklı bir endotel NO salgılamak, fonksiyonu bozulmuş olan endotel süperoksit gibi oksidan maddeler üretebilmektedir. Hipertansiyon/KAH gibi düz kas fizyopatolojik süreçlerinde eNOS gen mutasyonuna bağlı değişikliklerin gösterilmiştir (105). Endotel fonksiyon bozukluğuna yol açan hiperlipidemi ve hipertansiyonun neden olduğu NO-bağımlı vazodilatasyonla oluşan rahatsızlıkların derecesi kişiden kişiye değişiklik gösterebilmektedir (105). Benzer şekilde klinik açıdan bakıldığında kardiovasküler risk faktörlerini taşıyan herkes hasta değildir veya bilinen risk faktörlerini taşımayan kişiler hasta olabilir. Böylece özellikle eNOS ekspresyonunu veya fonksiyonunu etkileyen gen mutasyonları kişileri endotelyal fonksiyon bozukluğuna ve koroner hastalıklara yatkın hale getiriyor olabilir. Taşı olan her hastada

renal kolik şeklinde bir klinik ortaya çıkmayabilmekte veya ağrının görülme sıklığı üriner sistem taş hastalığı olanlar arasında değişkenlik gösterebilmektedir (105). Bu değişkenliğin özellikle üreter düz kas yapısı çerçevesinde endotel fonksiyonları ile ilişkisi olabileceği hipotezimizi içeren çalışmamızda eNOS genindeki muhtemel polimorfik yapı ile ağrı ilişkisinin de olabileceği değerlendirilmiştir. Diğer bir ifadeyle renal kolikğin patogenezinde önemli rol oynayan NO'ı sentezleyen eNOS'un farklı davranmasına bağlı daha sık ve/veya daha şiddetli klinik yansımanın olabileceği düşünülmüştür (24, 106). Vasküler endotelin ana fonksiyonlarından biri olan vasküler tonusu sağlamak için daha önce de değinildiği gibi endotel NO gibi vazodilatör medyatörler salgılayarak damarın düz kas tonusunu ve kasılabilirliğini kontrol etmektedir (24). Benzer düz kas yapısı çerçevesinde NO bağımlı süreçteki herhangi bir farklılık renal kolikte ağrının şiddet ve sıklığını etkileyebilecektir. Mevcut kanıtlar (213) düz kas esnemesinin NO bağımlı bir süreç ile olduğunu ve bu süreçteki çeşitli aksamalarının aort patolojilerine yol açabildiği literatürde değerlendirilmektedir (215). Buna bağlı olarak renal kolikte endotel disfonksiyonunun ve bununla özdeş bir durum olan mikrovasküler disfonksiyonun yansıması ihtimali araştırmaya değer bulunmuştur.

Endotelial NOS geni intron 4a/4a genotipi Sipahi ve arkadaşlarının araştırdığı 105 migren baş ağrısı vakasında atak sıklığı ve şiddeti açısından gen polimorfizmleri arasından farklılık bulunmamıştır (99). Jyotsna Murthy ve arkadaşlarının 141 yarık dudak hastası ve 142 sağlıklı bireyde yaptıkları aynı genotip araştırmasında farklılık bulunmamışlardır (100). Mehmetoğlu ve arkadaşlarının 91 esansiyel hipertansiyon hastası ve 75 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları çalışmada da eNOS geni intron 4a/4b genotipinde polimorfizm tespit edilmemiştir (101).

Renal kolik hastalarında yapılan çalışmamızda acil servise başvuran renal kolikli 200 vaka ve sağlıklı 200 bireyden oluşan araştırmamızda eNOS geni intron 4a/4b genotipleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hipotezde ileri sürdüğümüz muhtemel ilişkinin olmaması eNOS geninin tek bir intron genotipinin bakılmış olmasından kaynaklanabilir. Zira şu ana kadar yapılan hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi çalışmalarda (99, 100, 101) intron 4a/4b ile hali hazırda bir ilişki gösterilememişken, Glu 298-Asp ile ilişki gösterilmiştir. İnsanın genetik yapısı etnik ve ırksal özelliğine göre farklılık gösterebildiğinden (KAYNAK), eNOS'un bir genotipinde ilişki saptanmamış olunması, başka bir genotipik polimorfizmin olmayacağı anlamına gelmeyecektir.

Araştırmamızda bakılan vaka sayısı 400 olmakla birlikte, bu tipte bir eNOS polimorfizm araştırmasında sayının 1000'ler ile olması gerekebilecektir. Yine de literatür taramalarımızda eNOS intron 4a/4b genotipi ile bir patolojinin araştırılması bu güne kadar en fazla hasta sayısı ile yapılmış bir çalışma olduğu değerlendirilmektedir. Renal kolik ile eNOS intron 4a/4b genotipinin araştırıldığı ilk çalışma özelliği taşımaktadır. Dolayısıyla yaptığımız çalışma neticesinde renal kolik ile eNOS intron 4a/4b genotipinin ilişkisi olmadığı sonucu çıkarılmıştır. Başka intron genotipleri ile bu araştırma sürdürülebilecektir. Zira herhangi bir ilişkisinin ortaya konulması durumunda tanı/tedaviye yönelik planlama ve profilaktik ilaç kullanımı gündeme gelebilecektir.

6. SONUÇLAR

- 1) Renal kolikte AS'e başvuran hastalarda cinsiyet dağılımı genel literatür ile uyumlu olarak erkeklerde yaklaşık 3 kat fazladır
- 2) Renal koliğin AS'e en sık başvuru nedeni yan ağrısıdır
- 3) RK'li hastaların idrarında en sık görülen bulgu mikroskopik hematüridir
- 4) RK kliniği ile gelen hastaların önemli bir kısmında hayatı tehdit eden tanılar olabilmektedir
- 5) Serum biyokimyası çalışmaları tanıya katkı vermemektedir
- 6) Analjezik olarak NSAİ'lar ilk tercih olmalı ve etkisi gözlendikten sonra opioid kullanılmalıdır
- 7) RK ile eNOS intron 4a/4b genotipinin ilişkisi olmadığı saptanmıştır

KAYNAKLAR

1. Portis A, Sundaram C. Diagnosis and Initial Management of Kidney Stones. Am Fam Physican 2001;63:1329-1338.
2. Moore K, Persaud T. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. 2. baskı. İstanbul: Nobel, 2008; 248-256.
3. Snell S. Richard. Klinik Anatomi. 6. baskı. İstanbul: Nobel, 2004; 232-238.
4. Ödev K. Üriner Sistem Radyolojisi. 1. baskı. Konya: Atlas Tıp Kitabevi, 1992; 78-359.
5. Emamian S, Nielsen M, Pedersen J et al. Kidney dimension at sonography; correlation with age, sex and habitus in 665 adult volunteers. AJR 1993; 160: 83-86.
6. Moore K, Agur A. Temel Klinik Anatomi. 2.baskı. Ankara: Güneş, 2006; 180-232.
7. Tanagho E, McAninch J. Smith Genel Üroloji. 17.baskı. İstanbul: Nobel, 2009; 1-254.
8. Zelenko N, Coll D, Rosenfeld A, Smith R. Normal ureter size on unenhanced helical CT. AJR 2004;182:1039- 1041.
9. Ömerci T, Güney S, Kiremit M, Sönmez N et al. Akut ağrılı hastalarda radyolojik yaklaşım. Türk Üroloji Dergisi 2005; 31:123- 128.
10. Varanelli M, Coll D, Levine J, Rosenfield A et al. Relationship between duration of pain and secondary signs of obstruction of the urinary tract on unenhanced helical CT. AJR 2001;177:325–330.
11. Tamm E, Silverman P, Shuman W. Evaluation of the patient with flank pain and possible urethral calculus. Radiology 2003; 228: 319- 329.
12. Menon M. Üriner Sistem Taş Hastalıkları. In: Walsh PC, Retik A, Vaughan E, Wein A. et al. Campbell Üroloji. Sekizinci baskı. İstanbul: Güneş Kitabevi 2005; 3229-3268.
13. Thomas M. Clinical diagnosis of kidney stones. Nephrology 2007; 12: 1-3.

14. Federle M, Fishman E, Jeffrey B, Anne V. Pocket radiologist- abdominal. 2nd ed. Salt Lake City: Amirsys-W.B.Saunders, 2003; 305-307
15. Pietrow P, Karellas M. Medical management of common urinary calculi. American Family Physician 2006; 74: 86- 94.
16. Leschka S, Alkadhi H, Wildermuth S, Marincek B. Multi- detector computed tomography of acute abdomen. Eur Radiol 2005; 15: 2435- 2447.
17. Smith R, Levine J, Rosenfeld A. Helical CT of urinary tract stones. Radiol Clin N Am 1999; 37: 911-952.
18. Dobbins J, Novelline R, Rhea J, Rao P et al. Helical computed tomography of urinary tract stones: Accuracy and diagnostic value of stone size and density measurements. Emergency Radiology 1997; 5: 303- 308.
19. Güneri E, Akkurt M. Qualitative analysis of stone samples taken from some patients with the diseases of urinary system using x-ray powder diffraction method. G.U. Journal of Science 2005;18: 321- 327.
20. Grosjean R, Sauer B, Guerra1 R, Daudon M et al. Characterization of human renal stones with MDCT: Advantage of dual energy and limitations due to respiratory motion. AJR 2008; 190: 720– 728.
21. Hiorns M. Imaging of urinary tract lithiasis: Who, when and how?. Pediatr Radiol 2008; 38:497- 500.
22. Dyer R, Chen M, Zagoria R. Abnormal calcifications in the urinary tract. RadioGraphics 1998; 18:1405- 1424.
23. O'Malley M, Soto J, Yucel K, Hussain S. MR Urography: Evaluation of a three-dimensional fast spin-echo technique in patients with hydronephrosis. AJR 1997; 168: 387- 392.
24. Brown J. Diagnostic and treatment patterns for renal colic in US Emergency Departments. International Urology and Nephrology 2006; 38:87- 92.
25. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 299: 373-376.

26. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987; 327: 524-526.
27. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. 1988; 333: 664-666.
28. Oemar BS, Tschudi MR, Godoy N, Brovkovich V, Malinski T, Lüscher TF. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis. *Circulation*. 1998; 30: 2494-2498.
29. Wang XL, Sim AS, Badenhop RF, McCredie RM, Wilcken DE. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene. *Nat Med*. 1996; 2:41-45.
30. Cornwell TL, Arnold E, Boerth NJ, Lincoln TM. Inhibition of smooth muscle cell growth by nitric oxide and activation of cAMP-dependent protein kinase by Cgmp. *Am J Physiol*. 1994; 267: 1405-1413.
31. Graaf JC, Banga JD, Moncada S, Palmer RM, Groot PG, Sixma JJ. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. *Circulation*. 1992; 85: 2284-2290.
32. Hayden MR, Tyagi SC. Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease (atheroscleropathy) with hyperglycemia a late manifestation? The role of NOS, NO, and redox stres. *Cardiovascular Diabetology*. 2003, 2: 2.
33. Ghilardi G, Biondi ML, DeMonti M, Bernini M, Turri O, Marroso F, Guagnellini E, Scorza R. Independent Risk Factor for Moderate to Severe Internal Carotid Artery Stenosis: T786C Mutation of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene. *Clin Chem*. 2002; 48: 989- 993.
34. Alvarez R, Gonzalez P, Batalla A, Reguero JA, Cubero G, Hevia S, Cortina A, Merino E, Gonzalez I, Alvarez V, Coto E. Association between the NOS3 (2786 T/C) and the ACE (I/D) DNA Genotypes and Early Coronary Artery Disease. *J Biol Chem*. 2001; 5: 343-348.
35. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991; 43: 109-42.

36. Vidal MJ, Romero JC, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing factor inhibits rennin release. *Eur J Pharmacol.* 1998; 14: 401-402.
37. Nadaud S, Bonnardeaux A, Lathrop GM, Soubrier F. Gene structure, polymorphism and mapping of the human endothelial nitric oxide synthase gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994; 198: 1027-1033.
38. Uwabo J, Soma M, Nakayama T, Kanmatsuse K. Association of a variable number of tandem repeats in the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with essential hypertension in Japanese. *AJH.* 1998; 11: 125-128.
39. Powell JT, Higman DJ. Smoking, nitric oxide and the endothelium. *Br J Surg.* 1994; 81:785-787.
40. Khan SD, Khan T, Zeballos GA, Mathew L, Potharlanka P, Knecht M, Whelan J. Decreased activity of the L-arginine nitric oxide metabolic pathway in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1999; 99: 2113-2117.
41. Lembo G, De Luca N, Battagli C, Iovino G, Aretini A, Musicco M, Frati G, Pompeo F, Vecchione C, Trimarco B. A common variant of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) is an independent risk factor for carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2001, 32: 735-740.
42. Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M, Shimasaki Y, Sumida H, Sugiyama S, Kugiyama K, Ogawa H, Ogawa Y, Saito Y, Miyamoto Y, Nakao K. A missense Glu298Asp variant in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm in the Japanese. *Hum Genet.* 1998, 103: 65-69.
43. Hingorani AD, Liang CF, Fatibene J, Lyon A, Monteith S, Parsons A, Haydock S, Hopper RV, Stephens NG, O'Shaughnessy KM, Brown MJ. A common variant of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. *Circulation.* 1999, 100: 1515-1520.
44. Razani B, Woodman SE, Lisanti MP. Caveolae: From cell biology to animal physiology. *Pharmacol Rev.* 2002, 54: 431-467.
45. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from nucleated cells. *Nucl Acids Res.* 1988, 16: 1215.

46. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. 1988, 333:664–666.
47. Marsden PA, Heng HH, Scherer SW, Stewart RJ, Hall AV, Shi XM, Tsui LC, Shappert KT. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem*. 1993, 268; 17473-17488.
48. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991, 43:109–42.
49. Tıbbi biyoloji ve genetik ders kitabı Ankara üniversitesi yayınları no 4 Prof. Dr Fulya TEKŞEN
50. Dr. Kenan Ateş - University College London / Moleküler ve hücre biyolojisi
51. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Boerkoel III CF. Thomson and Thomson Tıbbi Genetik. Güneş Kitabevi 2005 (6. baskı) 87-93, 46, 33-35.
52. Taylor GR. Polymerase Chain reaction: Basic Principles and Automation. In: Mc Pherson MJ, Quirke P, Taylor GR, eds. PCR: A practical approach. Oxford University Press 1991; Chapter 1:1-14.
53. Başaran N. Tıbbi Genetik Ders Kitabı. Güneş&Nobel Tıp Kitapevi. 1999 (7. baskı) 300, 292-296.
54. Klug WS, Cummings MR. Genetik Kavramlar. Palme Yayıncılık 2003 (6. baskıdan çeviri) 515-517, 500-502, 578-579.
55. Cooper GM, Hausman RE. Hücre Moleküler Yaklaşım. İzmir Tıp Kitabevi 2006 (üçüncü baskı) 104-107.
56. Robert S, Porter MD, Justin L. Kaplan. *The merck manuel for Health Care Professionals* normal laboratory. 2013.Erişim:(http://www.merckmanuals.com/professional/appendixes/normal_laboratory_values/blood_tests_normal_values.htm l) Erişim tarihi: 09.06.2013
57. Serinken M, Karcıoğlu Ö, Türkçüer Ğ, Özkan HĞ, Keysan MK, Bukiran A. Analysis of clinical and demographic characteristics of patients presenting with renal colic in the emergency department. *BMC Research Notes* 2008; 1:79.

58. Jose A, Pérez H, Palmes P, Ferrer J, Urdangarain OO, Nunez AB. Renalcolic at emergency departments. epidemiologic, diagnostic and etiopathogenic study. *Arch. Esp. Urol.* 2010;63(3):173-187.
59. Marcia L. Edmonds, MD, MSc; Justin W. Yan, MD; Robert J. Sedran, MD, MSc; Shelley L. McLeod, MSc; Karl D. Theakston, MD, MSc. The utility of renal ultrasonography in the diagnosis of renal colic in emergency department patients. *CJEM* 2010; 12(3).
60. Aktaş C, Yencilek E, Ay D, Ekçi B, Sarıkaya S, Özalp U. Üreteral taşları tespit etmede ultrasonografinin, spiral bilgisayarlı tomografi ile karşılaştırılması. *Türkiye Acil Tıp Dergisi-Turk JEmergMed* 2010; 10(1):12-14.
61. Müslümanoğlu AY, Tepeler A. Renal kolik, tanı ve tedavisi. *Marmara MedicalJournal* 2008;21(2):187-192.
62. Reşorlu M, Ağladıoğlu K, Özyuvalı E, Reçorlu B, Bozkurt ÖF, Oğuz U, Genocak Ç, Ünsal A. Retrograd intrarenal cerrahi sonrası hastaların takibinde direkt üriner sistem grafisi ile birlikte ultrasonografinin etkinliği. *Dicle Tıp Dergisi* 2012; 39 (3):387-391.
63. Ömerci T, Güney S, Kiremit MC, Sönmez NC, Arısan S, Baçak M. Akut yan ağrılı hastalara radyolojik yaklaşım. *Türk Üroloji Dergisi*: 2005; 31,(1):123-128.
64. Edmonds ML, Yan JW, Sedran RJ, McLeod SL, Theakston KD. The utility of renal ultrasonography in the diagnosis of renalcolic in emergency department patients. *CJEM* 2010; 12(3).
65. Kartal M, Eray O, Erdogru T, Yılmaz S. Prospective validation of a current algorithm including bedside US performed by emergency physicians for patients with acute flank pain suspected for renal colic. *EJM* 2006; 23:341–344.
66. İnci MF, Özkan F, Bozkurt S, Sucaklı MH, Altunoluk B, Okumuş M. Correlation of volume, position of stone, and hydronephrosis with microhematuria in patients with solitary urolithiasis. *MedSciMonit* 2013; 295-299.
67. Freitas CH, Mazzucchi E, Danilovic, Henrique AB, Srougi M. Metabolic assessment of elderly men with urolithiasis. *Clinics* 2012; 67(5):457-461.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Emre BÜLBÜL'e ait "Renal Kolikle Acil Servise Başvuran Hastalarda eNOS (Endotelial Nitrik Oksit Sintaz) Gen Polimorfizminin Araştırılması" adlı tez çalışması jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih 27.04.2015

Başkan

Doç. Dr. Serkan Hakan EREN

Üye

Prof. Dr. Murullah KIRAY

Üye

Prof. Dr. Servet ARARFİLARİ