T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN BÖBREK TAŞI ÜZERİNE GİLÂBURU (VIBURNUM OPULUS) SUYUNUN ETKİSİ

Hazırlayan
Ayşe ÖMERLİ

Danışman
Prof. Dr. Harun ÜLGER

Doktora Tezi

Eylül 2016
KAYSERİ

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN BÖBREK TAŞI ÜZERİNE GİLÂBURU (VIBURNUM OPULUS) SUYUNUN ETKİSİ

Hazırlayan
Ayşe ÖMERLİ

Danışman
Prof. Dr. Harun ÜLGER

Doktora Tezi

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-2015-5949 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Eylül 2016
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Ayşe Ömerli
İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

"**Sıçanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Böbrek Taşı Üzerine Gilaburu (Vıburnum Opulus) Suyunun Etkisi** " adlı Doktora tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan	Danışman
Ayşe ÖMERLİ	Prof. Dr. Harun ÜLGER
İmza	İmza

Anatomi ABD Başkanı

Prof. Dr. Erdoğan UNUR

İmza

Prof. Dr. Harun ÜLGER **danışmanlığında** Ayşe ÖMERLİ tarafından hazırlanan **"Sıçanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Böbrek Taşı Üzerine Gilaburu (Vıburnum Opulus) Suyunun Etkisi"** adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalında **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

…….. /…… / ……..

JÜRİ: **imza**

Danışman: Prof. Dr. Harun ÜLGER (Erciyes Üniv. Tıp Fak. Anatomi AD)

Üye: Prof. Dr. Mustafa BÜYÜKMUMCU (Necmettin Erbakan Üni. Meram Tıp Fak. Anatomi AD)
Üye : Doç. Dr. Tolga ERTEKİN (Erciyes Üniv. Tıp Fak. Anatomi AD)

Üye : Doç. Dr. Tuğrul YILMAZ (Necmettin Erbakan Üniv. Meram Tıp Fak. Anatomi AD)

Üye : Doç. Dr. Arzu Hanım YAY (Erciyes Üniv. Tıp Fak. Histoloji Embriyoloji AD.)

ONAY:
Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun ……../ ……/ 2016 tarih ve …… sayılı kararı ile onaylanmıştır.

…….. /……2016
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda doktora tezi olarak hazırlanan bu araştırmanın gerçekleştirilmesinde yardım ve desteğini esirgemeyen, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Harun ÜLGER'e, Anatomi Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Erdoğan UNUR'a, ders ve tez dönemim boyunca her zaman destek olan hocalarım Anatomi Anabilim Dalı öğretim üyelerimizden Sayın, Prof. Dr. Kenan AYCAN'a, Prof. Dr Nihat Ekinci, Doç. Dr. Niyazi ACER'e, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Sağıroğlu'na, tez dönemim boyunca hem deneysel hem yazım aşamasında bilgi ve deneyimleri ile destek olan hocam Doç. Dr. Tolga Ertekin'e, doktora eğitimim boyunca her zaman bana destek ve yardımcı olan sevgili arkadaşım ve hocam Yrd. Doç. Dr. Mehtap Nisari'ye, çalışma süresince yardımlarını esirgemeyen Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR'a ve Doç. Dr. Arzu Yay'a, doktora eğitimim boyunca katkılarından dolayı Anatomi Anabilim Dalı asistanlarından Hatice Susar'a ve Özge Al'a, Anatomi Anabilim Dalı personeline, yüksek lisans ve doktora öğrencilerine, DEKAM çalışanlarına, tez çalışmama maddi destek veren Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne, her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen sevgili AİLEME, özellikle bu zor süreçte her zaman hayatımı kolaylaştıran ve güzelleştiren sevgili eşim Fahrettin ÖMERLİ'ye ve çocuklarım Orhan Efe ve Esma Berru'ya çok teşekkür ederim.

Ayşe ÖMERLİ

SIÇANLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN BÖBREK TAŞI ÜZERİNE GİLÂBURU (VIBURNUM OPULUS) SUYUNUN ETKİSİ

Ayşe ÖMERLİ
Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anatomi Anabilim Dalı Doktora Tezi, Eylül 2016
Danışman: Prof. Dr. Harun ÜLGER

ÖZET

Üriner sistem taş hastalığı üriner enfeksiyonlar ve prostat patolojilerinden sonra üriner sistemi etkileyen üçüncü patolojik durumdur. İç Anadolu'da geniş bir bölgede yetişen Gilâburu (*Viburnum opulus* L.) bitkisinin meyve suyunun Kayseri yöresinde halk arasında böbrek taşlarını erittiği söylenmekte ve böbrek taşı olan insanlar tarafından yıllardır kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı Gilâburu meyve suyunun sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan böbrek taşı üzerine olan etkisini araştırmaktır. Çalışmada ortalama ağırlıkları 190-320 g arasında değişen 40 adet Spraque Dawley sıçan kullanıldı. Hayvanların içme suyuna 8 gün boyunca % 0.75 Etilen glikol (EG) ve % 1 Amonyum klorid (AC) ilave edilerek böbrek taşı oluşturuldu. Gilâburu suyunun koruyucu etkisini test etmek için hayvanlara ilk 8 gün boyunca, tedavi edici etkisini test etmek için ise 8. günden itibaren 12 gün boyunca her bir hayvanın günlük içme suyunun yarısına tekabül eden gilâburu suyunun ekstratı 2.5 ml su içinde çözülerek gavajla verildi. Koruyucu gruptan 0, 4 ve 8. günde, tedavi grubundan ise 0, 4, 8, 12, 16 ve 20. günde alınan idrar örneklerinde kalsiyum(Ca), ürik asit, magnezyum (Mg), kreatinin, oksalat ve sitrat ölçümü yapıldı. Deney sonunda alınan kan örneklerinde üre, kreatinin, Ca ve Mg değerlerine bakılırken, böbrek kesitleri ise Hematoksilen-Eozin (HE) ve Pizzolato's (PZ) boyama yöntemleri ile boyanarak histopatolojik olarak değerlendirildi. Hem koruyucu hem de tedavi grubu hayvanlardan alınan idrar örneklerinde Ca, Mg, ürik asit, kreatinin, oksalat ve sitrat değerleri pozitif kontrol grubuna göre negatif kontrol grubuna daha yakındı. Histolojik kesitler incelendiğinde ise HE boyamada, böbrek yapısında pozitif kontrol ile kıyaslandığında koruyucu grupta ve tedavi grubunda daha normale yakın bir görünüm izlenmiştir. PZ boyama yöntemi ile boyanan kesitlerde, gözlenen taş kristallerinin sayısı değerlendirildiğinde ise koruyucu ve tedavi grubuna ait böbreklerdeki taş sayısında pozitif kontrol grubuna göre anlamlı bir azalmanın olduğu görüldü. Sonuç olarak gilâburu suyunun idrarda ölçülen değerlerde bir düzelmeye sebep olduğu ve böbrekte kristal birikimini azalttığı için tedavi edici yönde etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda mevcut verilerin

desteklenmesi, gilâburu suyunun oluşan böbrek taşı üzerine koruyucu ve tedavi edici mekanizmalarının saptanması ve gilâburunun güvenli kullanım süresinin tespit edilebilmesi için daha ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek taşı, gilâburu suyu, viburnum opulus, sıçan,

THE EFFECT OF GILABURU (*VIBURNUM OPULUS*) JUICE ON EXPERİMENTALLY INDUCED KIDNEY STONE IN RAT

Ayse OMERLI
Erciyes University, Institute Of Medical Sciences
Departmant Of Anatomy
Ph D Thesis, September 2016
Supervisor: Prof. Dr. Harun ULGER

ABSTRACT

Urolithiasis is a third pathological case which affecting the urinary system, after urinary infections and prostate pathology. Gilâburu (*Viburnum opulus L.*) grows in a wide area in Central Anatolia and its fruit juice is known to dissolve kidney stones among the people in the Kayseri region. It has been used for years by people to reduce kidney stones. The aim of this study was to investigate the effect of gilâburu juice on experimentally induced kidney stone in rats. 40 Sprague Dawley rats that having an average weight of 190-320g were used in this study. During 8 days 0.75% ethylene glycol (EG) and %1 ammonium chloride (AC) were added to the drinking water, so that kidney stones occurred. Extract of gilaburu juice corresponding to half the daily drinking water was dissolved in 2.5 ml of water and given by gavage. While the the extract was given to the animals during the first 8 days to test the protective effect of gilaburu, it was given for 12 days from the day of the 8th to test its therapeutic effect. Urine samples were collected on first, 4th and 8th days from protecting group and the first, 4th, 8th, 12th, 16th and 20th days from treatment group. After measuring of the urine samples amount, calcium, uric acid, magnesium, creatinine, oxalate and citrate were tested in the urine. At the end of the experiment, blood samples were taken and serum urea, creatinine, calcium and magnesium values were measured. Kidney sections were stained hematoxylin-eosin (HE) and Pizzolato's (PZ) staining methods were evaluated histopathologically. The urine calcium, magnesium, uric acid, creatinine, oxalate and citrate values were closer to the negative control group compared to the positive control group in both the protecting group and the treatment group animals. The HE stained kidney sections from the protecting and the treatment groups of animal showed similar structure to negative control group when compered to the positive control group. The number of stone crystals that were evaluated from the PZ stained sections were significantly decreased in the protecting and the treatment groups kidneys compared to positive control group. As a result; gilaburu juice caused an improvement from the values measured in the urine and reduced the crystal deposition in the kidney.

It can be said that the gilaburu juice may have therapeutic effects on the urolithiasis. To confirm these data and determination of preventive and theuropathic mechanism of gilaburu juice, it requires further studies in this subject.

Key words: Renal stone, gilaburu juice, viburnum opulus, rat

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI ii
ONAY: iii
TEŞEKKÜR iv
ÖZET v
ABSTRACT vii
İÇİNDEKİLER ix
KISALTMALAR ve SİMGELER xi
RESİM ve ŞEKİL LİSTESİ xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. BÖBREK ANATOMİSİ 3
2.1.1. Böbreğin dış yapısı ve komşulukları 3
2.1.2. Böbreğin iç yapısı: 5
2.1.3. Böbreğin Damar ve Sinirleri 7
2.1.4. Sıçan Böbrek Anatomisi 7
2.2. Böbreğin embriyolojisi: 9
2.3.Böbreklerin Histolojisi 10
2.4.Böbreğin Fizyolojisi: 13
2.5. Böbrek hastalıkları: 13
2.6. Üriner sistem taş hastalığı 14
2.6.1. Epidemiyoloji 14
2.6.2. Etyoloji 15
2.6.3. Taşların Oluşum Mekanizması 15
2.6.4. Üriner İyonlar 17
2.7. Üriner sistem taş hastalığı tedavisi 19
2.8.Viburnum opulus (gilaburu): 22
2.9 Deneysel Olarak Böbrek Taşı Oluşturma 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 27
3.1. Gilaburunun Toplanması ve Toz Ekstratlarının Elde Edilmesi 27
3.2. Gilaburu Ekstrelerinin Doz Miktarının Belirlenmesi 27

3.3. Deney Hayvanlarının Temini 28
3.4. Böbrek Taşı Oluşturulması İçin Yapılan Ön Çalışma 28
3.5. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Gilâburu Suyunun Verilmesi 29
3.5.1. Gilâburunun koruyucu etkisinin araştırılması: 29
3.5.2. Gilâburunun tedavi edici etkisinin araştırılması 29
3.6. İdrarda Biyokimyasal Analiz 30
3.7. Kan örneklerinin alınması ve biyokimyasal analizi 32
3.8. Böbrek ağırlık, uzunluk, genişlik ve kalınlığının ölçülmesi 33
3.9. Histopatolojik Prosedür 34
3.9.1. Hematoksilen Eosin Boyama Protokolü 35
3.9.2. Pizzolato's (PZ) Boyama Protokolü 35
3.10. İstatistiksel Analiz: 36
4. BULGULAR 37
4.2. Gilâburunun Böbrek Taşı Üzerinde Etkileri 39
4.2.1. Gilâburunun Koruyucu Etkisi 39
4.3. Gilâburu Meyve Suyunun Tedavi Edici Etkisi 59
5.TARTIŞMA VE SONUÇ 82
6.KAYNAKLAR 89
EKLER
ÖZGEÇMİŞ

KISALTMALAR ve SİMGELER

CaOx	: Kalsiyum oksalat
Mg	: Magnezyum
pH	: Power of hydrogen (çözeltinin asitlik ve bazlık derecesi)
g	: Gram
cm	: Santimetre
Ca	: Kalsiyum
Na	: Sodyum
mg	: Miligram
PO4	: Fosfat
CaPO4	: Kalsiyum fosfat
MgNH4PO4	: Magnezyum amonyum fosfat
DEKAM	: Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi
Kg	: Kilogram
ml	: Mililitre
EG	: Etilen glikol
AC	: Amonyum klorid
HE	: Hematoksilen - Eozin
PZ	: Pizzolata
µl	: Mikro litre
RK	: Kör absorbans değeri
nm	: Nanometre
COM	: Kalsiyum oksalat monohidrat kristalleri
COD	: Kalsiyum oksalat dihidrat kristalleri
MET	: Medikal ekspulsif tedavi
ESWL	: Vücut dışı şok dalgası ile taş kırma

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3.1. Parafin doku takip yönteminin aşamaları. 35
Tablo 4.1. Deney grupları arasındaki ağırlık değişimi. 40
Tablo 4.2. Günlük su tüketimi (ml) tablosu 41
Tablo 4.3. Günlük idrar hacmi (ml) değerleri 43
Tablo 4.4. İdrarda kalsiyum değerleri 44
Tablo 4.5. İdrarda ürik asit değerleri 45
Tablo 4.6. İdrarda mg değerleri 46
Tablo 4.7. İdrarda kreatinin değerleri 47
Tablo 4.8. İdrarda oksalat değerleri 48
Tablo 4.9. İdrarda sitrat değerleri 49
Tablo 4.10. Kanda Mg, Ca, ürik asit ve kreatinin değerleri 50
Tablo 4.11. Böbrek ağırlık, uzunluk, kalınlık, genişlik değerleri 52
Tablo 4.12. Pozitif kontrol grubu ve koruyucu grup taş sayım sonuçları 58
Tablo 4.13. Deney grupları arasındaki ağırlık değişimi. 60
Tablo 4.14. Su tüketimi değerleri 62
Tablo 4.15. Gruplarda günlük idrar hacmi 64
Tablo 4.16. Kalsiyum değerleri 66
Tablo 4.17. İdrarda ürik asit değerleri 67
Tablo 4.18. İdrarda magnezyum değerleri 69
Tablo 4.19. İdrarda kreatinin değerleri 70
Tablo 4.20. İdrarda oksalat değerleri 72
Tablo 4.21. İdrarda sitrat değerleri 73
Tablo 4.22. Kanda biyokimyasal analiz değerleri 75
Tablo 4.23. Böbrek ağırlık, uzunluk, kalınlık ve genişlik bulguları 76
Tablo 4.24. Pozitif kontrol grubu ve tedavi grubunda taş sayımı sonuçları 81

RESİM ve ŞEKİL LİSTESİ

Resim 2.1. Böbrek genel görünüm 3
Resim 2.2. Böbrek kesit anatomisi 5
Resim 2.3. Böbrek cisimciği 6
Resim 2.4. Sıçan böbrek genel görünüm 8
Resim 2.5. Sıçan böbrek kesit anatomisi 9
Resim 2.6. Böbrek gelişimi 10
Resim 2.7. Proksimal tübül, distal tübül ve böbrek cisimciğinin histolojik görüntüsü 11
Resim 2.8. Böbrek cisimciği 12
Resim 2.9. Gilaburu: (A) çiçekleri (B) meyvesi 23
Resim 3.1. Metabolik kafes standı, metabolik kafes , idrarların toplanması. 30
Resim 3.2. Sıçanların cerrahi işlemi 33
Resim 3.3. Böbrek boyutlarının ölçülmesi 34
Resim 4.1. CaOx monohidrat ve dihidrat (COM ve COD) kristalleri 37
Resim 4.2. Negatif kontrol (A) ile pozitif kontrol (B) grubundaki böbrek görünümü 38
Resim 4.3. Sıçan böbreğinde, papilla'da (A), medulla'da (B), korteks'te (C) oluşan kristallerin stereo mikroskopta görüntüsü 38
Resim 4.4. Sıçan böbrek dokusunda histolojik olarak CaOx kristalleri görüntüsü. 39
Resim 4.6. Negatif Kontrol grubunda HE boyama **A:** Korteks, **B**: Medulla 54
Resim 4.7. Pozitif kontrol grubunda HE boyama **A:**Korteks, **B**- Medulla 55
Resim 4.8. Koruyucu grup grubunda HE boyama **A:**Korteks, **B:** Medulla 56
Resim 4.9. Gruplara ait histolojik kesitlerde PZ boyama **A:**Negatif kontrol, **B:** Pozitif kontrol **C:** Koruyucu grup 57
Resim 4.10. Pozitif kontrol grubunda HE boyama **A:** Korteks **B:** Medulla , ... 78
Resim 4.11. Tedavi Grubunda HE boyama **A:**Korteks **B:** Medulla, ... 79
Resim 4.12. Gruplara ait histolojik kesitlerde PZ boyama **A**-Negatif kontrol B-Pozitif kontrol **C**-Tedavi grubu 80
Şekil 4.1. Deney grupları arasındaki ağırlık değişimi. 40
Şekil 4.2. Günlük su tüketimi. 41
Şekil 4.3. Günlük idrar hacmi ortalaması 42
Şekil 4.4. İdrarda ortalama kalsiyum değerleri 44

Şekil 4.5. İdrarda ortalama ürik asit değerleri 45
Şekil 4.6. İdrarda ortalama Mg değerleri 46
Şekil 4.7. İdrarda ortalama kreatinin değerleri 47
Şekil 4.8. .İdrarda ortalama oksalat değerleri 48
Şekil 4.9. İdrarda ortalama sitrat değerleri 49
Şekil 4.10. Kanda Mg, Ca, ürik asit ve kreatinin değerleri ortalaması 50
Şekil 4.11. Böbrek ağırlık, uzunluk, kalınlık, genişlik değerleri ortalaması 51
Şekil 4.12. Pozitif kontrol grubu ve koruyucu grup ortalama kristal sayısı 58
Şekil 4.13. Gruplar da 0. gün ve 20. gün arasındaki ağırlık değişimleri 59
Şekil 4.14. 0-20 günlük su tüketimi grafiği 61
Şekil 4.15. Günlük idrar hacim ortalaması 63
Şekil 4.16. Ortalama Ca değerleri 65
Şekil 4.17. Ortalama ürik asit değerleri 67
Şekil 4.18. Ortalama Mg değerleri 68
Şekil 4.19. Kreatinin değerleri ortalaması 70
Şekil 4.20. Ortalama oksalat değerleri 71
Şekil 4.21. Ortalama sitrat değerleri 73
Şekil 4.22. Kanda biyokimyasal analiz değerlerinin ortalaması 74
Şekil 4.23. Gruplar arasındaki böbrek ağırlık uzunluk kalınlık genişlik ortalaması 75
Şekil 4.24. Pozitif kontrol grubu ve tedavi grubunda ortalama kristal sayısı 81

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem taş hastalığının tarihçesi insanlığın ilk yıllarına kadar uzanmaktadır. Bilinen en eski üriner sistem taşı 6000 yıllık olduğu tahmin edilen Mısır'lı mumyalarda bulunmuştur. Birçok üriner sistem taşı; renal, ürolojik, endokrin ve metabolik hastalığa bağlı oluşabilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde daha çok enfeksiyona bağlı mesane taşları, gelişmiş ülkelerde ise daha çok spesifik metabolizma hastalıkları veya anatomik patolojilere bağlı böbrek yerleşimli taş hastalığı görülmektedir (1). Genel olarak toplumda görülme oranı %10'dur. Tedavi edilen hastalarda tekrarlama olasılığı birinci yılda %7 iken; 10 yıl içinde tüm hastaların %50'sinde tekrarlayabilmektedir (2). Böbrek taşının kimyasal ve morfolojik yapısı hakkında yeterli bilgiler sağlanmış olmakla birlikte teknolojideki bütün ilerlemelere rağmen etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (3). Böbrek taşı hastalığının görülme sıklığı cinsiyete bağlı olarakta farklılık göstermektedir. Bu oran erkeklerde %12 ve kadınlarda ise %5'dir (4). Böbrek taşlarının yaklaşık %80 kadarını kalsiyum oksalat (CaOx) taşları, geri kalan %20'lik kısmı ise magnezyum (Mg), amonyum fosfat, ürik asit, hidroksiapatit ve sistin taşları oluşturmaktadır (5).

Hastalığın tedavisindeki en önemli sorunlardan biri, hastalarda saptanan taşların başarıyla tedavi edilebilmesine karşın, yeniden taş oluşma oranının yüksek olması nedeniyle aynı hastada yeni operasyonlar gerekmesidir (6). Böbrek taşı oluşum mekanizmalarını anlamak ve yapılacak tedavinin bilimsel temellerini oluşturmak için hayvan modellerinden yararlanılmaktadır. Bu amaçla en çok kullanılan hayvan sıçandır (7-9). Sıçanlarda spontan oluşan böbrek taşı ve CaOx taşı son derece nadir görülmektedir veya hiç görülmemektedir. Sıçanlarda deneysel olarak taş hastalığı oluşturulması için birçok farklı yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında oral etilen glikol (EG), askorbik asit alınımı, D3 vitamini ve intraperitoneal 4-L hidroksiprolin enjeksiyonu sayılabilir (8). EG ile amonyum klorür birlikte kullanılarak en yaygın böbrek taşlarından olan CaOx taşı kısa sürede oluşturulabilir (7). Böbrek taşının

tedavisinde önleyici faaliyetlerden, sıvı tüketiminin artırılması, idrarı artırıcı bitkisel çayların ve ürünlerin kullanılması ve sedanter yaşam tarzından uzaklaşmak faydalı olabilecek yöntemler olarak bildirilmektedir (10). İç Anadolu'da geniş bir bölgede yetişen, Gilaburu (*Viburnum opulus* L) özellikle Kayseri ve Sivas yöresinde uzun yıllardır böbrek taşını erittiğine ya da düşürdüğüne inanılan bir bitkidir (11, 12). Meyvesi üzüme benzer kırmızı renkli, kendine has buruk tatta, C vitamini içeriği yüksek ve fenolik bileşiklerce zengin olup, yapısında bulunan valerik asitin neden olduğu keskin bir kokuya sahiptir (13). Anadolu'da safra ve karaciğer hastalıklarının tedavisinde de bu bitkiden yararlanılmaktadır (14). Yapılan çalışmalar böbrekte CaOx birikiminin üriner pH'ı artırdığı ve bu endikasyonun böbrek taşının belirtisi olduğu bildirilmiştir (15). Gilaburu meyvesinin içeriğinde bulunan askorbik asit, fenolik asit ve organik asit'in üriner pH'ı azaltarak böbrek taşı oluşumunu engelleyebileceği rapor edilmiştir (16).

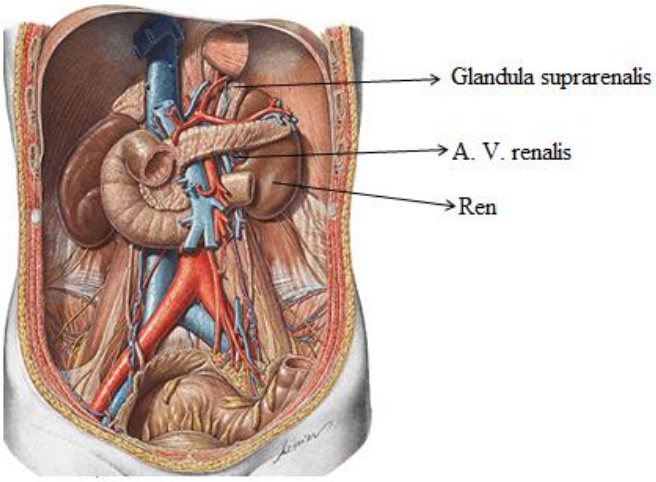
Bu çalışmanın amacı sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan böbrek taşı üzerinde gilâburu suyunun olası etkilerini test etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREK ANATOMİSİ

2.1.1. Böbreğin dış yapısı ve komşulukları

Hayatın devamı için vücut sıvılarının kimyasal bakımdan sabit tutulması gereklidir. Bunun sağlanması için canlıda metabolizma artıkları organizmadan uzaklaştırılmalıdır. Zararlı maddelerin organizmadan atılması işinin bir kısmını üriner sistem organları üstlenir. Bu organlar; idrarın yapıldığı böbrekler (renes), idrarı ileten üreterler ve idrarı depolayan mesane (vesica urinaria) dir. Mesanede biriken idrarın vücuttan dışarı atılması ise üretra yolu ile olur (17). Böbrekler bir çift olup omurganın her iki yanında T12-L3 omurları seviyesinde m. quadratus lumborum'un önünde ve peritonun arkasında yer alır (18-20). Karın boşluğunun sağ-üst kısmında karaciğerin bulunması nedeniyle sağ böbrek, sola göre biraz aşağıdadır. Erişkinlerde böbreklerin uzunluğu 11.5 cm, genişliği 5-7 cm, kalınlığı 2.5 cm'dir. Sol böbrek, sağ böbreğe göre biraz daha uzun ve dardır. Ağırlığı erişkin erkeklerde 125-170 gram (g), kadınlarda ise 115-155 g arasındadır (17,19).



Resim 2.1. Böbrek genel görünüm (21)

Her bir böbreğin iki yüzü, iki kenarı, iki ucu vardır. Konveks olan böbreğin ön yüzleri (facies anterior) öne ve biraz dışa bakar. Sağ ve sol böbrek ön yüz komşulukları birbirinden farklıdır. Sağ böbrek ön yüzünde glandula (gl). suprarenalis dexter, karaciğerin sağ lobu, flexura coli dextra ince bağırsak kıvrımları ve duodenum'un ikinci parçası ile sol böbrek ise ön yüzünde gl. suprarenalis sinister, mide, dalak, pankreas, ince bağırsak kıvrımları ve flexura coli sinistra ile komşuluk yapar (17, 18, 20).

Böbreklerin arka yüzü (facies posterior) üst yarıda diaphragma ile alt yarıda içten dışa doğru sırasıyla m. psoas major, m. quadratus lumborum ve m. transversus abdominis ile komşudur (17).

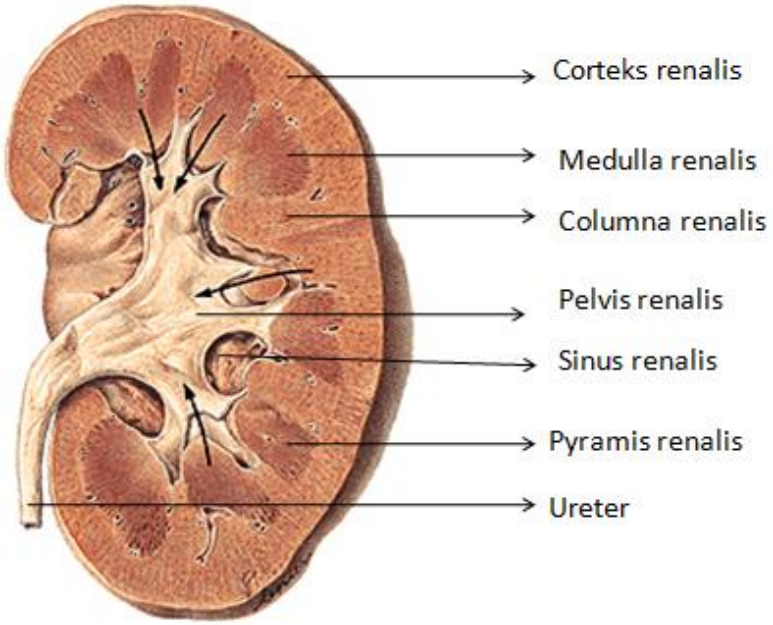
Böbreğin dış kenarı (margo lateralis) biraz arkaya ve yukarıya bakar. Böbreğin iç kenarının orta kısmı konkav, her iki ucu ise konvekstir. Bu kenar mediale biraz da öne aşağıya bakar. Margo medialisin orta kısmında vertikal olarak bulunan yarığa hilum renale denir ve buradan böbreğin içindeki sinus renalis boşluğuna girilir. Hilum renale'den damarlar, sinirler ve pelvis renalis (bazen ureter) geçer. Bunların önden arkaya doğru sıralanışı v. renalis, a. renalis ve pelvis renalis şeklindedir. Böbreğin üst ucu (extremitas superior) alt uca göre daha kalın ve birbirlerine daha yakındırlar. Alt uç (extremitas inferior) crista iliaca’dan yaklaşık 3 cm kadar yukarıda bulunur (20).

Böbrekleri içten dışa doğru capsula fibrosa, capsula adiposa ve fascia renalis olmak üzere üç kılıf sarar. Capsula fibrosa böbreği saran ince fakat sağlam fibröz bir kılıf olup hilum renale'ye gelince iki yaprağa ayrılır. Bu yapraklardan birisi dışta olan, böbrek hilusunda bulunan yapıların üzerine geçerek tunica adventisya olarak devam eder. İç yaprak ise hilum renale'den içeri girerek, papilla'lar hariç olmak üzere sinus renalis'in iç yüzünü ve kalikslerin duvarlarını döşer. Capsula adiposa (perirenal yağ tabakası), capsula fibrosa'yı saran zengin yağ dokusudur. Hilum renale'den geçerek sinus renalis'e girer ve buradaki yapıların arasını doldurur. Fascia renalis (Gerota fasyası), böbreği ve gl. suprarenalis'i birlikte saran en dış tabakası olup karın duvarındaki ekstraperitoneal bağ dokusunun (fascia subserosa) yoğunlaşması sonucu oluştuğu kabul edilir. Fascia renalis’in arkasında corpus adiposum pararenale denilen yağ tabakası bulunur. Böbrekleri yerinde tutan en önemli oluşumlar, fascia renalis ve damarlarıdır. Ayrıca capsula adiposa ve pararenal yağ tabakası da böbreklerin karın arka duvarında uygun pozisyonda bulunmasına yardımcı olur (17,19,20).

2.1.2. Böbreğin iç yapısı:

Böbrekten geçen frontal kesitte, renk, fonksiyon ve orijin olarak farklı iki bölümden oluştuğu gözlenir. Daha açık renkli olan dış kısmına cortex renalis, daha koyu renkli ve çizgili görünümlü iç kısmına medulla renalis denir (19).

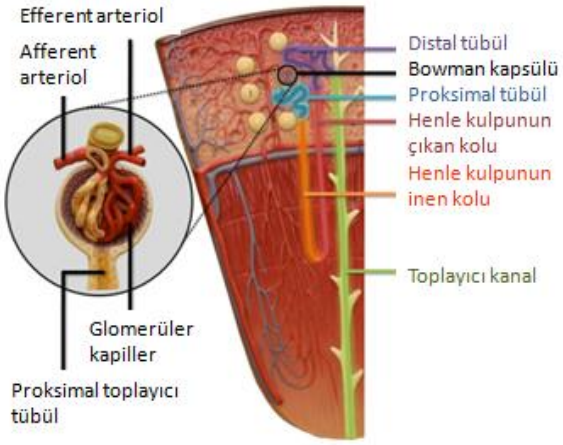
Cortex renalis: Nefrojen kökenli ve fonksiyonel olarak idrar yapan oluşumları içerir. Cortex renalis, papilla'lar hariç pyramis renalis'lerin her tarafını saran böbrek dokusu olup pyramis renalis'ler arasında kalan bölümüne columna renalis denir (18) (Resim 2.2). Capsula fibrosa ile pyramis renalis'lerin taban kısımları arasında kalan, kabuk şeklindeki kortikal cevher bölümü, taze preparatlarda bir lupla incelendiğinde pars radiata (stria medullaris) ve pars convoluta olmak üzere iki yapı gözlenir. Burada kandan idrarı süzen Malpighi cisimcikleri (corpusculum renale) ve idrar kanalcıkları bulunur (17).



Resim 2.2. Böbrek kesit anatomisi (21)

Medulla renalis*:* Menşeini ureter tomurcuğundan alır ve fonksiyonel olarak sadece idrarı ileten toplayıcı kanallardan oluşur. Medulla renalis sayıları 8-10 (bazen 18-20) arasında değişen, pyramis renalis (Malpighi piramitleri) denilen koni şeklindeki yapılardan oluşur. Pyramis renalis'ler sinus renalis etrafında birbirine değmeyecek

şekilde dizilmişlerdir. Bir pyramis renalis, papilla renalis hariç tamamen cortex renalis ile çevrilmiştir. İşte, bir pyramis renalis ve etrafını saran kortikal cevher bölümüne bir böbrek lobu (lobus renalis) denilir (Resim 2.2). Her bir böbrekte pyramis renalis sayısı kadar böbrek lobu bulunur. Taze preparatlarda Cortex renalis'de küçük kırmızı noktacıklar şeklinde gözlenen Malpighi cisimciğinde, arteriola glomerularis afferens ve arteriola glomerularis efferens'in oluşturduğu damar yumağına glomerulus ve bunu saran yapıya ise Bowman kapsülü denilir (17) (Resim 2.3).



Resim 2.3. Böbrek cisimciği (22)

Toplayıcı kanallar birleşerek daha kalın toplayıcı kanalları oluşturur. Sonunda papilla renalis'de bulunan, sayıları 10-25 arasında değişen ve foramina papillare veya pori uriniferi denilen deliklerle calix renalis minor'a açılır. 1-3 papilla renalis bir calix minor'a açılırken, 2-3 calix minor bir *calix major'*u oluşturur. Sayıları genelde 3 olan calix major'larda birleşerek pelvis renalis'i yaparlar. Böylece cortex renalis'deki nefronlarda yapılan idrar, toplayıcı kanallar ile calix minor, calix major ve pelvis renalis'e iletilir. Pelvis renalis, böbrekten çıkarken birden daralarak ureter'i oluşturur (17, 19).

Böbrek, kan damarlarının dağılımına göre beş segmente ayrılır. Segmentum superius üst uçta, segmentum inferius alt uçta, segmentum anterius-superius ve segmentum anterius-inferius ön yüzün orta kısmında, segmentum posterius arka yüzün orta kısmında bulunur (17).

2.1.3. Böbreğin Damar ve Sinirleri

Böbreğin kanlanması 1. ve 2. lumbal vertebra'lar arasındaki discus intervertebralis seviyesinde pars abdominalis aoarta'dan ayrılan arteria (A) renalis'ler tarafından sağlanır (18). A. renalis'ler, böbreğin hem fonksiyonel hem de besleyici damarlarıdır. A. renalis'ler hilum renale'ye gelince 5 segmental dala ayrılır. A. segmentalis denilen bu dalların, dördü pelvis renalis'in önünde yer alır. Segmentum posterius'a ait segmental dal ise pelvis renalis'in arkasından geçer.

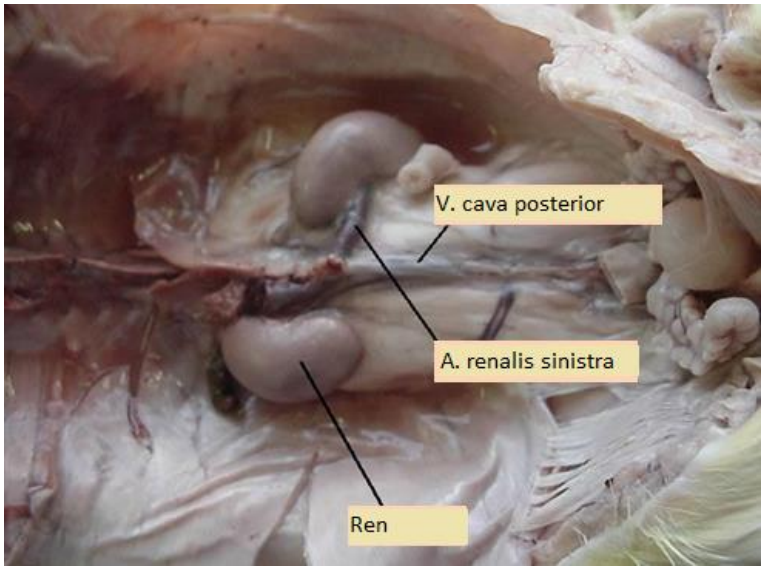
A.segmentalis'ler sinus renalis'de A. interlobaris olarak adlandırılan bu dallar calix minor'ların çevresinde kortikomedullar birleşim yerine kadar ilerler ve yan tarafa kıvrılarak A.arcuata'yı yaparlar. A.arcuata'lardan dik olarak çıkan dallara a. interlobularis (a. radiata) denir. A. interlobularis'den çıkan dalcıklar arteriola glomerularis afferens adını alır. Bunlar bowman kapsülünün damar kutbundan girerek rete capillare glomerulare (veya kısaca glomerulus) denilen kapiller yumağını oluştururlar. Bu kapiller yumak, tekrar birleşerek arteriola glomerularis efferens'i oluşturur. Efferent arterler kortikal cevherdeki idrar kanalcıkları arasında peritubular kapiller pleksusu (rete capillare peritubulare) yaparlar. Bu pleksus ile bowman kapsülünden süzülen suyun büyük kısmı ve diğer bir takım maddeler tekrar emilerek kan dolaşımına geri dönerler. Bu kapiller pleksusdan itibaren venöz dönüş başlar. İlk önce V. interlobularis'ler oluşur; sonra sırasıyla V. arcuata, V. interlobaris, V. segmentalis ve sonuçta V. renalis olarak V. cava inferior'a açılırlar. Böbreğin medullar cevherini besleyen damarlar arteriola recta adıyla, kısmen efferent arterlerden, kısmen de A. arcuata'dan doğarlar. Medullar cevheri besleyen bu damarlar venula recta denilen venler aracılığı ile dönerek V. arcuata'ya açılır. Lenf damarları venleri takip ederek nodi lymphatici lumbales'e (aortici laterales) açılırlar. Böbrekler, sempatik liflerini n. splanchnicus minor ve n. splanchnicus minimus'dan, parasempatiklerini n. vagus'dan alırlar (17, 19).

2.1.4. Sıçan Böbrek Anatomisi

Sıçanların böbrekleri insanda olduğu gibi karın arka duvarında yerleşmiş fasulye şeklinde bir çift organdır (23). Sağ böbreğin kranial ucu birinci lumbal omur hizasında ve göğüs kafesinin içinde yer alır kaudal ucu ise üçüncü lumbal omur hizasındadır (Resim 2.4). Sol böbrek ise sağ böreğe göre daha kaudale yakın yerleşmiştir. Böbrek 20

(±5) mm uzunluğunda, 10-15 mm genişliğinde ve 10 mm kalınlığındadır. 180-280 g ağırlığındaki bir rat için böbrek ağırlığı ortalama 0.73-1.2 g'dır (24).

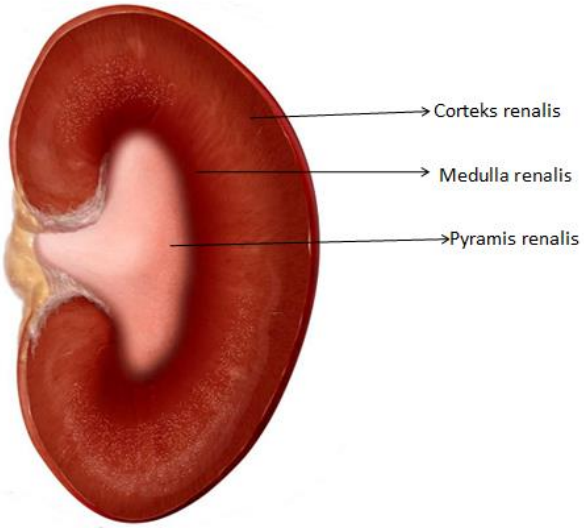
Böbreğin frontal kesitinde periferik kısmı daha açık renkli olup corteks renalis, daha koyu renkli olan merkezi kısmı ise medulla renalis olarak adlandırılır. Corteks'te böbrek yüzeyi ile temas kurmayan konik şekilli medullar ışınlar vardır. Bu medullar ışınlar corteks kısmı ile yüzeyden ayrılmıştır. Medullar ışın da corpusculum renale, distal ve proksimal tübüller vardır. Yetişkin bir ratta ortalama 30000 corpusculum renale vardır. Her bir medullar ışında 6-10 toplayıcı kanal, 30-60 proksimal ve distal tübül vardır (24). Medulla renalis'in pelvis renalis'e doğru olan çıkıntısına papilla renalis denir. Böbreğin fonksiyonel ve yapısal en küçük birimi olan nefron glomerulus, Bowman kapsülü ve idrar kanalcığından oluşur. Nefronun çeşitli kısımları spesifik fonksiyonlara sahiptir ve böbreğin hem korteksinde hem de medullasında belli alanlarda yerleşim gösterir.



Resim 2.4. Sıçan böbrek genel görünüm (25)

Pelvis renalis böbrekten çıkarkan incelerek ureter olarak devam eder. Ureter böbreğin medial kenarında damarlarla birlikte seyreder, arka kaslar boyunca uzanır. Böbrek kan damarları böbreğe yaklaştığında dallara ayrılır ve ureterin yanında seyreder. A. renalis'deki kan diğer vücut arterlerine göre biraz daha yüksek basınçlıdır. Bu kan böbrek içindeki afferent arteriollerde dağılır. Her bir afferent arteriol içindeki kan glomerulusdaki kapillere girer ve burada bowman kapsülünde filtrasyona uğrar.

Bowman kapsülündeki glomerular süzüntü kan bileşimine benzer ancak kan hücreleri ve büyük protein moleküllerini içermez. Çünkü bu moleküller çok büyük olduğu için kılcal ve glomeruler kapsülün epitelyum tabakasından geçemez. Glomeruler süzüntü corteksin proksimal tübülünde medulla dışında henle kulpu boyunca devam eder ve corteksteki distal tübüle gelir ve son olarak toplayıcı kanala girer. Toplayıcı kanal corteksten medullanın tepesine kadar uzanır. Glomerular süzüntü renal tübülün çeşitli yerlerinden geçtiği için vücuda faydalı olan su, iyonlar, besinler ve diğer maddeler renal tübülün duvarı tarafından absorbe edilerek tekrar kana karışır. Bu kana karışan besinlerin akış yönü peritübüler kapillere doğru olur. Peritübüler kapiller efferent arteriollerin etrafında bulunur ki glomerulustan kanı toplayarak renal venüllere bunlar da V. renalis'e drene olur. Artık ürünler özellikle amonyak ve üre glomerular süzüntüde kalarak konsantre hale yani üreye dönüşerek uretere geçer (23) (Resim 2.4, Resim 2.5).



Resim 2.5. Sıçan böbrek kesit anatomisi (26)

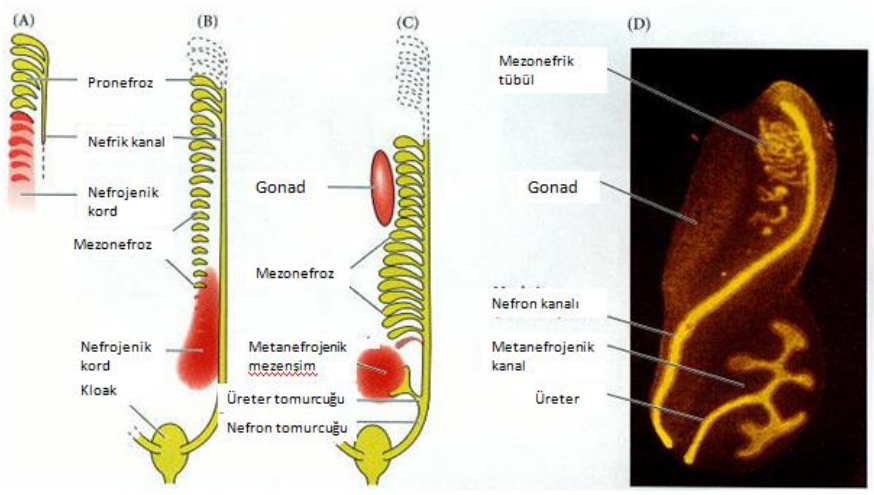
2.2. Böbreğin embriyolojisi:

Üriner sistem ile genital sistem embriyolojik ve anatomik olarak iç içedir. Her ikisi de karın boşluğunun arka duvarında yer alan ara mezodermden gelişir ve her iki sistemin boşaltım kanalları da başlangıçta ortak bir boşluğa, kloakaya açılır (27).

Embriyonun horizontal planda katlanması sırasında ara mezoderm ventrale doğru çekilir ve somitlerle olan bağlantısını kaybeder. Böylelikle dorsal aortanın her iki yanında ürogenital kabartı adı verilen longitudinal bir mezoderm kabartısı oluşur. Bu kabartı

üriner ve genital sistemleri oluşturur. Üriner sistemi oluşturacak olan kabartı nefrojenik kabartı adını alırken, genital sistemi oluşturacak kısım genital kabartı olarak adlandırılır (28). İnsan embriyolarında, üriner sistem genital sistemden daha önce gelişmeye başlar (29) (Resim 2.6).

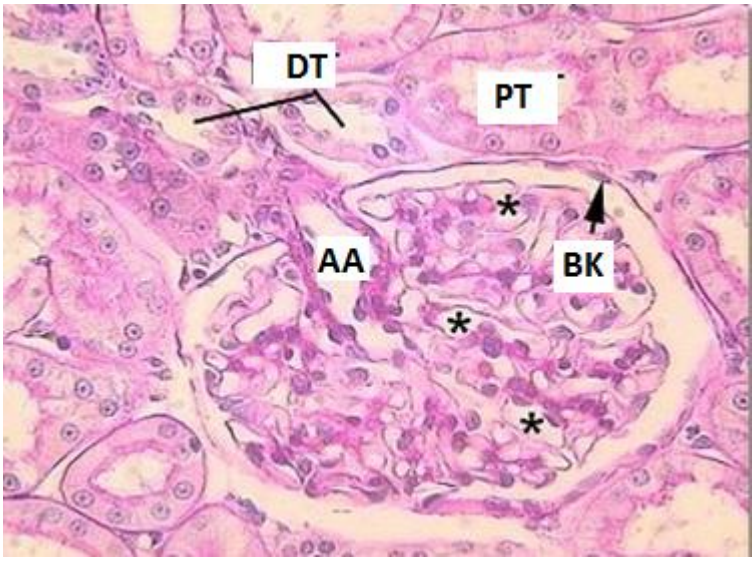
İntrauterin hayatta, birbirinden farklı üç böbrek sistemi peş peşe ve kısmen de üst üste binerek aşamalar şeklinde oluşur (27). Pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olarak adlandırılan üç böbrek taslağından pronefroz boyun bölgesinde, mezonefroz boynun alt bölgesi ile bel arasında, metanefroz ise bel ile sakral bölge arasında gelişir (30). İlk iki böbrek taslağı intrauterin dönemde kaybolur, üçüncüsü kalıcı böbrek haline gelir. Her üç böbrek taslağı da intermediate mezodermden (nefrotom) gelişir (27).



Resim 2.6. Böbrek gelişimi (31)

2.3.Böbreklerin Histolojisi

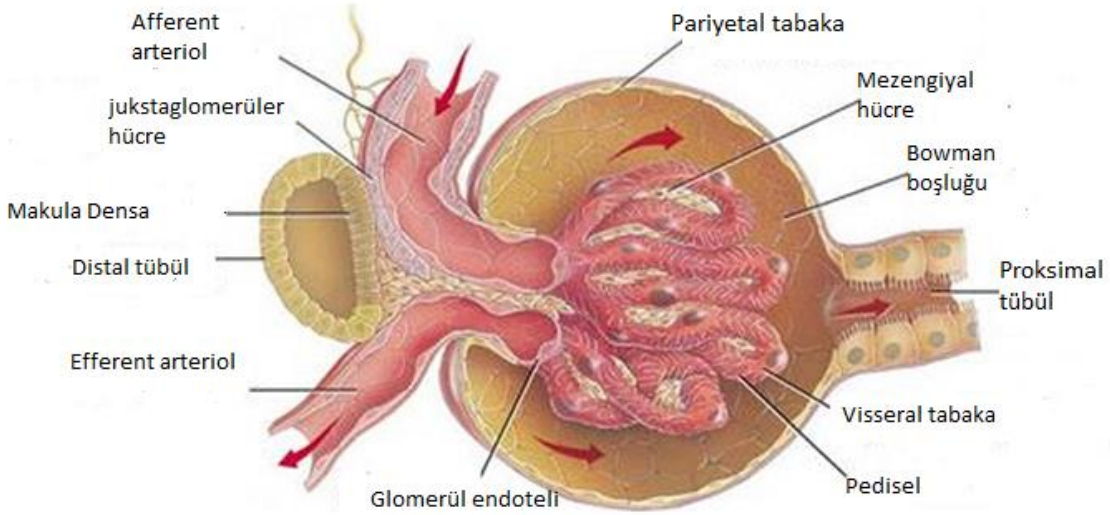
İdrar oluşumunda görev alan böbreğin nefronlar birbirinden bağımsız olarak çalışır ve tek başına idrar oluşturma yeteneğine sahiptir. Bir böbrekte 1-4 milyon nefron bulunur. Her bir nefron temel olarak iki kısımdan oluşur. Birincisi sıvının kandan filtre olduğu glomerül, ikincisi filtre olan sıvının idrara dönüştüğü tübüldür (32).



Resim 2.7. Proksimal tübül, distal tübül ve böbrek cisimciğinin histolojik görüntüsü

DT: Distal tübül, **PT:** Proksimal tübül **AA**: Afferent arteriol **BK**:Bowman kapsülü *: Glomerül yumağı (33)

Glomerül; kapiller bir yumak olup iki tabakalı epitelyal bir kapsülle sarılmıştır. Kapsülün iç tabakası olan visseral tabaka glomerülün kapillerini örter. Dış tabaka renal cisimciğin en dıştaki sınırını oluşturur ve Bowman kapsülünün pariyetal tabakası adını alır. Bowman kapsülünün iki tabakası arasında, kapiller duvarından ve viseral tabakadan süzülen sıvının toplandığı idrar boşluğu bulunur. Her renal cisimcikte (glomerül yumağı ve bowman kapsülü), afferent ve efferent arteriyollerin çıktığı damar kutbu, proksimal kıvrımlı tübüllerin başladığı idrar kutbu bulunur. Afferent arteriyol renal cisimciğe girerek iki ile beş adet primer dala ayrılır. Glomerül kapillerindeki endotel hücreleriyle, bunların dış yüzeyini örten podositler arasında kalın bir bazal membran bulunur. Bu tabaka kapillerdeki kanla idrar boşluğunu birbirinden ayıran bir filtrasyon engeli oluşturur. Glomerül kapillerin duvarına tutunan mezengiyal hücreler bulunur. Bu hücreler kendilerini saran ve kapiller duvarına destek olan amorf matriksi sentezler ve makrofaj gibi davranarak süzme işlemi sırasında bazal laminaya biriken partiküllü maddeleri temizler. Renal cisimciğin yanında afferent arteriyolün tunica mediasında modifiye olmuş düz kas hücrelerine jukstaglomerüler hücreler denir ve renin salgısı kan basıncının sağlanmasında rol oynar (34), (Resim 2.7 ve Resim 2.8).



Resim 2.8 Böbrek cisimciği (35)

Renal cisimciğin idrar kutbunda, bowman kapsülünün pariyetal yaprağının tek katlı yassı epiteli proksimal kıvrımlı tübüllerde prizmatik epitelyum şeklinde devam eder. Proksimal kıvrımlı tübüller tek katlı kübik ya da prizmatik epitelle örtülüdür. Henle kıvrımı, proksimal kıvrımlı tübüllere yapıca çok benzeyen bir inen kol, yapıca distal kıvrımlı tübüllerle aynı olan bir çıkan kalın koldan oluşan U-şeklinde yapıdır. Bütün nefronların yaklaşık yedide biri kortikomedüller sınırın yakınında bulunur, bu yüzden jukstamedüller nefronlar adını alırlar. Diğer nefronlara ise kortikal nefronlar adı verilir. Bütün nefronlar süzme, emilim ve salgılama işlemlerinde rol alırlar. Ancak jukstamedüller nefronların medüller interstisyumdaki hipertonik gradyanı sağlama konusunda özel bir önemi vardır. Proksimal tübüllerdeki hücreler distal tübülde bulunan hücrelerden daha büyüktür ve fırçamsı kenarları vardır. Distal tübüllerin lümenleri daha geniştir. Distal kıvrımlı tübüllerden geçen idrar, düz toplayıcı kanalları oluşturan toplayıcı tübüllere boşalır. Bu kanallar Bellini papiller kanalları adını alır ve piramitlerin uçlarına doğru giderek genişler. Küçük toplayıcı tübüller kübik epitelle döşelidir ve çapı ortalama 40 µm'dir Tübüller medüllanın derinliklerine doğru indikçe prizmatik olur. Piramidin ucuna yakın bölümlerde toplayıcı kanalın çapı 200 µm'e ulaşır. Kortekste bulunan toplayıcı kanallar, her medüller ışına boşalan birkaç küçük toplayıcı tübül aracılığı ile birbirine bağlanır. Medüllada gerçekleştirilen idrar yoğunlaştırma işleminde en önemli rolü toplayıcı kanallar yapar (34).

2.4.Böbreğin Fizyolojisi:

Böbreğin fonksiyonel yapısı olan nefronların sayısı, böbrek hastalıkları sonucu ve yaşlanmaya bağlı olarak azalabilir. Glomerül diğer kapiller ağlara göre daha yüksek basınca sahiptir ve filtre olan sıvı, bowman kapsülüne oradan da böbrek korteksinde yer alan proksimal tübüle geçer. Proksimal tübüldeki sıvı henle kulpu, distal tübül ve birleştirici tübül ile kortikal toplayıcı tübüle ulaşır. Kortikal toplayıcı kanallar genişleyerek daha büyük kanallar oluşturup, pelvise boşalır (36). İdrar oluşumu glomerüler filtrasyon ile başlar. Sıvı glomerüler kılcal damarlardan Bowman kapsülüne doğru geçer. Proteinler hariç plazmadaki maddelerin çoğu serbestce Bowman kapsülü içine filtre olan sıvı Bowman kapsülünü terk edip tübüller boyunca ilerlerken içindeki spesifik solütlerin ve suyun geri emilerek kana geçmesi veya başka maddelerin peritübüler kapillerden tübül içine salgılanması nedeni ile değişikliğe uğrar. Proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanal boyunca ilerler. Bu yol boyunca bazı maddeler selektif olarak tübülden kana geri emilir, bazıları ise kandan tübül lümenine salgılanır ve sonunda idrar oluşur (36).

Boşaltımda çok önemli fonksiyonu olan böbrekler; istenmeyen maddelerin idrarla vücuttan dışarı atılmasını vücudumuz için gerekli maddelerin kana geri dönmesini, vücut sıvı osmolalitesi ile hacminin düzenlenmesini, kan basıncının kontrolünü, su ile elektrolit dengesinin ayarlanmasını, asit-baz dengesinin düzenlenmesini, hormonların üretilmesi ile salgılanmasını, glukoz dengesini ve D vitamini sentezinin düzenlenmesini sağlar (36-38).

2.5. Böbrek hastalıkları:

Böbrek hastalıklarının çoğu bilinenin aksine son derece sinsi ve ağrısız seyreder. Halk arasında genel olarak idrarın kanlı gelmesi, idrar yaparken yanma ve acıma, belin iki veya tek tarafındaki ağrılar böbrek hastalığı belirtilerindendir. Böbreklerin işlevlerinin azalması veya kaybolması, ani başlangıçlı (akut) veya yıllar içerisinde sessizce (kronik) oluşabilir. Kandaki atık maddelerin atılamayıp birikmesi sonucu bütün organları etkileyen ve komaya kadar gidebilen bir zehirlenme tablosu meydana gelir. Böbrek hastalıklarının başlıcaları; taş hastalıkları, böbrek yetmezliği, nefritler, ailesel kistik hastalık, idrar yolları iltihapları, tümörleri, idrar yollarının daralması veya tıkanması, kalıtımsal ve damarsal böbrek hastalıkları, romatizmal hastalıklar diabet hipertansiyon

viral hepatit (B,C) ve diğer enfeksiyonlara bağlı oluşan böbrek hastalıkları şeklinde sıralanabilir (39).

2.6. Üriner sistem taş hastalığı

Böbrek taşı, tıpta nefrolitiyazis ya da urolitiyazis olarak bilinen, böbreklerde biriken sert maddelere verilen addır. Nefrolitiyazis endüstriyel toplumun %1-5'ine etki eden bir hastalık olup en sık görülen tipi öncelikle CaOx ya da bunun hidroksiapatit kombinasyonudur. Renal taşların yaklaşık %75'ini kalsiyum taşları, % 25'ini ise ürik asit struvit ya da sistin taşları oluşturur (3).

Böbrek ve mesane taşı yaklaşık 7000 yıldır bilinen bir hastalık olup bu hastalığa milattan önce 4800 yıllarına ait Mısır mumyalarında bulunmuştur. Milattan sonra 1500 yılında eski Mısır'a ait tıp bilgileri içeren en eski ve en önemli yazmadan biri olan Eber Tıp Papirüsü'nde de üriner sistem taşlarının tedavisi ile ilgili bilgiler bulunmaktadır 1901 yılında İngiliz arkeolog E. Smith, Mısır El Amrah'ta 5000 yıllık bir mesane taşı bulmuştur (40). Avrupada bu hastalık ile ilgili ilk epidemiyolojik veriler 19. yüzyılda toplanmaya başlanmıştır. Bu dönemde incelenen taşların çoğunluğu amonyum ürat taşları olup geri kalanları ise CaOx taşlarıdır. Zaman içinde sosyo-ekonomik şartların değişmesiyle birlikte değişen diyet alışkanlıklarının etkisiyle son 100 yılda mesane taşlarının, CaOx ve kalsiyum fosfat taşlarından oluştuğu belirlenmiştir (41). Son 20 yıllık süreçte üriner sistem taş hastalığı Merkez ve Güney Avrupa, Ortadoğu ülkeleri, Türkiye, Tayvan, Japonya ve Brezilya gibi ülkelerde anlamlı bir artış göstermiştir. Ayrıca dünyadaki prevalansı yaklaşık %5-12 arasında olup Türkiye'deki prevalansı ise %14.8'dir ve ülkemizin Güney ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde daha sık rastlandığı bildirilmiştir (42).

2.6.1. Epidemiyoloji

Üriner sistem taş hastalığı en çok 30 ile 60 yaşları arasında görülmektedir. Yetişkin erkeklerde ömür boyu taş oluşma riski %20 iken bu oran bayanlarda %5-10 arasındadır. Kadın idrarındaki sitrat miktarının yüksekliği taş oluşumunu engelleyen bir faktörtür. Nefrolitiyazisli hastalarda tekrarlama oranı ilk taş oluşumundan itibaren 5 yıllık süre içinde %50 olarak rapor edilmiştir. Ülkemizde Akdeniz, Karadeniz ve Güneydoğu illerinde fazla görülür. Fazla miktarda su alımı idrar miktarını arttırarak taş yapımına olan eğilimi azaltır. Pürin, oksalat, kalsiyum, fosfat ve diğer maddelerin diyetle aşırı

alınması idrarla bu maddelerin aşırı atılımına ve taş oluşumunun kolaylaşmasına yol açabilir (3).

2.6.2. Etyoloji

Üriner sistemde taş oluşumunda temel olay idrarın saturasyonudur. Genetik yapı, metabolizma, diyet ve diğer çevresel faktörler idrar saturasyonu üzerine etki ederek taş oluşumuna neden olur. İdrarın nasıl sature olduğunu anlamak için termodinamik prensipleri göz önüne almak gerekir. Ancak termodinamik temel tek başına taş oluşumunu açıklayamaz. Sıvı çözeltilerde madde yoğunluğu arttıkça kristalizasyon başlar. Kristalizasyonu nükleizasyon takip eder. İdrar ortamında oluşan nükleizasyon heterojendir. Başka bir deyişle, var olan yüzeylerin (hücre debrisi, epitel hücreleri, diğer kristaller ve eritrositler) üzerinde biriken kristaller, heterojen nükleizasyon oluşturur. Bunların büyümesi agregasyon olarak adlandırılır. Kristalizasyon, nükleizasyon ve agregasyon zincirini etkileyen faktörler, ısı, pH ve ortamdaki inhibitör kompleksler ve promotor maddelerin varlığıdır (3).

2.6.3. Taşların Oluşum Mekanizması

Taşların oluşum mekanizması; süpersatürasyon-kristalizasyon teorisi, idrar inhibitörlerinin yokluğu teorisi, matriks-nükleasyon teorisi, epitaksi teorisi ve kombine teoriler ile açıklanmaya çalışılmıştır (3).

Süpersatürasyon-kristalizasyon teorisi: Süpersatürasyonun temel mekanizması idrarın (çözücü), çözünen bir madde ile aşırı doygunluğudur. Taş oluşumu için gerekli olan çözünenin türü ve miktarı taşın bileşimine göre değişir ve kişiden kişiye farklılıklar gösterir (43). Bir elementin sudaki saturasyonunu tespit etmek kolaydır. İdrar suya nazaran daha fazla maddeyi solusyon halinde tutabilme özelliğine sahiptir. İdrar içerindeki sitrat gibi bazı organik maddeler Ca ile birleşerek erimesi kolay kalsiyum sitrat oluşumuna neden olur. Sitrat eksikliği mevcut kalsiyumun oksalat ile birleşmesine yani taş oluşumuna zemin hazırlar (3). Nükleasyon oluştuğunda, idrar çökelen tuzlar bakımından süpersatüre kaldığı sürece, kristal gelişimi devam eder. Taş analizinde taşların yapısında birden fazla kristalin bulunduğu gösterilmiştir ve yaklaşık 2/3'sinde karma bir yapı söz konusu olup, en sık CaOx ve apatit bileşimi görülmektedir. Farklı moleküler yapılardaki kristallerin hangi mekanizmalar ile etkileşime girdiği ve birbirine bağlandığı henüz tam olarak anlaşılamamıştır (43).

İdrar İnhibitörlerinin Yokluğu Teorisi: İdrarda kristalizasyonu önleyen bazı inhibitör maddeler vardır. Bunlarda düşük moleküllü peptidler yüksek moleküllü glikoproteinler, matriks, matriksin yüzeyindeki elektrik içeren zeta potansiyel, alanin, sitratlar hatta ürik asitin erimesini sağlayan üre gibi maddeler organik inhibitörlerdir. Fosfatlar pirofosfatlar pirofosfat eliminasyonunu artıran ortofosfatlar, mg, eser elementlerden çinko ise kristalizasyonu önleyen inorganik inhibitörlerdir. Bunlar içerisinde en etkili olanının pirofosfatlar olduğu düşünülmektedir (3).

Matriks-Nükleasyon teorisi: Matriks, idrardaki proteinlerin bir ürünü olup protein, hekzan ve heksanaminler içerir. Genellikle kalsiyum içeren taşların %3'ünü, ürik asit taşlarının %2'sini ve matriks taşların %65'ini meydana getirir. İdrardaki uromukoidlere çok benzer. Böbrekten salgılanan siliadaz enzimi ile uromukoidlerdeki sialik asidin çıkarılması sonucu oluştuğu söylenir. Matriks bir taraftan kristal büyüme ve agresyonunu önleyerek inhibitör etki yaparken diğer taraftanda taş yapısının %2-10'unu oluşturmaktadır (3).

Epitaksi Teorisi: Eğer idrarda çok fazla kristal oluşursa idrarın kalan kısmında kristal yapan maddenin saturasyonu azalarak kristalin büyümesine imkân sağlanır. Ancak bir başka element fazla ise bu defa ilk kristalin yüzeyine bunlar yapışarak dış tabakası başka cins taşı oluşturur. Ürik asit kristalleri üzerine CaOx kolaylıkla epitaksi ile tutunabilir. Aşırı ürik asit oluşması sonucu, oksalat içeren gıdaların fazla alınmasıyla ürik asit nükleusu üzerine CaOx taşı oluşur (3).

Kombine Teori: Süpersaturasyon-kristalizasyon, inhibitör yokluğu ve matriksin etkisi hep birlikte değerlendirilmekle beraber, taş oluşması için böbreğin kristalize olabilecek maddelerin yeterli, miktarda atacak ve ph'ı düzenleyebilecek düzeyde olması gerekir.

Taş oluşumu için bu faktörlerin etkilerinin oluşumunu veya etkilerini arttıran nedenler her olguda belirlenemez. Bunlara 'idiyopatik taş hastalığı' denir. Bu grupta en çok kalsiyum içeren taşlar bulunur. Kalsiyum taşlarının %30-40'ı idiyopatik gruptadır. İdrar ph değişiklikleri kristal oluşumunda çok önemlidir. Çünkü ürik asit ve sistin kristalleri ancak asit idrarda meydana gelirken alkali idrarda oluşmaz. Taş oluşsa dahi alkali idrarda erir. Fosfat kristalleri ise daha çok alkali idrarda oluşur. Üriner infeksiyonlarda bakteri ve lökositler matriks görevi yapabileceği gibi üre parçalayan bakteriler ortamın alkali hale geçmesine ve bu nedenle kolayca infeksiyon taşlarına sebep olur. Tuberküloz

veya başka nedenlerle oluşan kalsifikasyon ve yabancı cisimler kalsiyum tuzlarının agregasyonu ve presipitasyonu için iyi bir yapı taşıdır (3).

2.6.4. Üriner İyonlar

Glomerulus kılcallarına gelen kan içeriği yüksek basınç etkisiyle Bowman kapsülüne geçer ve bu geçen sıvıda (filtrat) su, glikoz, amino asit, vitaminler, iyonlar, üre, ürik asit, kreatin gibi boşaltım maddeleri vardır. Filtrat içinde kan hücreleri, plazma proteinleri ve yağ molekülleri bulunmaz. Renal glomerullerde süzülen filtratın içindeki su, proteinler, iyonlar ve birçok yararlı maddeler tekrar nefronun diğer bölümlerinde reabsorbe edilir ve sonuçta oluşturulan idrar boşaltım yoluna geçer. İdrarla atılan iyon miktarı ile taş oluşumu arasında bir bağlantının olabileceği daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir. İdrarda bulunan bu iyonlar şunlardır:

Kalsiyum (Ca): Üriner kristallerde var olan başlıca iyondur. Kan (plazma) böbreklerden süzülen Ca'un %95'den fazlası kana geri emilir. %2 'den azı idrarla atılır. Ca'un erir halde kalmasını sağlayan etmenler sitrat, fosfat ve sülfatla kompleks oluşturma yeteneğidir. Monosodyum üratlarda artış ve idrar pH azalması bu kompleks oluşturma yeteneğini bozar ve kristal kümeleşmesini teşvik eder. İdrarda 4 mg / kg / günden fazla Ca atılması (250 – 300 mg / gün) hiperkalsiüri anlamına gelir.

Oksalat: Oksalat metabolizmanın normal bir artık ürünüdür. Normalde oksalatın yaklaşık %10-15'i diyetten idrara geçer. Kalın bağırsağa giren oksalat bakteriyel çözünmeye uğrar. İnce bağırsaktan emilen oksalat metabolize olmaz proksimal tübüllerden atılır. Bağırsak lümeninde kalsiyumun varlığı emilen oksalat miktarını etkiler. İdrardaki oksalatın kontrolü CaOx oluşumunda önemli rol oynar. İdrardaki Mg ve Na oksalatla kompleks oluşturabilir. Normalde günde 20-45 mg oksalat idrarla atılır. İdrar oksalat düzeyindeki küçük değişiklikler CaOx'ın aşırı doygunluğunu belirgin şekilde etkiler. Oksalatın belli başlı öncüleri glisin ve askorbik asittir.

Fosfat (PO4): Fosfat önemli bir tampon maddedir ve idrardaki kalsiyumla kompleks oluşturur. Kalsiyum fosfat (CaPO4) ve magnezyum amonyum fosfat (MgNH4PO4) taşlarının anahtar bileşenidir. Normal yetişkinlerdeki üriner fosfat atılımı diyetteki (et, süt, sebze) PO4 miktarına bağlıdır. Glomerülden filtre edilen PO4, proksimal tübülden geriye emilir. Paratiroid bezinin salgıladığı hormon (PTH) bu emilimi azaltır. Bu sebeple Hiperparatiroidi hastalarında çok sık taş olur. Normalde idrarla 500 – 1100 mg / gün fosfat atılır.

Ürik Asit: Ürik asit özel bir protein (pürin) metabolizmasının bir yan ürünüdür. pH 5,5'in altında ürik asit miktarı artar. Filtre edilen ürik asidin %10'u idrara geçer. Pürin metabolizmasındaki defektler ürik asit taşı oluşumuna neden olabilir. Saf ürik asit kristalleri ve taşları radyoopak olmayan taşlardır ve direkt üriner sistem grafilerinde görülemeyebilir. Ancak bazı ürik asit taşları Ca birikimi nedeniyle radyoopak olabilir. Normalde 800 mg / gün'den az atılması gerekir.

Sodyum (Na): Sodyum idrar yolu taşlarının çoğunda ana bileşenlerden biri olmamasına rağmen, Ca kristalizasyonunda önemli bir rol oynar ve kristal gelişimi ile kümeleşmesini teşvik eder. Na Ca'un proximal ve distal tüpten geri emillimini azaltır. Diyette yüksek Na alımı idrarda Ca atılımını arttırır, idrar pH'ını ve idrarla sitrat atılımını azaltır. Böylece idrarın CaOx kristallerinin kümeleşmesini inhibe etme yeteneği bozulur. Dolayısıyla diyette Na'un azaltılması nefrolitazis olgularının azalmasına yol açar.

Sitrat: Böbrek hücrelerindeki sitrik asit siklusunda önemli bir rol oynar. Sitrat üriner Ca taşlarının gelişimini etkileyen kilit faktördür. Normalde günde 450 – 800 mg kadar idrarla atılır. 400 mg/gün den az atılması ürolitazis için risk oluşturur. Herhangi bir nedenle intrasellüler metabolik asidozis gelişirse ortaya çıkacak sitrat eksikliği sık olarak taş oluşumuna neden olur. Androjenler sitratı azaltırken, östrojen sitrat atılımını hızlandırır ve kadınlarda hamilelikte taş oluşumu sıklığını azaltır.

Magnezyum (Mg): Mg, struvit taşlarının bileşiminde bulunur. Deneysel olarak diyette Mg eksikliği, CaOx taşı oluşumunda artma ve CaOx kristalleşmesiyle ilişkilidir. Mg'un etki mekanizması tam bilinmemektedir ve normal kişilerde yapılan Mg takviyesi taş oluşumuna karşı korumaz. Günlük Mg atılımı 60 mEq nin üzerinde olmalıdır.

Sülfat: Üriner sülfatlar üriner taşlarını önleyebilir. Ca ile kompleksler oluşturabilir. Bu sülfatlar esasen kondroitin sülfat ve heparin sülfat gibi daha uzun zincirli üriner proteinlerin bileşenidir (44, 45).

2.6.5. Yapısına Göre Üriner Taş Tipleri:

Üriner taşlar yapısına göre organik (MgNH4PO4, ürik asit, sistin ve ksantin) ve inorganik taşlar (CaOx, CaPO4 ve CaOx-PO4, karbonat ve MgNH4PO4 kombinasyonları) olmak üzere iki gruba ayrılır

Bugün dünyada en çok görülen inorganik taşlar CaOx ve CaPO4 karışımı olan mikst taşlardır. Taşların %65-70'i CaOx olmakla beraber mikst olarak bütün taşların %80'inde bulunur. Diyet ile günde ortalama 500-1000 mg Ca alınır. Normalde idrarla atılan Ca miktarı 24 saatte 4mg/kg/gün'ü geçmemelidir. Eğer geçerse tübül lümenlerine gelen kalsiyum miktarı maksimum reabsorbsiyon kapasitesini aştığı için idrarla çok miktarda atılmaya başlaması hiperkalsiüri olarak tanımlanır.

Üriner sistem taşlarının %10-15'ini ise infeksiyona bağlı taşlar oluşturur. Bu taşlara sitruvit veya triple fosfat taşları denir (3).

2.7. Üriner Sistem Taş Hastalığı Tedavisi

Üriner sistemde oluşan taşlar bir insanın hayatta yaşayabileceği en şiddetli ağrıya sebep olabilir. Bu taşlar bulunduğu bölgeye göre kaliks taşı, pelvis taşı, üreter taşı ve mesane taşı olarak isimlendirilmekte ve tedavisi; bulundukları anatomik lokalizasyona, boyutlarına ve oluşturdukları ek komplikasyonlara bağlı olarak değişiklik arz etmektedir. Üreter taşlarında tedavi seçenekleri; gözlem, medikal ekspulsif tedavi (MET), vücut dışı şok dalgası ile taş kırma (ESWL), perkütan antegrad üreteroskopi, retrograd üreteroskopi ve açık/laparoskopik üreterolitotomidir. Bu tedavi alternatiflerinden hangisinin uygulanacağı taşın lokalizasyonuna, taşın büyüklüğüne, mevcut teknolojiye, tedavi maliyetine, cerrahın deneyimine ve hastanın tercihine bağlıdır (46).

Üriner sistem taş hastalığının tedavisindeki en önemli sorunlardan biri, hastalarda saptanan taşların başarıyla tedavi edilebilmesine karşın, yeniden taş oluşma oranının yüksek olması nedeniyle aynı hastada yeni operasyonlar gerekmekte ve bir önlem alınmadığı takdirde on yıl içinde ortalama %50 oranında tekrarlamaktadır (6**).**

Pelvis'de yerleşik taşlar mutlaka tedavi edilmelidir. Aksi takdirde böbrekte fonksiyon bozukluğuna ve iltihaba yol açabilmektedir. Eğer böbrek kaliksi içinde bir taş var ise ve belirgin bir yakınmaya sebep olmuyor ise, belirli aralıklarla izlem yeterli olabilir. Fakat kaliks taşları bulundukları yerde zamanla büyürse veya hareket edip üretere girer ise ağrı, kanama, iltihap gibi ciddi sorunlar ortaya çıkabilir. Bu tür kaliks taşları tedavi edilmelidir (47).

Tedavinin amacı, ilk olarak hastanın ağrısı varsa hastayı bu ağrıdan kurtarıp rahatlatılmasıdır, daha sonra taşın tespit edilip temizlenmesi ve sonraki aşamada yeni

taş oluşumunun veya var olan taşın büyümesinin engellenmesidir. Boyutları 5 mm ve altında olan taşların medikal tedaviyle %40-50 oranında kendiliğinden düşme olasılığı vardır. Taşın boyutu ve yerine göre hasta takip edilebilir. 10 mm ve üzerindeki taşların düşme olasılığı daha düşük olduğu için daha yakın takip edilerek radyolojik takibe alınmalıdır (48). Taşın yeri, hastanın günlük sıvı tüketim miktarı ve aktivitesi de taşın kendiliğinden düşürülmesinde önemli faktörlerdir. Tüm bunlara rağmen taş düşürülemez ise diğer tedavi yöntemlerine geçilmelidir. Hastalara takiplerinde öneri olarak günlük idrar çıkışının en az 2-3 lt/gün olacak şekilde sıvı alımlarını ayarlamalarına dikkat etmeleri gerektiği ve taş analizi yapıldıysa uygun diyet programlarına girmeleri önerilmelidir (46).

Üriner sistem taşlarının altında yatan patofizyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılması ile birlikte MET kavramı gelişmiştir. MET‘deki amaç üreter peristaltizmini bozmadan üreterin düz kas yapısında gevşeme sağlamak, hastanın hissettiği ağrı şiddetini ve sıklığını düşürmek, taşa bağlı olarak üreter mukozasında oluşmuş olan ödem ve inflamasyonu azaltmak ve enfeksiyöz durumunu engellemektir. Bu amaçla çeşitli ilaç seçenekleri mevcuttur (46).

ESWL (extracorporeal shock wave lithotripsy) ilk olarak 1980 yılında Almanya’da insanlarda kullanılmaya başlamıştır. Bu tarihten günümüze kadar çok sayıda firma tarafından farklı modellerde ESWL cihazları piyasaya sürülmüştür. ESWL’nin kısaca prensibi bir güç kaynağından çıkan şok dalgalarının taşın üzerinde odaklanarak kırılmasını sağlamaktır. ESWL her ne kadar akut ve kronik yan etkilere sahip olsa da günümüzde daha az invazif olduğu kabul edildiğinden üriner sistem taşlarının tedavisinde ilk tedavi seçeneği olarak başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (49).

Retrograd İntra Renal Cerrahi, 1990’lı yıllardan sonra rijid endoskopik aletlerin yanında fleksibl üreteroskopların geliştirilmesi ile böbrek taşlarının retrograd endoskopik yaklaşım ile tedavisi giderek artmıştır ve bugün birçok merkezde yapılmaktadır (50).

Açık cerrahi yönteminde böbreğe ulaşmak için posterior lumbotomi, flank yaklaşım veya anteriordan transperitoneal yaklaşımlar kullanılmaktadır. Posterior lumbotomi böbrek pelvisi ve üreter üst uç taşları için ideal bir yaklaşımdır. Flank (lumbar) insizyon böbrek operasyonlarında en sık kullanılan insizyondur. Böbreğin konumuna göre subkostal, interkostal insizyon ya da 11. veya 12. costa rezeksiyonu yapılarak yaklaşılabilir. Karnın ön ve yan tarafında bulunan kaslar ile arkada m. latissimus dorsi

kesilmektedir. Anterior transperitoneal girişim sırt üstü pozisyonunda orta hat veya Chevron insizyonuyla uygulanır. Bu tekniklerle böbreğe ulaşıldıktan sonra, böbreğin anatomik yapısı ve taşın konumuna göre cerrahi teknik seçilir. Taşa pelvis insizyonuyla ulaşılacaksa pyelolitotomi, renal parankim insizyonuyla ulaşılabiliyorsa nefrolitotomi veya sintigrafide fonksiyon göstermeyen, kronik obstrüksiyonlu, kompleks taşları olan ve tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda böbreği almaya yönelik nefrektomi uygulanır (51).

Üriner sistem taş hastalığının tedavisinde ilk laparoskopik cerrahi 1977 yılında Wickham tarafından gerçekleştirilen laparoskopik üreterolitotomi olup, günümüzde açık cerrahi ile uygulanan bütün yöntemler laparoskopik olarak yapılabilir hale gelmiştir bu tedavi de, hastalara küçük bir insizyon açılmasıyla daha iyi bir estetik görünüm, ameliyat sonrası daha az ağrı, hastanede kalma süresinin daha az olması, daha az kanama ve düşük morbidite gibi avantajları mevcuttur (52).

Perkütan Nefrolitotomi (PNL) operasyonu, prone pozisyonunda hastanın cildinden taşın bulunduğu böbrek bölgesine yaklaşık 1 cm çapında yol açılarak endoskopik cihazlarla üst üriner sisteme girilmesi, taşın bulunup, gerekirse kırılarak, çıkarılması esasına dayanmaktadır. Taşın çapı büyük olursa taş böbrek içerisinde litotriptörler ile parçalanmakta ve küçük parçalar halinde dışarı alınmaktadır (53). PNL operasyonunda cilt, fasya ve böbrek bütünlüğü diğer açık operasyonlarda olduğu gibi bozulmamaktadır. Retroperitoneal alanda manüplasyon minimal olduğu için ameliyat sonrası iyileşme daha iyi olmaktadır. Böbrek dokusu kesilmeden aşamalı genişletilerek açıldığı için nefron kaybı ve kanama açık cerrahilere göre daha az olmaktadır. Estetik olarak da deride bırakacağı skar dokusu daha az olmaktadır. Ayrıca böbrek taşlarının tekrarlayıcı olma özelliğinden dolayı diğer cerrahi operasyonlara göre PNL daha avantajlı görünmektedir. Bu özellikleri nedeniyle PNL, minimal invazif bir yöntem olarak kabul görülmüştür (54).

1980'li yıllara kadar böbrek taşlarının tek tedavisi açık cerrahi uygulamasıydı. Daha sonraki yıllardan endoürolojik tedavi yöntemlerinin ve ekstrakorporeal şok dalga litotripsi uygulamasının üroloji pratiğine girmesi ile açık cerrahi tedavisinde belirgin bir azalma olmuştur. Ancak son zamanlardaki teknolojik gelişmelere rağmen girişimsel tedaviler de hala sorunsuz değildir (55). Giderek artan şekilde bir toplumsal sorun haline gelen böbrek taşının tedavisinde önleyici faaliyetler de ön plana çıkmaktadır. Sıvı

tüketiminin artırılması, idrarı artırıcı bitkisel çay ile ürünlerin kullanılması ve sedanter yaşam tarzından uzaklaşma faydalı olabilecek yöntemlerdir (10).

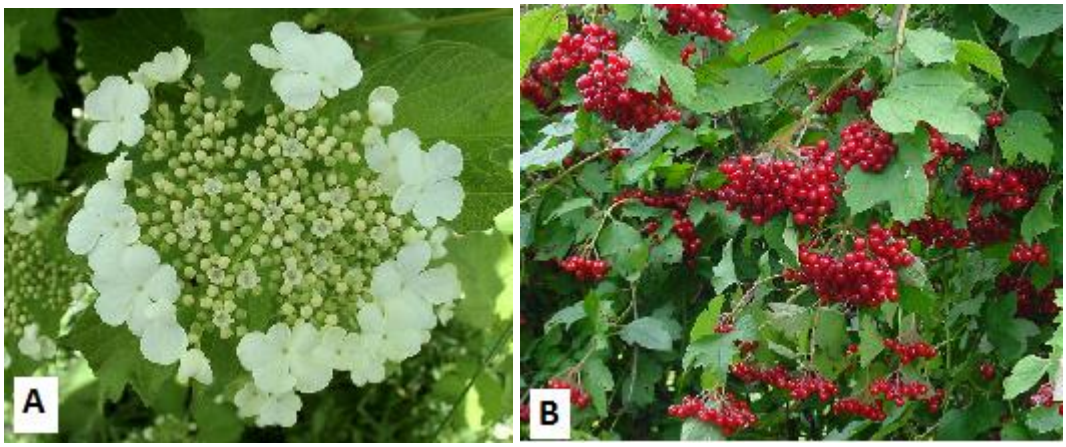
İnsanlık var olduğundan beri, doğayı daima tabii bir eczane olarak görmüştür. Tıbbi bitkilerin tarih içerisindeki yeri MÖ döneme kadar uzanmaktadır. İnsanoğlu doğadan topladığı tıbbi ve aromatik özelliği olan bitkileri tıp, ilaç sanayi, meşrubat, baharat, kozmetik, şifalı ve dinlendirici çay imalatı gibi birçok alanda kullanmıştır. 20. yüzyılın başlarında kullanılan mevcut ilaçların çoğu bitkisel kökenli idi fakat 1970'li yılların ortasında bitkisel ilaç oranı %5'e kadar düşmüştür (10). Ancak günümüzde alternatif tedavi yöntemleri olarak adlandırılan tıbbi ve aromatik bitkilerle tedavinin önemi artmış ve bu alternatif tıp modern tıp tarafından dikkatle takip edilir hale gelmiştir (56).

Anadolu'da halk ilaçları, uzun tecrübeler sonunda derlenmiş ve günümüze kadar gelmiştir. Dolayısıyla bunların nesiller boyu aktarılması ve gelecek kuşaklarında faydalanabilmesi için yapılacak çalışmalar oldukça önemlidir. İç Anadolu'da geniş bir bölgede yetişen Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) bitkisinin meyve suyunun Kayseri yöresinde halk arasında böbrek taşlarını erittiği söylenmekte ve böbrek taşı olan insanlar tarafından yıllardır kullanılmaktadır.

2.8.Viburnum opulus (gilaburu):

Türkiye birçok meyve türünün gen merkezi ve doğal yayılma alanıdır. Bugün dünyada yetiştirilmekte olan 138 kadar meyve türünün 75'i Türkiye'de yetiştirilmekte ve bu tür zenginliği yanında çeşit bolluğu da mevcuttur. Gilâburu bu tür ve çeşit zenginliği içindeki (*Viburnum opulus* L.) meyvelerden birisidir (14).

Magnoliopsida sınıfı, Asteridae alt sınıfı ve Dipsacales takımı, Caprifoliaceae familyası, *Viburnum* cinsine giren gilâburunun 230'dan fazla türü vardır. Bu türlerin Güney Amerika'dan Doğu Asya'ya kadar endemik olarak bulunduğu bilinmektedir (57). Gilâburu bitkisi Doğu Avrupa ülkelerinde geniş bir yayılım gösterir. Özellikle Türkiye, Kuzey Avrupa, Kuzey Asya, Türkistan, Kuzey Batı Afrika ve Kanada'da dağılmıştır (58). Bu bitki Türkiye florasında dört türle temsil edilmektedir ; *Viburnum opulus* l., *V. orientale* pallas, *V. lantana* l. ve *V. tinus*. *V. lantana* Doğu Karadeniz Bölgesi, Orta Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgesinde 1000-2000 m.'de; *V. opulus* genellikle Kuzey Anadolu'da, nadiren de Güney ve Orta Anadolu'da 10-1450 m.'de ve *V. orientale* ise Kuzey Anadolu'da 500-1800 m. yükseklikte kendiliğinden yetişmektedir (59).



Resim 2.9 Gilâburu: (A) çiçekleri (B) meyvesi (60)

Üzüm meyvesini andıran, genellikle 30-40 meyve tanesi bir salkımı oluşturan ve kırmızı renkli meyvelere sahip olan gilâburu Selçuklular ve Osmanlılar zamanında çiçeklenme dönemindeki güzelliğinden dolayı "gül ebru" ismi verilmiş ve bu isim dilden dile değişikliğe uğrayarak; Kayseri ve çevresinde "gilâburu, gilebolu, gilaboru, gilabı, giraoğlu", Konya'da "giligili, gilaboru veya giraboğulu", Sivas ve Yozgat'ta "gilâburu, girabolu, geleboru", Tunceli'de "dağdağan, dağdığan, geleboru, gilabada ve gildar" isimleri ile adlandırılmıştır (14, 61-63). Gilâburu bitkisi ingilizcede Crambark, Guelder Rose, European Cranberrybush gibi isimlerle de anılmaktadır (63).

Viburnum opulus daha çok yazları sıcak ve kurak, kışları soğuk olan karasal iklime uyum sağlamıştır. Bitki olarak çoğunlukla çalı formunda olup, bazen küçük bir ağaç görünümü kazanmaktadır. Yaprakları karşılıklı olup, bir sonraki ile çapraz, kenarları kertikli, 3-5 loplu yapıdadır. Yapraklar ilkbaharda yeşil olup sonbaharda açık kırmızı bir renk almaktadır. Şemsiye şeklinde ve toplu çiçek yapısına sahiptir. Çiçekler Mayıs-Haziran aylarında açmaktadır. Meyveleri önce yeşilimsi renkte olup olgunluğa doğru koyu kırmızı bir renk alır ve içerisinde bir adet kalp şeklinde tohum bulunur. Meyveler genellikle küre şeklinde, ince kabukludur. Meyvelerden 30-40 tanesi bir araya gelerek bir salkımı oluşturur (64) (Resim 2.9).

Gilâburu ülkemizde Kayseri, Bursa, Tokat, Ankara, Samsun, Trabzon, Artvin, Sivas, Kırşehir, İstanbul ve İzmir çevresinde doğal olarak yetiştirilmektedir. Özellikle Kayseri ve civarında yetişen bir meyvedir. Eylül– Ekim aylarında hasat edilen meyveler toplandıktan sonra su dolu kaplar içerisinde olgunlaştırılır sonra suyu sıkılarak ve genellikle sulandırılıp şeker ilave edilerek içecek olarak tüketilmektedir. *V. opulus* meyvelerinde organik asit olan L–malik asit hâkimdir. Gilâburu 6.80-8.29 g gallik

asit/kg oranında polifenol içerir. Gilâburu'nun kabuk, meyve, çiçek ve suyunun geleneksel tıpta ve değişik alanlarda geniş bir kullanımı bulunmaktadır. Taze gilâburu meyvesinin kuru bileşiminde % 7.81 suda çözünebilir kuru madde, % 5.83 indirgen şeker, % 6.71 ham protein, % 9.86 ham selüloz, 560 mg/kg askorbik asit, 402. 62 mg/kg Na bulunmaktadır. Ayrıca yapılan bir çalışmada bu meyvede kuru maddenin % 4.2 lipit, % 0.98 protein, % 82.9 çözünür karbonhidrat içerdiği belirlenmiştir. 1 gram kuru maddenin enerji içeriği 3.8 kcal olarak tespit edilmiştir (13).

Gilâburu meyvesi vitamin K, viburnin, isovalerianik asit, salisin, salik asit ve reçine içerir. Ayrıca içinde bulunan valerik asit bitkiye kendine özgü bir koku verir. Bol miktarda C vitamini ve antioksidan özellik gösteren maddeler içeren gilâburu meyvesi gıda endüstrisinde kullanımının yanında meyveleri boya ve mürekkep endüstrisinde de kullanılır (65). Kanada'da kültür bitkileri içerisine alma çalışmaları devam etmektedir. Avrupa'da geç çiçeklenen ve beyaz çiçekli çeşitleri yaygındır. Sonbahara doğru olgunlaşan meyveleri, kışın dahi ağaçta kalabilir. Bugün Avrupa'da Aureum, Compactum, Manum, Notcutt ve Roseum gibi çok sayıda çeşidin yetiştiriciliği yapılmaktadır. Hollanda ve İngiltere'de kültürel olarak yetiştirilmektedir. Norveç ve İsveç'te yıllardır unlu mamullere katılmakta, Kanada'da jele benzer tatlı yapımında kullanılmaktadır. ABD'de Cramp Bark olarak bilinen gilaburu bitkisinin kabuklarından sinir hastalıkları, halsizlik, kramp giderici, sara, tetanoz, romatizma hastalıkları gibi daha birçok hastalıkların tedavisinde tıpta başarı ile kullanılmaktadır. Kuzey Amerika'da kırsal peyzaj çalışmalarında 38 tür arasından en iyi sonuç veren türlerden biri olarak gilâburu bitkisinin seçildiği kaydedilmiştir. 72 tür arasında SO2'ye hassasiyet testinde gilâburu bitkisinin en çok dayanan bir tür olarak belirlenmesi ve sanayi bölgesi ve otoyollar gibi aşırı kirlenen alanlarda bu bitkinin kullanımının önerilmesi, gerek peyzaj düzenlemelerinde gerekse kırsal ağaçlandırmasında bu türün iyi sonuç vermesi gilaburuya olan ilgiyi artırmıştır (64).

Geleneksel olarak gilâburunun yüksek tansiyon, tüberküloz, nefes darlığı, sindirim problemleri ve soğuk algınlığını önlediği bilinmektedir. Bitkinin kırmızı meyveleri şeker hastalığı için kullanılmaktadır. Terkibinde antosiyan türevleri, kateşik tanen, gallik tanen ve saponin bulunup tanenlerin astrenjan ve antioksidan, saponinlerin antienflamatuar etkileri olduğu belirtilir. Gilâburu meyvesi genelde böbrek ve safra kesesi rahatsızlıklarının giderilmesinde kullanılır. Ayrıca Kayseri'de halk arasında

böbrek taşlarını erittiği söylenmektedir Salkım halindeki kırmızı meyveler sonbaharda, yani olgunlaştıktan sonra toplanır. Bu şekilde yenilebilir ya da suyu sıkılarak içilebilir. Gilâburu suyunun, böbrekte oluşan kum ve taşları eritici özelliği olduğu bilinmekte ve Anadolu'da safra kesesi hastalıkları ile bazı karaciğer hastalıklarının tedavisinde de bu bitkiden yararlanılmaktadır (13, 66, 67)

V. opulus idrar arttırıcı, müshil ve yatıştırıcı etkilere sahiptir. Safra ve karaciğer hastalıklarına karşı Orta Anadolu bölgesinde kırmızı renkli meyvelerin (gilaburu meyvesi) suyu kullanılmaktadır. Meyveler yemiş olarak da yenilmektedir. *V. lantana'*nın taze dal kabukları ise haricen kızartıcı ve ağrı kesici olarak kullanılmaktadır (61).

2.9 Deneysel Olarak Böbrek Taşı Oluşturma

Böbrekler ve renal tübülleri hakkında anatomik ve fizyolojik rolleri de dahil olmak üzere taş oluşum patogenezinde rol oynayan her sürecin her aşamasını aydınlatabilen başarılı hayvan modelleri oluşturulabilmektedir (**7**). Hayvan modelleri çalışmaları böbrek taşı hastalığının üriner süpersaturasyonun artışı sonucu gerçekleştiğini göstermiştir (68). Bu tür çalışmalarda tavşan ve köpek gibi hayvanlar kullanılsa da üriner sistem taşları konusunda en çok çalışılan hayvanlar sıçanlardır. Bu amaçla üriner pH'ın manipüle edilmesi, kristalize olabilen maddelerin idrarla atılımının artırılması ve kristalizasyon inhibitörlerinin atılımının önlenmesi gibi metotlar kullanılmaktadır (7).

İnsanda oluşan en yaygın böbrek taşı CaOx taşıdır. Sıçanlarda CaOx taşı başta olmak üzere spontan olarak üriner sistem taş oluşumu ihtimali son derece düşüktür bu nedenle CaOx taşları akut veya kronik hiperoksalurinin indüklenmesi yolu ile oluşturulur. Bu amaçla sodyum oksalat, amonyum oksalat, hidroksi L prolin, etilenglikol (EG) ve glikolik asit gibi birçok ajan kullanılabilir. Bu ajanlar sıçanın yemi veya suyu içerisine katılarak oral yoldan uygulanmakla birlikte gavaj yoluyla veya intraperitoneal olarak verilebilir. Aynı hiperoksalirik ajanlar, amonyumklorid uygulanması ile birlikte idrarın pH'sı düşürülerek de verilebilmektedir. Deneysel sıçan modelinde CaOx ürolitazis yalnız EG veya EG ile birlikte amonyumklorid (AC) gibi kimyasallarla birlikte kombine edilerek indüklenir. EG oksalatın metabolik öncüsüdür. Sıçanlara EG verilmesi hiperoksaluri, CaOx kristaluri ve bazen böbrekte CaOx kristallerinin birikimine neden olmaktadır (68, 69).

Testesteron nefrolitazis oluşumunda çok önemli bir role sahip olduğundan erkek sıçanlarda CaOx nefrolitazis sağlanması dişi sıçandan daha kolaydır. Dişi sıçanlarda ise CaPO4 taşları daha kolay oluşur (7).

Böbrek ve ureter taşlarının oluşumunun önlenmesi veya taşların yok olması için son zamanlarda tıbbi tedavilerin yararları rapor edilmesine rağmen klinik tedavide kullanmak için tatmin edici bir ilaç henüz bulunmamıştır (70).

Literatürde deneysel böbrek taşı oluşturma yöntemlerinde EG ve AC farklı dozlarda kullanılarak farklı sürelerde farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Khan ve ark. erişkin erkek sıçanlara %0.75'lik EG ve %2'lik AC verilmesi ile 3. günde kalıcı kristaluri, 7. günde nefrolitazis ile sonuçlandığını bildirmiştir. EG'un tek başına uygulanması ile 12. günde kalıcı kristaluri oluşmuş, 3 hafta sonra sıçan böbreklerinde kristal kümelerinin biriktiğini belirtmiştir (7).

Mardani ve ark. %0.2, %0.4, %0.8 ve %1.6 EG dozlarını iki farklı sürede sıçanlara vermiş, etkisini değerlendirmiştir. Üriner oksalat atılımının EG dozunun artışı ile orantılı olarak artış gösterdiği, bunun aksine idrarda Ca atılımının azaldığını aynı şekilde sitrat ve Mg atılımının da azaldığını bildirmiştir (71).

Fan ve ark. EG ile oluşturulan deneysel modelde AC etkisini tespit etmek için sabit %0.75'lik EG ile %0.5 , %0.75 , %1 AC dozlarını karşılaştırmıştır. %0,75'lik EG ve en az yüzde %0,75'lik AC kombinasyonunun böbrek kristal birikimi için gerekli olduğunu bildirmiştir (69).

Thatikonda ve ark. %0.75 etlien glikol ve %1 amonyum klorür kullanarak böbrek taşı oluşturmuş glochidion velutinum bitkisinin böbrek taşı üzerine etkisini araştırmıştır (72).

Chandaka ve ark. %0.75 EG kullanarak böbrek taşı oluşturmuş, plectrtanthus tomentora bitkisinin böbrek taşı üzerine etkisini araştırmıştır (73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada hayvanlar üzerinde yapılan uygulamalar hayvan hakları ve hayvan deneyleri etiğine uygunluğu, Erciyes Üniversitesi, Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulunun 12.08.2012 tarih ve 12/89 numaralı kararı ile onaylanmış (Ek 1) ve çalışma Hakan Çetinsaya Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) gerçekleştirilmiştir.

3.1. Gilâburunun Toplanması ve Toz Ekstratlarının Elde Edilmesi

Bu çalışmada kullanılan gilâburu meyvesi, Kayseri ili Hisarcık beldesinde gilâburu meyvesinin hasat zamanı olan 2 Ekim 2015 tarihinde elle toplandı. Toplanan gilâburu meyvesi içinde bulunan yaprak, çöp vb. kısımlar ayıklanarak musluk suyuyla yıkandıktan sonra geleneksel kullanıma uygun olarak yaklaşık iki ay boyunca su dolu bir kapta bekletilerek meyvelerin olgunlaşıp, yenilebilecek bir tada gelmesi sağlandı. Daha sonra tartılarak meyveler preslendi ve Gilâburu suyu elde edildi. Elde edilen meyve suları vakum altında rotavaporda 37-38 ºC de (Ilmvac vakum pompası, Heidolph Laborat 4000 efficient) yoğunlaştırıldı. 1 kg gilâburu meyvesinden elde edilen 625 ml meyve suyundan yaklaşık 58 g toz meyve ekstresi elde edildi. Tüm ekstreler liyofilize (Labconco Freezone 4,5) edildi ve kullanım anına kadar -20 ºC'de saklandı.

3.2. Gilaburu Ekstrelerinin Doz Miktarının Belirlenmesi

Halk arasında böbrek taşı hastalığı olan insanlar için günde yaklaşık 1 kg gilaburu meyvesinin suyunun taze olarak hazırlanıp 1/1 sulandırılarak içilmesi önerilir (74). 1 kg gilaburu meyvesinden 625ml meyve suyu elde edildiği ve 1/1 sulandırıldığı düşünüldüğünde alınan sulandırılmış meyve suyu miktarı 1250 ml olup bu da bir kişinin alması gereken sıvı miktarının (yaklaşık 2000-2500ml) yarısına tekabül etmektedir. Bir başka ifade ile böbrek taşı olan insanların günlük sıvı tüketiminin yaklaşık 1/4'ü kadar gilaburu suyu tüketmesi gerekmektedir. Ratların günlük su tüketimi 10-12ml/100g olarak bildirilmiştir (75). Bizim çalışmamızda ki rat ağırlıkları 190-300 g aralığında olduğu için su tüketimleri 22-36 ml olarak hesaplandı. Gilaburu suyu extratının elde edilmesi sırasında bazı özelliklerini kaybetme ihtimali göz önünde tutularak

tüketilen sıvı miktarının 1/4'üne değil 1/2'sine tekabül eden gilaburu suyundan elde edilen ekstre günlük olarak 2.5 ml su içinde çözülerek gavaj ile ratlara verildi. 7500 ml gilaburu suyundan 700 g liyofilize gilaburu ekstratı elde edildiği için 1ml gilaburu suyunda 0.09 g gilaburu ekstratı elde edilmektedir. deney süreci başladığında her gün ratların ağırlığına göre yaklaşık 1-1.5 g günlük doz hesaplanarak hayvanlara verildi.

3.3. Deney Hayvanlarının Temini

Çalışmada ortalama ağırlıkları 190-320 g arasında değişen 40 adet Spraque Dawley cinsi erkek sıçan DEKAM'dan temin edilmiştir. Sıçanların ağırlık değişimleri hassas terazi ile çalışma başlangıcında ve bitiminde ölçüldü. Her rat, ilk gün konvensiyonel kafesten alınarak Deney süreci başlamadan önce 3 gün süreyle alışmaları için her kafeste bir rat olmak üzere metabolik kafeslere yerleştirildi. Hayvanlar standart deney hayvanı bakım koşullarında, optimal ısı (22±1 ^{o}C), optimal nem (%50) ve ışıkta (12:12 saat aydınlık-karanlık) barındırıldı. Hayvanlar çalışma süresince aynı standart sıçan yemi ile beslendi ve içme suyu olarak çeşme suyu günlük olarak verildi. Metabolik kafeste ratların yem ve suya ulaşımları serbest bırakıldı (ad libitum) ve günlük su tüketimleri kaydedildi. Sağlık değişikliklerini saptamak için günde iki defa gözlem yapıldı.

3.4. Böbrek Taşı Oluşturulması İçin Yapılan Ön Çalışma

Yaptığımız ön çalışmada, %0.75 EG ile %1 AC karışımı günlük olarak sıçanların (N:14) içme suyuna katılarak deneysel olarak böbrekte taş oluşumu belirlenmeye çalışıldı. Hayvanların günlük su tüketimleri ve idrar çıkışları kaydedildi. Deneyin 3, 5 ve 8. günü, toplanan idrar örnekleri 15 ml'lik tüplere alınarak tam otomatik idrar tetkiki (T.O.İ.T.) testi için Erciyes Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuarına gönderildi ve idrarda kristal oluşup oluşmadığına bakıldı. CaOx kristalüri olan hayvanların CaOx böbrek taşı hastalığı için yüksek risk altında oldukları, literatürde belirtildiği için (76) belli aralıklarla idrarda T.O.İ.T. testi yapılarak kristallere bakıldı.

8. günde CaOx kristali tespit edilen 3 sıçan sakrifiye edildi, sağ ve sol böbrek çıkarılarak böbrek ağırlık, uzunluk, kalınlık ve genişlik ölçümleri yapıldı. Kesitler alınarak stereo mikroskopta incelendikten sonra bölüm 3.9'da anlatılan şekilde histopatolojik prosedür izlendi. 11 hayvan ile araştırmaya devam edildi. 9. günde bir hayvan öldü ve diğerlerinde su tüketiminin ve idrar çıkışının az olduğu belirlendi. AC ilavesinin böbrek fonksiyonlarını bozduğu düşünülerek 9. günde içme suyuna sadece

%0.75 EG katılarak çalışmaya devam edildi. Böylelikle çalışmanın daha uzun süreli olması amaçlandı. 20. gün 10 sıçan sakrifiye edildi. Sağ ve sol böbrek çıkarılarak böbrek ağırlık, uzunluk, kalınlık ve genişlik ölçümleri yapıldı. Makrokesitler alınarak stereo mikroskopta incelendi. Ayrıca histopatolojik inceleme için dokular hazırlandı ve Hematoksilen - Eozin (H-E) ve Pizzolata (PZ) boyama yöntemleri ile boyanarak ışık mikroskobunda sonuçlar değerlendirildi.

3.5. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Gilâburu Suyunun Verilmesi

Sıçanlar önce iki gruba ayrıldı. Birinci grupda gilâburunun koruyucu etkisi, ikinci grup hayvanlarda ise tedavi edici etkisi araştırıldı. Hayvanlara hiçbir işlem yapılmadan önce ağırlıkları not edildi. Her bir hayvan ayrı ayrı metabolik kafeslere (Resim 3.1 A ve B) yerleştirildi ve tüm hayvanların yem ve su ulaşımları serbest bırakıldı. Gilâburunun koruyucu ve tedavi edici etkisi metabolik kafeslerin sayılarının az olması (toplam 14) nedeniyle farklı zamanlarda çalışıldığından negatif kontrol grubu için aynı hayvanlar kullanılırken her bir çalışma için farklı pozitif kontrol grubu oluşturulmuştur.

3.5.1. Gilâburunun koruyucu etkisinin araştırılması:

Negatif Kontrol grubu (n=6): Normal diyetle beslendi ve böbrek taşı oluşturma prosedürü uygulanmadı.

Pozitif Kontrol Grubu (n=7): Böbrek taşı modelini oluşturmak amacıyla içme suyuna 8 gün süreyle günlük olarak hazırlanan %0.75 EG (EG) ve %1 NH_4Cl (AC) katıldı (72).

Gilâburunun Koruyucu Etkisi (n=7): Böbrek taşı oluşturmak amacıyla içme suyuna sekiz gün süreyle % 0.75 EG ve %1 NH_4Cl katılırken gilâburu suyunun böbrek taşı oluşumu üzerine koruyucu etkisi test etmek amacıyla hayvanlara ağırlığına göre 1. gün başlanarak 8 gün süresince gilâburu ekstratı verildi.

3.5.2. Gilâburunun tedavi edici etkisinin araştırılması

Negatif Kontrol grubu (n=6): Normal diyetle beslendi ve böbrek taşı oluşturma prosedürü uygulanmadı.

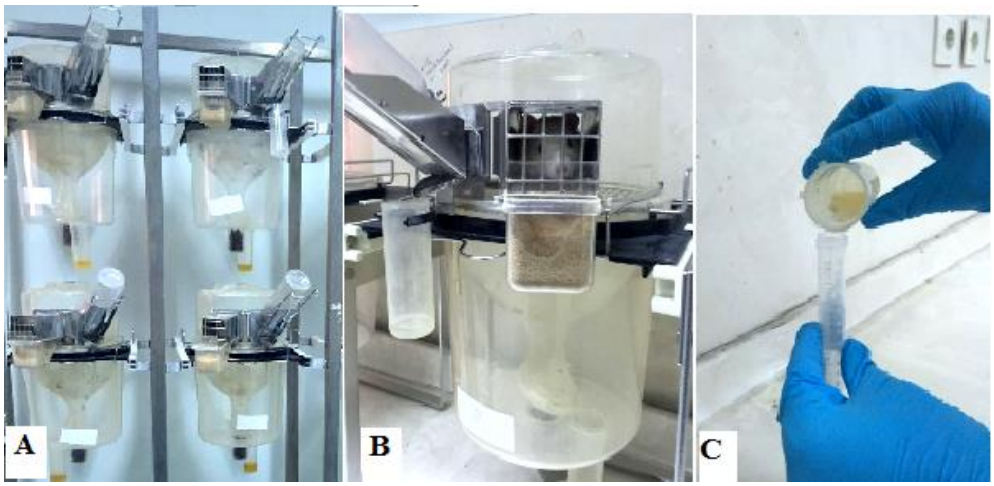
Pozitif Kontrol Grubu (n=7): İlk sekiz gün içme suyuna % 0.75 EG ve % 1 NH_4Cl verilerek böbrek taşı oluşturduktan sonra içme suyuna sadece % 0.75 EG verildi.

Gilâburunun Tedavi Etkisi (n=7): İlk 8 gün içme suyuna % 0.75 EG ve % 1 NH_4Cl verilerek böbrek taşı oluşturduktan sonra içme suyuna sadece % 0.75 EG verilirken her bir hayvana ağırlığına göre 12 gün boyunca gilâburu ekstratı verildi.

Hayvanlara verilecek günlük gilâburu suyu ekstratı Bölüm 3.2'de anlatıldığı gibi hayvan ağırlığının %10'nun yarısı ml cinsinden hesaplandı ve 0.09 (1ml gilâburu suyundan elde edilen gilâburu ekstratı) ile çarpılarak elde edildi. Elde edilen ekstrat 2,5 ml su içinde çözülüp vortekslendikten sonra 5 ml'lik enjektörlere alındı her gün aynı saatte gavaj ile ratlara verildi.

3.6. İdrarda Biyokimyasal Analiz

Tüm gruplarda deneyler hayvanların ortama uyum süreci (üç gün) sonrası başlatıldı. Her iki deney grubunda da, tüm gruplarda bahsedilen uygulamalar, her gün aynı saat dilimi içerisinde gerçekleştirildi. Tüm gruplarda deney döneminde hayvanların günlük su (ml) tüketimleri ve 24 saatlik idrar çıkışı miktarları (ml) kaydedildi. Çalışma sürecinde her gün 24 saatlik idrar örnekleri 100 ml'lik tüplerde toplandı.



Resim 3.1. A-Metabolik kafes standı B- Metabolik kafes C- İdrarların toplanması.

Her hayvanın 24 saatlik toplam idrar miktarı ölçüldü. Koruyucu grupta 0, 4, ve 8. gün, tedavi grubunda ise 0, 4, 8, 12, 16 ve 20. günde toplanan idrar örneklerinden 2 ml'si epondorf tüplerine alınarak Ca, ürik asit, Mg, kreatinin değerlerinin belirlenmesi için Erciyes Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuarına gönderildi. Kalan idrar örnekleri ise -20^{0}C'de dondurularak oksalat ve sitrat ölçümü için saklandı (Resim 3.1 C).

Oksalat kiti (B.E.N s.r.l. REF OX8850) ve sitrat kiti (B.E.N s.r.l. REF C18820) firma aracılığıyla temin edildi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

ve Anatomi Anabilim Dalı laboratuarında oksalat ve sitrat değerleri manuel olarak çalışıldı.

3.6.1. Oksalat tayin yöntemi:

Kit içerisinde 5 reagent (belirteç, ayıraç) hazır olarak bulunmaktadır. Reagent 1 ve reagent 5 kör hazırlamak için kullanılır. Liyofilize halde olan reagent 2 ve reagent 4 distile su ile hazırlandı. Reagent 3 ise örnek saflaştırıcısıdır, kullanıma hazırdır. Daha önce toplanan ve –20ºC'de dondurulmuş olan idrar oda sıcaklığında bekletilerek çözünmesi sağlandı. +4 ºC de muhafaza edilen kitler de çıkartılarak aşağıda ki prosedür uygulandı.

- Reagent 2 hazırlama: 2 ml distile su reagent 2'ye ilave edildi. 1000 µl ayarlanmış otomatik pipetten 2 defa çekildi. Yavaşça karıştırıldı.
- Reagent 4 hazırlama: 80 ml distile su reagent 4'e ilave edildi, 20 ml'lik cam pipetlere puar yardımıyla 4 defa distile su alarak yavaşça karıştırıldı.
- Plastik tüpler numaralandırılarak spora dizildi. Bu numaraların aynısı örneklere de verildi.
- Örnek idrarların pH'ı kontrol edildi (5-7 arasında olmalı).
- Örnekten 2500 µl alınarak numaralandırılan plastik tüplere koyuldu.
- 1250 µl reagent 4 plastik tüplere örneklerin üzerine ilave edildi.
- 1250 µl distile su plastik tüplere örneklerin üzerine ilave edildi.
- Hazırlanan bu örnekten 4000 µl alınarak reagent 3 üzerine ilave edildi.
- Bu örnekler yaklaşık 1 dakika vortex ile karıştırıldı.
- 3500 g de 15 dakika santrifüj edildi.
- Plastik tüpler numaralandırıldı.
- Reagent 1 den 800 µl, örneklerden 40 µl plastik tüplere koyuldu.
- Kör ve standart hazırlandı.
- 37 ºC de 5 dakika inkübe edildi.
- Tüplere reagent 2'den 80 µl ilave edildi.
- 37 ºC de 5 dakika inkübe edildi.
- 590'nm de spektrofotometrede ölçüm yapıldı.

Kör hazırlama: 800 µl reagent 1 ve 40µl distile su

Standart hazırlama: 800 µl reagent 1 ve 40µl reagent 5

RK: kör absorbans değeri

Hesaplama : (Örnek absorbans değeri –RK/Standart –RK) X 90

3.6.2. Sitrat Tayin Yöntemi:

Daha önce toplanan ve –20ºC'de saklanan idrar örnekleri oda sıcaklığında bekletilerek çözünmesi sağlandı. +4 ºC de muhafaza edilen sitrik asit kiti aşağıda ki prosedüre göre uygulandı.

Reagent 1 liyofilize reagentleri hazırlamak için kullanılan likit reagenttir.

- Örneklerin pH'sı 7'ye ayarlandı.
- Plastik tüpler numaralandırıldı ve spora dizildi. Bu numaraların aynısı örneklere de verildi.
- Bu tüplere 800 µl reagent 2 pipetlendi.
- Üzerine 20 µl örnekten ilave edildi.
- 37 ºC de 3 dakika inkübe edildi.
- 340 nm de absorbans değerleri okundu. (N1 ve RK1)
- 20 µl reagent 3 eklendi.
- 37 ºC de 5-10 dakika inkübe edildi.
- 340 nm de absorbans değerleri 2. defa okundu (N2 ve RK2)

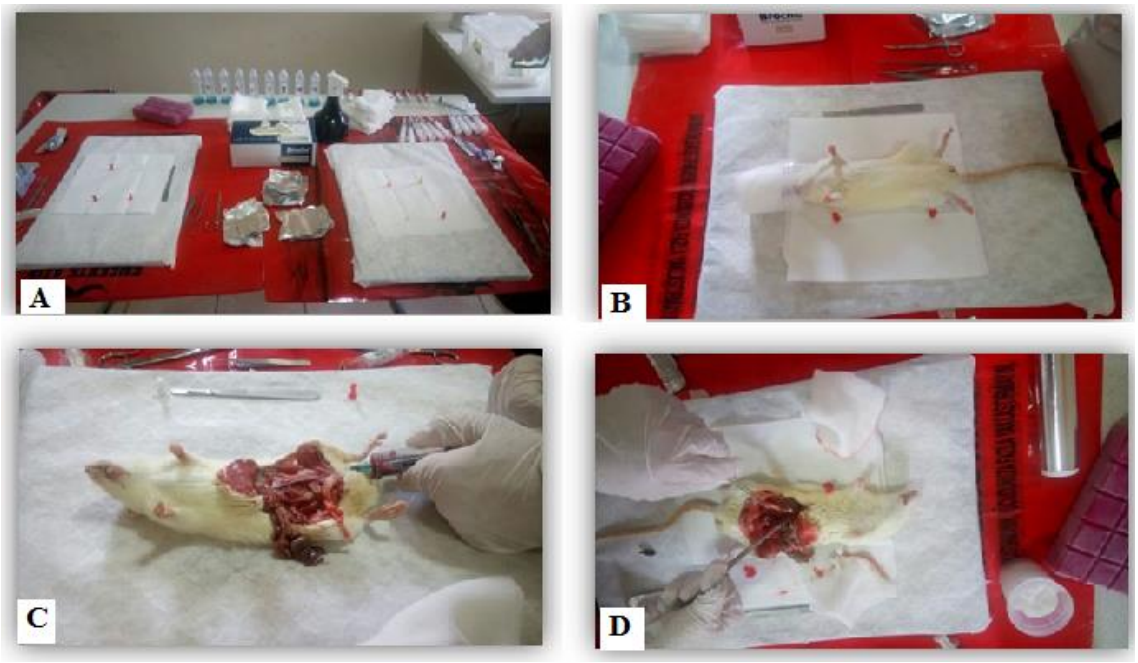
N: örnek absorbans değeri

RK: kör absorbans değeri

Hesaplama: 1.281 x[(N2-N1) – (RK2-RK1) x 1000]

3.7. Kan örneklerinin alınması ve biyokimyasal analizi

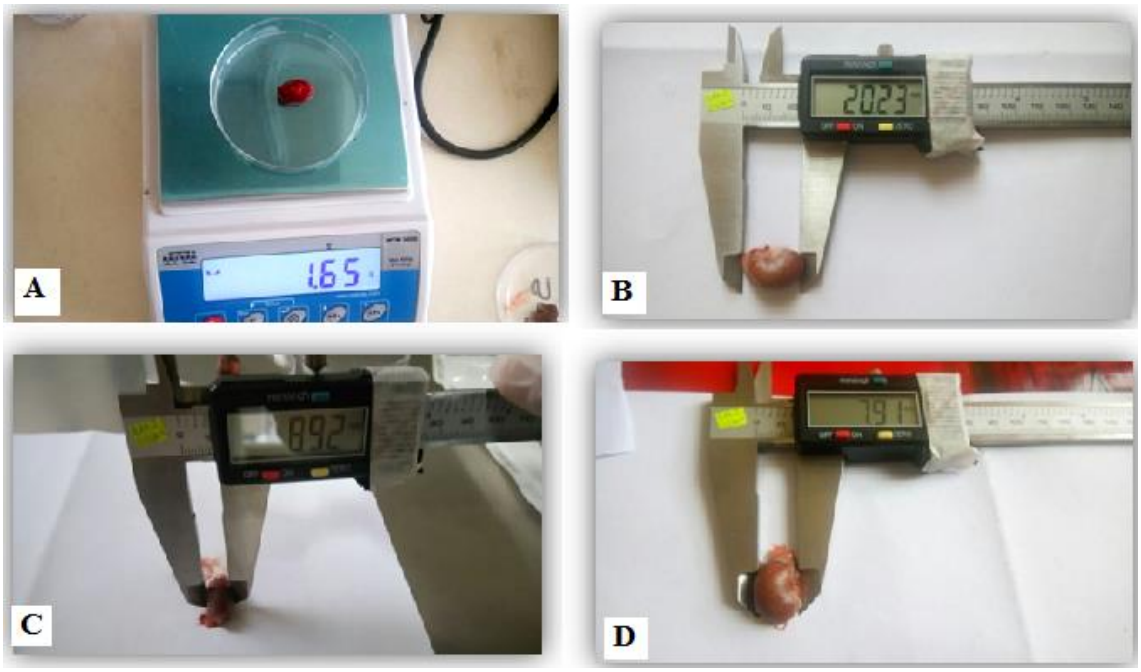
Deney sonunda intraperitoneal olarak ketamin (80mg/kg) + ksilazine (5mg/kg) enjekte edilen sıçanlar anestezi altında (Koruyucu grup 8. gün, Tedavi edici grup 20. gün) uyutuldu. Sırt üstü yatırılan hayvanların karın ön duvarı alkollendikten sonra pubis seviyesinde V harfi şeklinde bir kesi yapılarak karın boşluğuna girildi. Organlar hayvanın sağ tarafına alındı ve aorta'nın çatallanma yerinden enjektör yardımıyla kan alındı. Alınan kan örneklerinden üre, kreatinin, Ca ve Mg değerlerinin belirlenmesi için Erciyes Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuarı'na gönderildi.



Resim 3.2. Sıçanların cerrahi işlemi A-Malzemelerin genel görünümü B-Hayvanın genel anestezideki görünümü C-Kanın alınması D-Böbreklerin çıkartılması

3.8. Böbrek ağırlık, uzunluk, genişlik ve kalınlığının ölçülmesi

Deney gruplarına ait hayvanlar kanları alındıktan sonra servikal dislokasyonla sakrifiye edildi ve böbrekleri çıkartıldı. Her bir hayvanın sağ ve sol böbreği alınarak önce hassas terazi de tartıldı. Sonra kumpas ile extremitas superior ile extremitas inferior arası mesafe (uzunluk), margo medialis zemine bakacak şekilde çevrilerek facies anterior ile facies posterior arası mesafe (kalınlık), hilum renale hizasından margo medialis ile margo lateralis arası mesafe (genişlik) ölçüldü.



Resim 3.3 Böbrek boyutlarının ölçülmesi A-Ağırlık B-Uzunluk C-Kalınlık D-Genişlik

3.9. Histopatolojik Prosedür

Her bir hayvanın böbrek dokusu histopatolojik test için %10 tamponlu formalin içerisine alındı. Frontal olarak trimleri yapılan böbrek dokularının iki günlük tespit işlemini takiben; çeşme suyu, dereceli alkoller (%50, 70, 80, 90, 100), ksilol (ksilol 1 ve ksilol 2) ve parafin (parafin 1 ve parafin 2) basamaklarını içeren histolojik doku takibi gerçekleştirildi (Tablo 3.1). Dokular 56-58ºC'de eriyen parafin ile bloklandı. Parafin bloklar dondurulmak üzere buzdolabına (-10ºC) kondu.

Hazırlanan parafin blokların mikrotomda 5 µm'lik kesitleri alındı. Dokulardan alınan kesitlere yapılan deneme boyaması sonucunda, normal lamlarda dökülmeler olduğu için, kesitler hazır lizinli lamlara alındı. Dokular, Hematoksilen-Eosin (HE) ve Pizzolato's (PZ) metodu ile boyanarak ışık mikroskobunda değerlendirildi.

Tablo 3.1. Parafin doku takip yönteminin aşamaları.

Sıra	Yapılan işlem	Süre
1	%10'luk formalin	iki gece
2	Akarsu	bir saat
3	% 50'lik etil alkol	bir saat
4	% 70'lik etil alkol	bir saat
5	% 90'lık etil alkol	bir saat
6	% 96'lık etil alkol-I	bir saat
7	% 96'lık etil alkol-II	bir saat
8	Absolut alkol-I	bir saat
9	Absolut alkol-II	bir saat
10	Ksilen	bir saat
11	57 ^{0}C'de etüvde eriyik parafin	bir gece
12	Gömme	

3.9.1. Hematoksilen Eosin Boyama Protokolü

- Hazırlanan kesitler deparafinizasyon işlemi için ksilollere alındı (3x10 dakika).

- Hidrasyon işlemi için kesitler dereceli alkollerden geçirilerek distile suya alındı (4x5 dakika).

- Kesitler Harris Hematoksilen solüsyonunda 10 dakika bekletildikten sonra beş dakika akar suda yıkandı.

- Fazla boyanın alınması için akarsuya (5 dakika) alındı.

- Eosinde 5 dakika bekletilen kesitler akarsuda 1 dakika yıkandı. Dereceli alkol serisine alınan kesitler (4x3 dakika) kuruduktan sonra ksilollere alındı (3x5 dakika).

- Boyanmış olan preparatlar entellan ve lamelle kapatıldı.

Hematoksilen-Eosin boyamaları tamamlandıktan sonra böbrek doku preparatlarının ışık mikroskobunda değerlendirilmesi aşamasına gidildi. Doku hasarı değerlendirildi.

Ratların dokularına ait kesitlerin Ca ve CaOx açısından değerlendirilmesi için PZ ile boyanması aşağıdaki protokole göre yapıldı.

3.9.2. Pizzolato's (PZ) Boyama Protokolü

- Hazırlanan kesitler deparafinizasyon ve hidrasyon işleminden geçirilerek distile suya kadar getirildi.

- Preparatlar silver nitrate-hidrojen peroksit solusyonunda 60 watlık ampülün altında 30 dakika süre ile bekletildi.

- Preparatlar distile suda yıkandı.

- Preparatlar eosin solüsyonunda 5 dakika bekletildi.

- Preparatlar daha sonra tekrar distile suda yıkandı.

- Preparatlar önce %95'lik (3 dakika), daha sonra absolut alkolden (3 dakika) geçirilip kurutulduktan sonra ksilol serisine alındı (3x5 dakika).

-Preparatlar ksilolden alındıktan sonra üzerine entellan damlatılarak lamelle kapatıldı.

CaOx siyah renkte gözlenirken, diğer dokular kırmızı renkte gözlendi. Bu boyama sonunda her gruptan 7 farklı sıçana ait doku preparatı ışık mikroskobu altında incelendi. 3 farklı kişi tarafından her bir böbrek dokusunda 12 farklı alanda CaOx kristali sayıldı. Böylelikle alınan kesitte ki böbrek dokusu taranmış oldu.

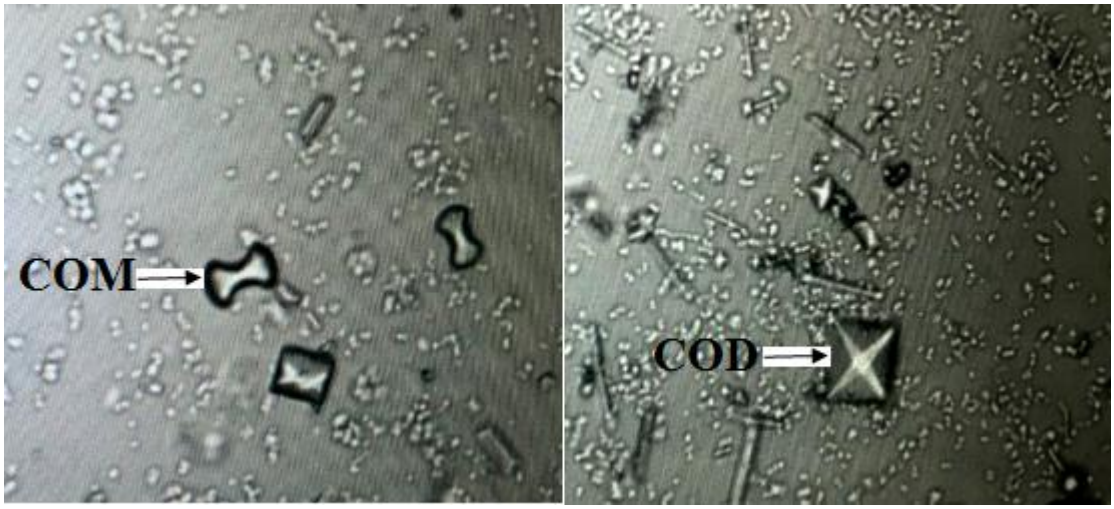
3.10. İstatistiksel Analiz:

Bütün veriler bilgisayar ortamında SPSS 22.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. SPSS istatistiksel analiz programına her bir rat için ayrı olarak günlük su tüketimi, günlük idrar hacmi, idrarda Ca, kreatinin, Mg, ürik asit, oksalat, sitrat değerleri, koruyucu grup için 0, 4, 8. gün, tedavi edici grup için 0, 4, 8, 12, 16, 18 ve 20. gün olarak ayrı ayrı kaydedildi. Ayrıca kanda Mg, kreatinin, ürik asit, Ca değerleri ve böbrek ağırlık, uzunluk, genişlik, kalınlık değerleri (sakrifiye günü elde edilen değerler) istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Araştırmanın tüm verileri için öncelikle tanımlayıcı istatistikler uygulanmıştır. Ölçümle belirlenen değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir. Kullanılan verilerin öncelikle normal dağılıma uygunluk testleri (Shapiro-Wilk testi) yapılmıştır. Yapılan testler sonucu verilerin normal dağılım göstermediği ($p<0.05$) saptanmıştır. Veriler normal dağılım göstermediğinden dolayı istatistiksel analizde non-parametrik testler yapılmasının uygun olacağı belirlenmiştir. Bunun için ikili kıyaslamalarda Mann-Whitney U Testi, ikiden fazla kıyaslamalarda Kruskal–Wallis Testi kullanılmıştır. Elde edilen $p<0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama ± standart sapma şeklinde verildi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi (p değeri) 0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Böbrek Taşı Oluşturulması İçin Yapılan Ön Çalışma

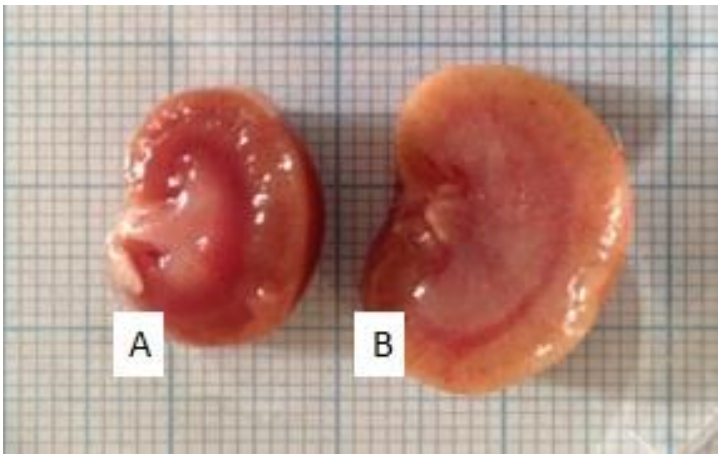
Sıçanların içme suyuna katılan %0.75 EG ile %1 AC karışımının 5. günden itibaren idrarda CaOx kristallerin oluşumuna neden olduğu görüldü. 5. gün, 8 sıçanın 4 tanesinde 16 sahada CaOx monohidrat (COM) ve CaOx dihidrat (COD) kristallerine rastlandı (Resim 4.1 ve 4.2). Sekizinci gün idrarda yapılan tetkik sonucu tüm sıçanlarda COM veya COD kristallerine rastlandı. Literatürde belirtildiği gibi (76, 77) COD kristallerinin genellikle mektup zarfı şeklinde COM kristallerinin ise yuvarlak halter şeklinde veya ince uzun dikdörtgen şeklinde olduğu belirlendi.



Resim4.1. CaOx monohidrat ve dihidrat (COM ve COD) kristalleri

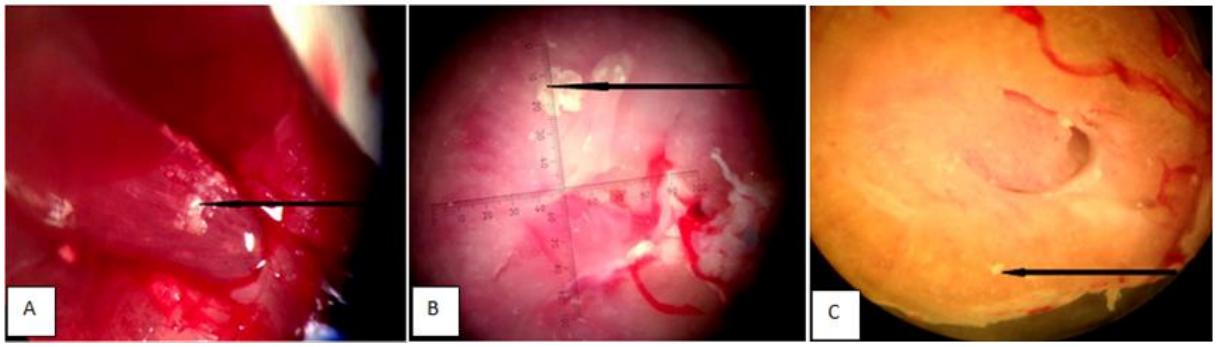
8. günde tüm sıçanların su tüketimi ve idrar çıkışında bir azalmanın olduğu ve hayvanlardan üçünde su tüketiminin 25-30 ml den 8-10 ml ye kadar düştüğü idrar çıkışının da aynı şekilde 8-10 ml den 2-5 ml ye düştüğü gözlendi. Bu sıçanlar (3 sıçan) sakrifiye edilerek her iki böbrek dokusu çıkartıldı. Kontrol grubuna göre taş oluşturulan

grupta böbrek büyüklüğü oldukça artmıştı (Resim 4.2). Böbrek kesitleri stereo mikroskopta incelendiğinde her üç hayvanın böbreğinin korteks, medulla ve papilla bölgelerinde kristal oluştuğu görüldü. 9.günde iki hayvanın idrar çıkışının çok azaldığı (1ml idrar çıkışı) görüldü ve bu hayvanlardan biri öldü. Bu günden sonra içme suyuna AC ilavesi kesilerek yalnız EG ile deneye devam edildi. Sadece EG ilaveli su verdiğimizde hayvanların su tüketimi ve idrar üretiminde artış (50-70 ml su tüketimi ve 25-35 ml idrar çıkışı) olduğu gözlemlendi.



Resim 4.2. Negatif kontrol (A) ve pozitif kontrol (B) grubundaki böbrek görünümü

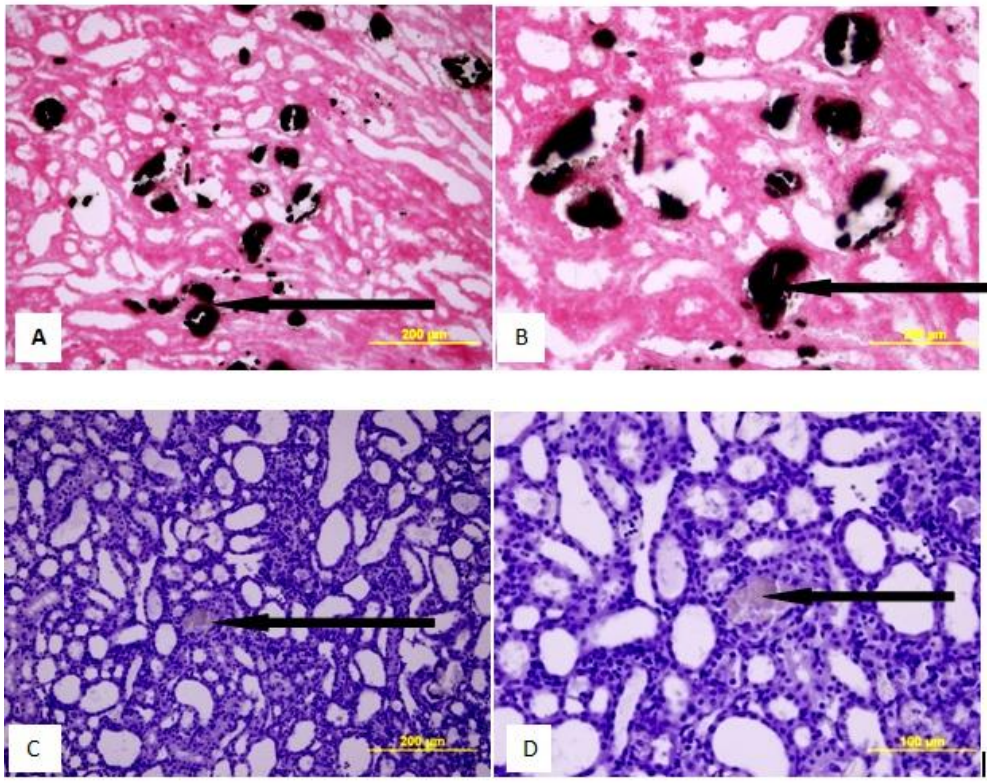
Ön çalışmanın 20. günü hayvanlar sakrifiye edilerek böbrekler çıkartıldı. Böbrekten frontal kesit alındı. Böbrek kesitleri stereo mikroskopta incelendiğinde tüm böbreklerin korteks, medulla ve papillasında kristal oluştuğu görüldü (Resim 4.3 A). Fakat kristal büyüklükleri 8. günde sakrifiye ettiğimiz hayvanlarınkine göre daha küçüktü (Resim 4.3 B ve C).



Resim 4.3 Sıçan böbreğinde papilla'da (A), medulla'da (B) ve kortekste (C) oluşan kristallerin stereo mikroskopta görüntüsü

Ayrıca bu böbreklerle rutin histolojik doku takibi metodu uygulandıktan sonra parafine gömülen bloklardan alınan kesitler Pizzolat (PZ) ve Hematoksilen-Eosin (H-E) boyama

yöntemiyle boyanmış ve kesitlerde taş oluşumu (CaOx kristalleri) gözlenmiştir (Resim 4.4 A-D).



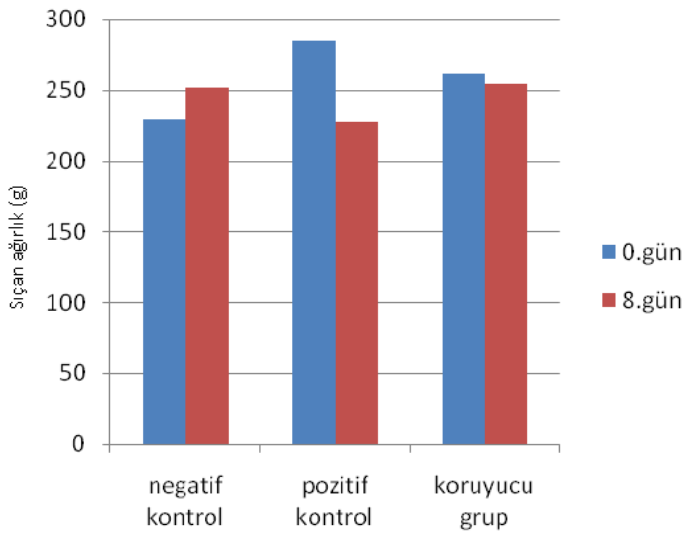
Resim 4.4. Sıçan böbrek dokusunda CaOx kristallerinin histolojik görüntüsü. **A-** PZ boyama X20 **B-** PZ boyama X40 **C-** HE boyama X20 **D-** HE boyama X40

4.2. Gilâburunun Böbrek Taşı Üzerinde Etkileri

4.2.1. Gilâburunun Koruyucu Etkisi

Vücut Ağırlığı: Deney gruplarına ait hayvanların ağırlıkları deney başlangıcında (0. gün) ve sonunda (8. gün) ölçülmüş olup sonuçlar Şekil 4.1 ve Tablo 4.1'de verilmiştir. Böbrek taşı oluşturmak için hayvanların içme suyuna katılan EG ile AC hayvanlarda ağırlık kaybına neden olurken, gilâburu verilen hayvanların ağırlıklarındaki kayıp pozitif kontroldeki hayvanlara göre %75'in üzerinde azalmıştır (Tablo 4.1). Negatif kontrol grubundaki hayvanların tamamında ağırlık artışı (ortalama 21.0 g) gözlendi ve bu ağırlık artışı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Böbrek taşı oluşturulan grupta (pozitif kontrol) bulunan hayvanların hepsinde ise vücut ağırlığında anlamlı bir azalma (ortalama 57.5 g) mevcuttu. Gilâburu verilen koruyucu grupta bir hayvanda ağırlık artışı gözlenirken bir hayvanda vücut ağırlığı değişmediği ve diğer hayvanlarda ise ağırlık

kaybı olduğu tespit edildi. Hayvanların ilk ve son gün arasındaki vücut ağırlığındaki ortalama kayıp 7.5 g olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05)



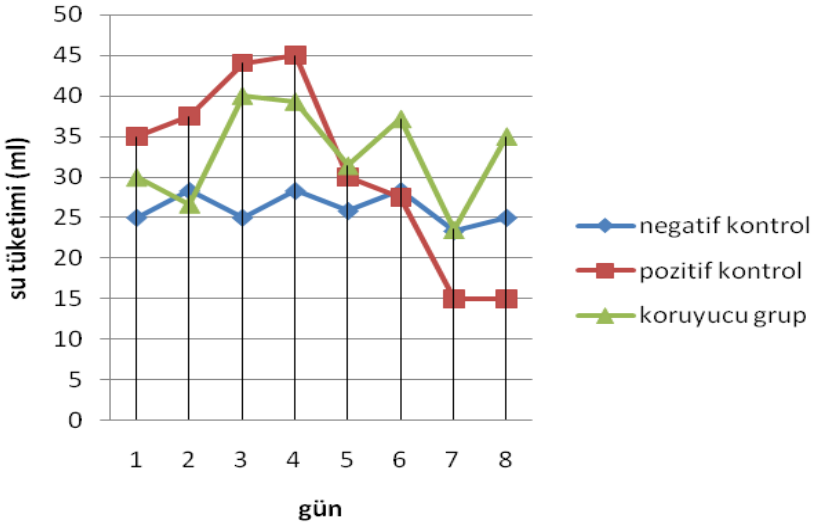
Şekil 4.1. Deney grupları arasındaki ortalama ağırlık değişimi

Tablo 4.1 Deney grupları arasındaki ağırlık değişimi.

AĞIRLIK DEĞİŞİMLERİ (g)									
	NEGATİF KONTROL			POZİTİF KONTROL			KORUYUCU GRUP		
N	0. gün	8.gün	Ağırlık farkı	0. gün	8.gün	Ağırlık farkı	0. gün	8.gün	Ağırlık farkı
1	255	277	+22	250	222	-28	253	225	-28
2	240	251	+11	255	196	-59	273	271	-2
3	221	244	+23	259	241	-18	263	275	+12
4	253	287	+34	265	254	-11	268	268	0
5	196	230	+34	280	208	-72	243	235	-8
6	213	221	+8	285	270	-15	262	255	-7
7	-	-	-	320	233	-87	270	251	-19
ORT. (SD)	**229.7(23.6)**	**251.7(25.9)**	**+21.0**	**285(24.2)**	**227.5(25.8)**	**-57.5**	**261.7(10.5)**	**254.2(18.8)**	**-7.5**

Su Tüketimi ve İdrar Hacmi: Negatif kontrol grubunda ortalama su tüketimi 25-30 ml arasında değişen bir durum gösterirken, pozitif kontrolü oluşturan hayvanlarda su tüketiminin ortalama 15-45 ml arasında değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir. Pozitif kontrol grubunda deneyin 2. gününden itibaren su tüketiminde bir artışın olduğu, 4. günden sonra su tüketimi azalarak 8. günde ortalama 15 ml'ye düştüğü görüldü. Gilâburu verilen koruyucu grupta ise su tüketimi ortalamasında bir dalgalanmanın mevcut olduğu ancak deney sonunda pozitif kontrol grubunda görülen azalma yerine bir artışın olduğu görülmüştür. Böbrek taşı oluşturmak için hayvanların içme suyuna katılan EG ile AC'nin hayvanlarda su tüketiminde önce artışa sonra böbrek taşı

oluşumuna bağlı olarak su tüketiminde azalmaya neden olmuştur. Gilâburu verdiğimiz grupta ise sürekli artış gözlenmiştir (Şekil 4.1. ve Tablo 4.1.).



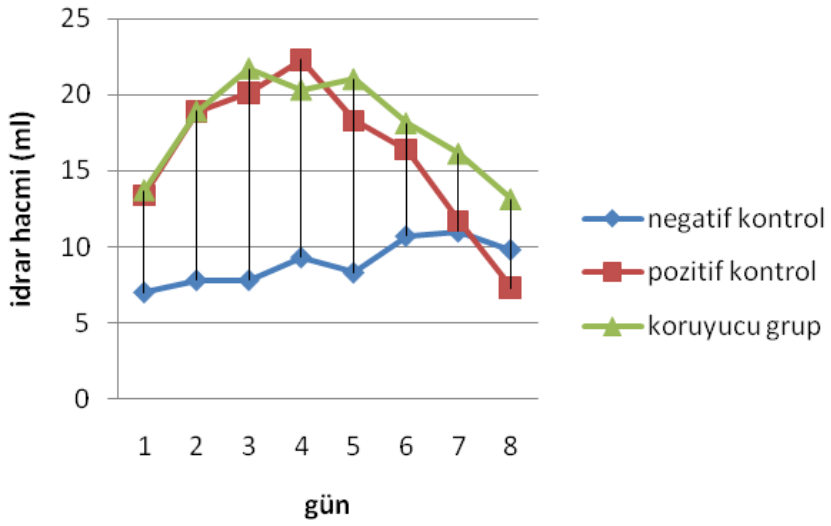
Şekil 4.2. Günlük su tüketimi.

Tablo 4.2.Günlük su tüketimi (ml) tablosu

SU TÜKETİMİ (ml)								
NEGATİF KONTROL GRUBU								
	1.gün	**2. gün**	**3. gün**	**4. gün**	**5. gün**	**6. gün**	**7. gün**	**8. gün**
1	30	30	25	35	25	25	20	25
2	20	30	25	30	20	20	20	25
3	30	25	20	25	25	30	25	20
4	25	30	25	25	30	35	25	30
5	25	25	30	30	25	25	20	25
6	20	30	25	25	30	35	30	25
Ort.(SD)	**25(4.5)**	**28.3(2.6)**	**25(3.2)**	**28.3(4.1)**	**25.8(3.8)**	**28.3(6.1)**	**23.3(4.1)**	**25(3.2)**
POZİTİF KONTROL GRUBU								
1	30	30	50	40	40	25	20	25
2	20	30	50	30	20	20	20	10
3	40	25	40	40	25	30	25	15
4	25	30	45	30	30	35	25	20
5	40	50	25	40	45	10	10	20
6	20	35	40	50	50	50	30	25
7	40	45	60	50	20	30	10	5
Ort.(SD)	**35(7.1)**	**37.5(10.6)**	**55(7.1)**	**45(7.1)**	**30(14.1)**	**27.5(3.5)**	**15(7.1)**	**15(14.1)**
KORUYUCU GRUP								
1	40	35	40	30	30	30	15	40
2	30	10	45	50	25	30	10	20
3	20	40	30	30	20	40	40	50
4	40	20	40	40	20	35	10	30
5	30	25	40	45	45	45	50	50
6	25	27	35	40	30	30	20	45
7	25	30	50	40	50	50	20	10
Ort.(SD)	**30(7.6)**	**26.7(9.9)**	**40(6.5)**	**39.3(7.3)**	**31.4(11.8)**	**37.1(8.1)**	**23.6(15.5)**	**35(15.6)**

Grupların su tüketiminde 4. ve 8. güne ait değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, 4. gün değerlerinde negatif kontroldeki hayvanlara göre pozitif kontrol ve koruyucu grubu oluşturan hayvanların su tüketiminde anlamlı bir artışın olduğu görülürken ($p<0.01$), 8. gün değerlerinde pozitif kontrol grubunda anlamlı bir azalma, koruyucu grupta ise anlamlı bir artış mevcuttu ($p<0.05$). Pozitif kontrol ile koruyucu grup arasında ise 4. günde bir farklılık gözlenmezken, koruyucu grubun 8. gün değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p<0.05$) tespit edildi.

Deneyde tüm gruplarda her gün aynı saatte 24 saatlik idrar çıkışı ölçüldü (Tablo 4.3). Negatif kontrol grubunda 1. gün ile 8.gün arasında idrar hacmi 7-12 ml aralığında idi. Pozitif kontrol grubunda su tüketimi ile doğru orantılı idrar hacminde 0. gün ile 4.gün arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bir artış olurken 4. gün ve 8. gün arasında anlamlı bir azalma ($p<0.05$) vardı. Koruyucu grupta idrar hacim ortalamalarında 3. güne kadar istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p<0.05$), sonrasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bir azalma kaydedildi. Koruyucu grupta ve pozitif kontrol grubunda 8.gün idrar hacim değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bir artış vardı. Koruyucu grup da idrar hacmi diğer gruplardan daha fazlaydı (Şekil 4.3).



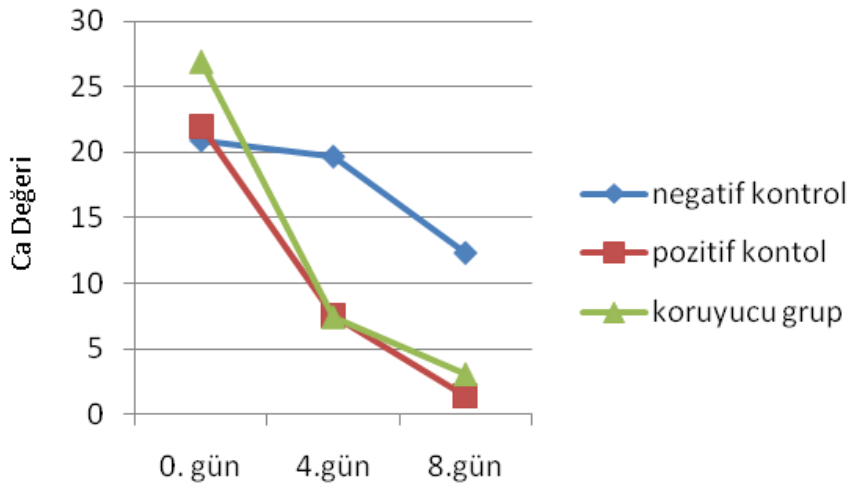
Şekil 4.3. Günlük idrar hacmi ortalaması

Tablo 4.3 Günlük idrar hacmi (ml)

İDRAR HACMİ (ml)								
NEGATİF KONTROL								
	1.gün	**2. gün**	**3. gün**	**4. gün**	**5. gün**	**6. gün**	**7. gün**	**8. gün**
1	12	7	8	10	9	12	13	10
2	9	7	8	9	8	10	8	8
3	8	8	7	9	8	10	12	10
4	10	9	8	12	10	12	11	9
5	8	8	9	8	7	9	10	12
6	10	8	7	8	8	11	12	10
Ort.(SD)	**9.5(1.5)**	**7.8(0.8)**	**7.8(0.8)**	**9.3(1.5)**	**8.3(1.0)**	**10.7(1.2)**	**11(1.9)**	**9.8(1.3)**
POZİTİF KONTROL								
1	20	32	20	16	20	12	7	1
2	14	16	18	28	24	23	10	10
3	20	28	32	36	12	20	7	4
4	12	12	18	24	22	16	14	8
5	8	14	15	14	14	8	8	6
6	10	14	18	20	18	18	18	12
7	10	16	20	18	18	18	18	10
Ort.(SD)	**13.4(4.9)**	**18.9(7.8)**	**20.1(5.5)**	**22.3(7.7)**	**18.3(4.2)**	**16.4(5.0)**	**11.7(4.9)**	**7.3(3.9)**
TEDAVİ GRUBU								
1	13	22	22	24	18	16	15	13
2	14	16	10	20	19	14	15	11
3	12	18	22	8	14	10	17	18
4	12	22	20	20	18	12	20	8
5	10	14	14	18	14	15	18	20
6	10	10	14	12	14	10	12	12
7	25	30	50	40	50	50	20	10
Ort.(SD)	**13.7(5.2)**	**18.9(6.5)**	**21.7(13.3)**	**20.3(10.2)**	**21(12.9)**	**18.1(14.2)**	**16.1(2.9)**	**13.1(4.3)**

Biyokimyasal Analiz Bulguları: Hayvanların idrarları deney başlangıcında (0. gün), ortasında (4. gün) ve sonunda (8. gün) değerlendirildi.

Kalsiyum: İdrardaki Ca değerleri tüm gruplarda başlangıçta birbirine yakın iken ortalama değerlerde deney sonunda bir düşüş söz konusu idi (Şekil 4.4) (Tablo 4.4). Ancak başlangıçta aynı olan değerlerde deney sonunda en yüksek değer negatif kontrolde iken, en düşük değer pozitif kontrol grubunda görüldü. Koruyucu grubun değerlerindeki düşüş negatif kontrole göre daha fazla, pozitif kontrole göre ise daha az idi. Deneyin 4 ve 8. günü elde edilen değerler karşılaştırıldığında negatif kontrol grubuna göre pozitif kontrol ve koruyucu grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.01$) görüldü. 4. gün değerlerinde koruyucu grupla pozitif kontrol grubu arasında bir fark yok iken, 8. gün değerlerinde pozitif kontrole göre koruyucu grup değerlerinde bir artış söz konusuydu ($p<0.05$).

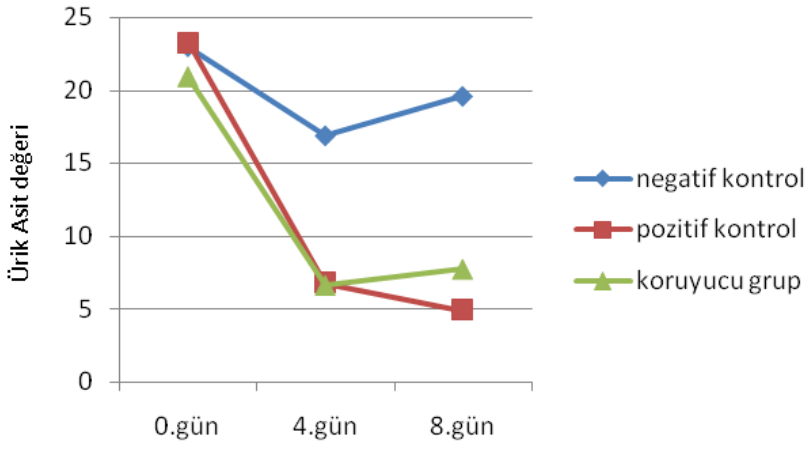


Şekil 4.4. İdrarda ortalama Ca değerleri

Tablo 4.4.İdrarda Ca değerleri

KALSİYUM DEĞERLERİ									
	NEGATİF KONTROL			**POZİTİF KONTROL**			**KORUYUCU GRUP**		
N	**0. gün**	**4.gün**	**8.gün**	**0. gün**	**4.gün**	**8.gün**	**0. gün**	**4.gün**	**8.gün**
1	29.44	26.61	14.88	15.34	5.49	0.81	20.63	5.78	1.19
2	24.44	25.61	15.88	24.01	4.56	0.58	29.63	7.79	8.00
3	23.79	15.68	14.29	23.79	5.51	1.47	30.58	16.40	4.93
4	24.79	16.68	15.29	22.51	4.00	1.22	29.44	2.35	2.23
5	19.53	17.77	7.32	24.18	5.78	2.58	22.51	5.71	1.82
6	18.53	15.77	6.32	24.01	20.98	1.53	25.70	6.12	1.88
7	-	-	-	20.18	6.68	1.52	30.10	7.93	1.54
ORT. (SD)	**20.9(3.7)**	**19.7(5.4)**	**12.33(4.3)**	**22.00(3.3)**	**7.57(6)**	**1.39(0.6)**	**26.94(4.0)**	**7.44(4.4)**	**3.08(2.5)**

Ürik asit: İdrarda ürik asit değeri başlangıçta ortalama 21-23 arasında değişirken deney sonunda negatif kontrol grubunda 19.6, pozitif kontrol grubunda 4.9 ve koruyucu grupta 7.7 olarak bulundu (Tablo 4.5). Pozitif kontrol ve koruyucu grubun 4 ve 8. gün numunelerinin ürik asit değeri negatif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.05$) gözlenirken, pozitif kontrol ile koruyucu grubun değerleri karşılaştırıldığında 8. gün pozitif kontrol grubuna göre koruyucu grup değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış söz konusuydu ($p>0.05$) (Şekil 4.5).

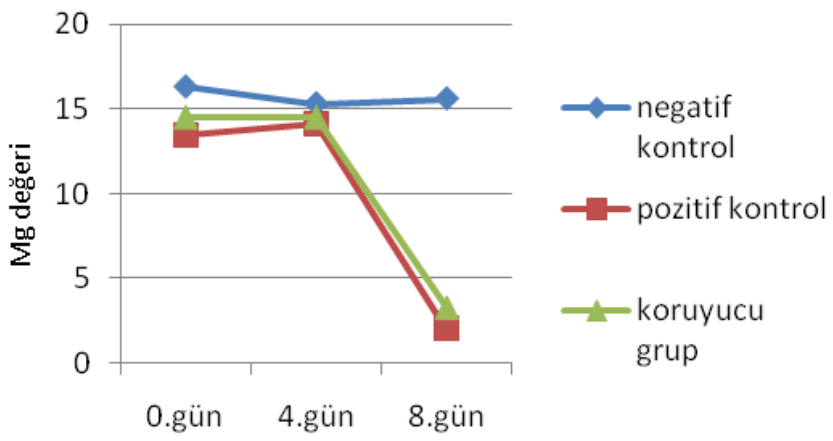


Şekil 4.5. İdrarda ortalama ürik asit değerleri

Tablo 4.5.İdrarda ürik asit değerleri

ÜRİK ASİT DEĞERLERİ									
	NEGATİF KONTROL			**POZİTİF KONTROL**			**KORUYUCU GRUP**		
N	0. gün	4.gün	8.gün	0. gün	4.gün	8.gün	0. gün	4.gün	8.gün
1	22	13.7	13.7	19	4.6	6.7	21.9	9.7	6.1
2	20.4	17.5	20.3	41.4	4.6	6.6	17.8	5.4	6.3
3	26.6	19.6	24.7	19.6	5.9	4.5	17.5	4.1	4.4
4	19.6	15.7	18.3	25.2	8.1	6	22.6	8.9	7.6
5	27.4	17.6	15.7	19.1	9.2	0.7	26.6	5	12.4
6	22	17.5	24.7	17.5	9.9	4.9	20.9	7.1	12
7	-	-	-	21.1	5.5	5	18.3	5.7	4.9
ORT. (SD)	**23(2.9)**	**16.9(2.7)**	**19.6(5)**	**23.3(8.4)**	**6.8(2.3)**	**4.9(2.0)**	**20.9(3.3)**	**6.6(2.1)**	**7.7(3.3)**

Magnezyum: Her üç gruba ait numunelerin Mg değeri deney başlangıcı ve 4. günde birbirlerine yakın iken 8. günde negatif kontrol grubuna göre pozitif kontrol ve koruyucu grup numunelerinin Mg değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş söz konusuydu ($p<0.05$). Pozitif kontrol ile koruyucu grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Şekil 4.6 ve Tablo 4.6).

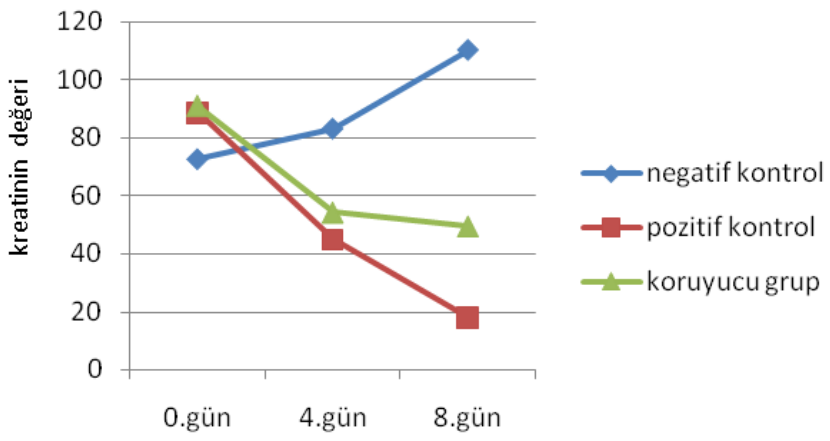


Şekil 4.6. İdrarda ortalama Mg değerleri

Tablo 4.6. İdrarda Mg değerleri

MAGNEZYUM DEĞERLERİ									
	NEGATİF KONTROL			**POZİTİF KONTROL**			**KORUYUCU GRUP**		
N	**0. gün**	**4.gün**	**8.gün**	**0. gün**	**4.gün**	**8.gün**	**0. gün**	**4.gün**	**8.gün**
1	19.3	15.2	15.1	15.3	13.5	0.7	15.5	14.4	1.2
2	18.3	13.2	14.1	2.5	14.9	0.4	15.5	14.2	0.7
3	17.6	14.9	15.4	15.6	13.8	0.5	16.3	15.8	3.3
4	19.6	15.9	16.4	14.9	15.0	0.4	16.4	17.0	10.3
5	11.7	15.6	17.4	15.2	13.6	5.1	15.4	13.8	5.8
6	10.7	16.6	16.4	15.7	15.2	4.8	8.5	14.2	0.7
7	-	-	-	14.3	12.6	1.8	13.7	12.0	0.8
ORT. (SD)	**16.3(4.3)**	**15.3(0.3)**	**15.6(1.2)**	**13.4(4.8)**	**14.1(1.0)**	**2.0(2.1)**	**14.5(2.8)**	**14.5(1.6)**	**3.3(3.6)**

Kreatinin: Negatif kontrol grubuna ait numunelerde kreatin değerinde deney sonuna kadar açıklayamadığımız bir artış söz konusu idi. Ancak deney başlangıcında her üç grupta birbirine yakın olan kreatinin değerleri negatif kontrol ile karşılaştırıldığında 4 ve 8. günde pozitif ve koruyucu grupta istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterdi ($p<0.01$) (Şekil 4.7 ve Tablo 4.7). Pozitif kontrol ile koruyucu grup karşılaştırıldığında ise koruyucu grup değerlerinin pozitif kontrole göre 8.günde anlamlı bir şekilde arttığı görüldü ($p<0.01$).

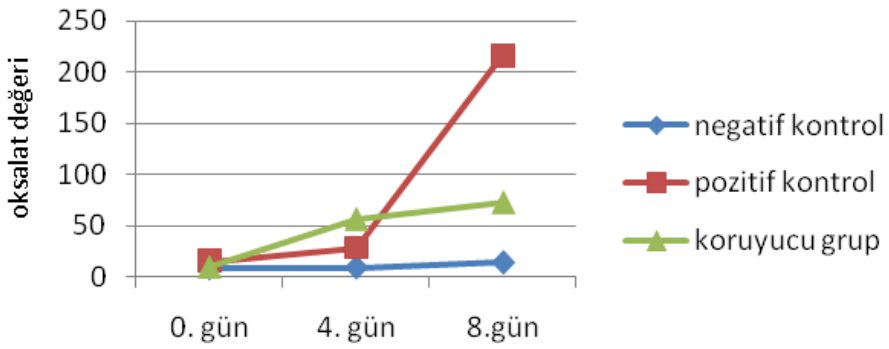


Şekil 4.7. İdrarda ortalama kreatinin değerleri

Tablo 4.7. İdrarda kreatinin değerleri

KREATİNİN DEĞERLERİ									
	NEGATİF KONTROL			**POZİTİF KONTROL**			**KORUYUCU GRUP**		
N	**0. gün**	**4.gün**	**8.gün**	**0. gün**	**4.gün**	**8.gün**	**0. gün**	**4.gün**	**8.gün**
1	78.6	85.3	95.7	65	34.5	20.4	84	40.4	47.6
2	62.5	86.3	127.6	129.2	61.7	6.5	88.3	39.5	70.9
3	76.7	77.6	107.4	94.3	47.2	19.9	78.5	91.5	35.1
4	77.5	83.1	102.7	85.3	56.4	8.1	76.9	35.8	52.8
5	63.4	87.4	120.5	75	42.2	5.7	116.6	72.5	61.5
6	76.9	78.7	107.3	86.8	44.1	2.2	119.8	57.4	35.93
				85.8	29	2.8	73.8	42.7	42.7
ORT. (SD)	**72.6(7.9)**	**83.1(4.3)**	**110.2(14.4)**	**88.8(20.2)**	**45.0(11.5)**	**17.9(7.6)**	**91.1(19.1)**	**54.3(20.9)**	**49.5(13.3)**

Oksalat: Her üç grubun oksalat değerleri deney başlangıcında birbirine yakın değerler olarak bulundu (Şekil 4,8 ve Tablo 4,8). Negatif kontrol grubuna ait oksalat değerlerinde önemli bir değişiklik olmaz iken, pozitif kontrol ve koruyucu grupta 4 ve 8 günde istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olduğu ($p<0.05$) görüldü. Bu artış pozitif kontrol grubunun 8. gün değerlerinde daha belirgindi ($p<0.01$). Pozitif kontrol grubu ile koruyucu grup değerleri karşılaştırıldığında, koruyucu grup değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş ($p<0.05$) söz konusu olduğu halde değerler negatif kontrole göre yüksekti ($p<0.05$).

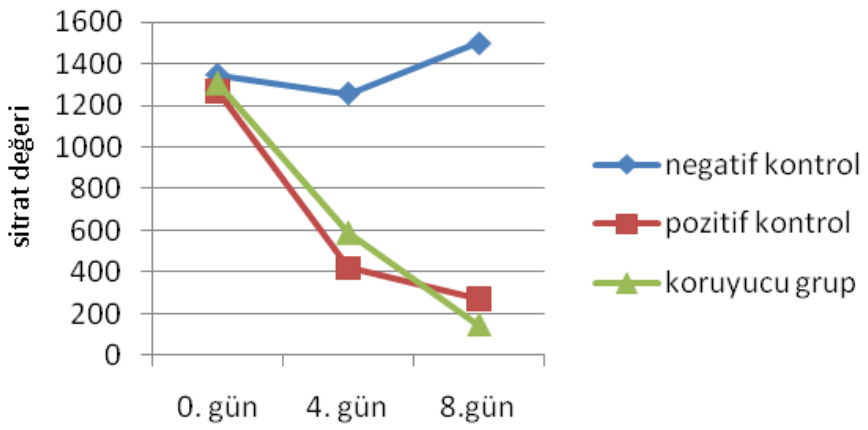


Şekil 4.8. İdrarda ortalama oksalat değerleri

Tablo 4.8. İdrarda oksalat değerleri

OKSALAT DEĞERLERİ									
	NEGATİF KONTROL			POZİTİF KONTROL			KORUYUCU GRUP		
N	0. gün	4.gün	8.gün	0. gün	4.gün	8.gün	0. gün	4.gün	8.gün
1	8.8	6.6	13.4	21.6	27.6	218.8	9.0	65.7	92.9
2	7.8	6.6	12.4	15.4	3.1	267.0	10.3	45.6	79.7
3	9.5	7.2	13.9	12.9	27.0	270.7	9.0	50.5	21.3
4	10.5	6.2	12.9	6.6	64.4	231.0	9.6	5.8	65.2
5	7.7	15.2	14.2	8.9	25.3	221.1	9.5	74.0	81.0
6	7.7	14.2	16.6	15.2	43.5	130.1	8.9	89.0	84.0
7	-	-	-	24.7	7.5	178.7	15.2	66.0	85.0
ORT. (SD)	**8.7(0.8)**	**9.3(4.6)**	**13.9(1.2)**	**15.0(6.5)**	**28.3(20.9)**	**216.7(49.3)**	**10.2(2.2)**	**56.7(267)**	**72.7(24.1)**

Sitrat: Diğer değerlerde olduğu gibi sitrat değerleri deney başlangıcında (0. gün) birbirine yakın değerlerden oluşmakta idi (Şekil 4.9 ve Tablo 4.9). Negatif kontrol grubuna ait 4 ve 8. gün sitrat değerleri pozitif ve koruyucu grup değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grup değerlerinde anlamlı bir azalma mevcuttu ($p<0.01$). 8. gün pozitif kontrol grubu ortalama değeri koruyucu gruptan daha fazlaydı. Bu fark istatistiksel olarak azalan yönde anlamlı ($p<0.05$) idi.



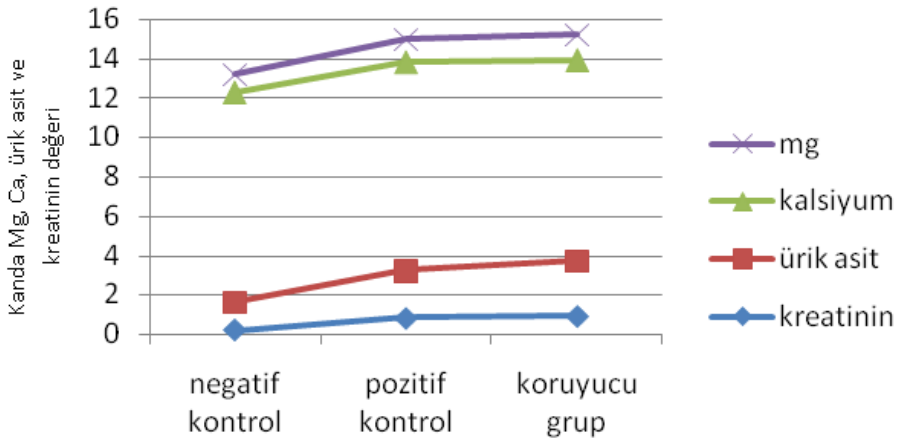
Şekil 4.9. İdrarda ortalama sitrat değerleri

Tablo 4.9. İdrarda sitrat değerleri

SİTRAT DEĞERLERİ									
	NEGATİF KONTROL			POZİTİF KONTROL			KORUYUCU GRUP		
N	**0. gün**	**4.gün**	**8.gün**	**0. gün**	**4.gün**	**8.gün**	**0. gün**	**4.gün**	**8.gün**
1	1356.58	1383.77	1462.86	1439.84	235.70	374.05	1006.87	818.56	172.26
2	1256.58	1303.77	1562.86	983.81	427.85	242.11	1451.37	778.85	152.36
3	1195.17	883.8	1506.46	1343.77	398.39	120.41	1301.50	908.23	148.60
4	1295.17	1083.8	1606.46	1512.86	312.56	161.41	1503.89	368.93	81.98
5	1451.08	1539.84	1482.12	1115.75	799.34	535.46	1125.24	440.66	114.43
6	1531.08	1339.84	1382.12	1345.05	293.35	182.96	1365.25	388.14	105.43
7	-	-	-	1150.34	453.47	268.84	1410.46	416.33	252.64
ORT. (SD)	**1347.61 (132.5)**	**1255.80 (215.0)**	**1500.48 (14.5)**	**1270.20 (191.02)**	**417.24 (185.76)**	**269.32 (143.6)**	**1309.23 (181.12)**	**588.53 (234.96)**	**146.81 (56.04)**

Kan Değerleri

Deney sonunda (8. gün) gruplara ait hayvanlardan alınan kanlarda biyokimyasal analiz yapılarak Kreatin, Ürik Asit, Ca ve Mg değerleri ölçülmüş ve bulguların ortalama değerleri Şekil 4.10 ‘da, tüm değerler ise Tablo 4.10’da verildi. Negatif kontrol grubuna göre Kreatin, Ürik Asit, Ca ve Mg değerleri pozitif kontrol ve koruyucu grupla karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p<0.01$) görülürken pozitif kontrol ile koruyucu grup arasında bir fark bulunmadı.



Şekil 4.10. Kanda Mg, Ca, ürik asit ve kreatinin değerlerinin ortalaması

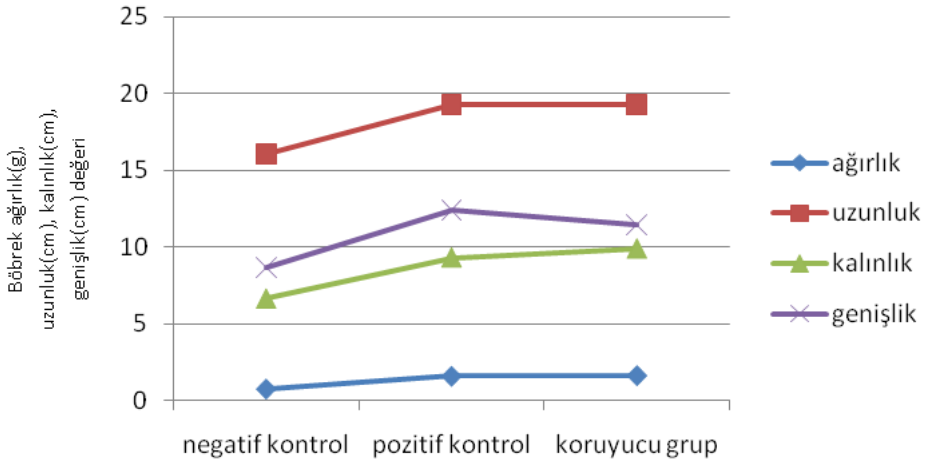
Tablo 4.10. Kanda Mg, Ca, ürik asit ve kreatinin değerleri

KAN DEĞERLERİ												
NEGATİF KONTROL					POZİTİF KONTROL				KORUYUCU GRUP			
N	Krea.	Ürik Asit	Ca	Mg	Krea	Ürik Asit	Ca	Mg	Krea	Ürik Asit	Ca	Mg
1	0.2	1.4	10.7	0.8	0.7	2.2	10.5	1.1	0.7	2.5	10.6	1.5
2	0.2	1.5	10.6	0.8	1.1	2.8	10.4	1.2	1.0	3.6	10.2	1.3
3	0.3	1.3	10.9	1	0.7	3.2	10.8	1.4	0.8	2.3	10.4	1.3
4	0.3	1.2	10.8	0.9	0.8	2.2	10.7	1.1	1	3.1	9.8	1.1
5	0.2	1.4	10.5	0.9	0.8	1.9	11.1	1.4	0.7	2.3	10.1	1.2
6	0.2	1.4	10.5	0.9	0.5	2	10.2	1.1	1.2	2.7	10.4	1.4
7	-	-	-	-	0.8	2.3	10.5	1.2	0.9	2.8	10.2	1.1
ORT. (SD)	**0.2 (0.1)**	**1.4 (0.1)**	**10.7 (0.1)**	**0.9 (0.1)**	**0.8 (0.2)**	**2.4 (0.5)**	**10.6 (0.3)**	**1.2 (0.1)**	**0.9 (0.2)**	**2.8 (0.5)**	**10.2 (0.3)**	**1.3 (0.2)**

Böbrek Ağırlık, Uzunluk, Kalınlık ve Genişlik Bulguları

Deney gruplarına ait hayvanlar sakrifiye edildikten sonra alınan sağ ve sol böbreğe ait ağırlık uzunluk, kalınlık ve genişlik ölçülerine ait bulguların ortalamaları grafik olarak Şekil 4.11'de; tüm değerler ise Tablo 4.11'de verilmiştir.

Böbrek taşı oluşturmak için hayvanların içme suyuna katılan EG ile AC'nin böbrekte genişlemeye neden olduğu ve böbrek ağırlığının negatif kontrole göre iki katına çıktığı görüldü. Gilâburu verdiğimiz grupta (koruyucu grup) böbrek taşı oluşumu pozitif kontrol grubuna göre az olmasına rağmen kimyasalların etkisiyle böbrek dokusunda meydana gelen değişim her iki grupta da birbirine benzerdi. Pozitif kontrol ve koruyucu grubun böbrek ağırlığı ve boyutları (uzunluk, kalınlık, genişlik) negatif kontrol ile karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı bir artışın olduğu görüldü ($p<0.01$). Pozitif kontrol grubu ile koruyucu grup arasında ise belirgin bir fark yoktu (Şekil 4.11).



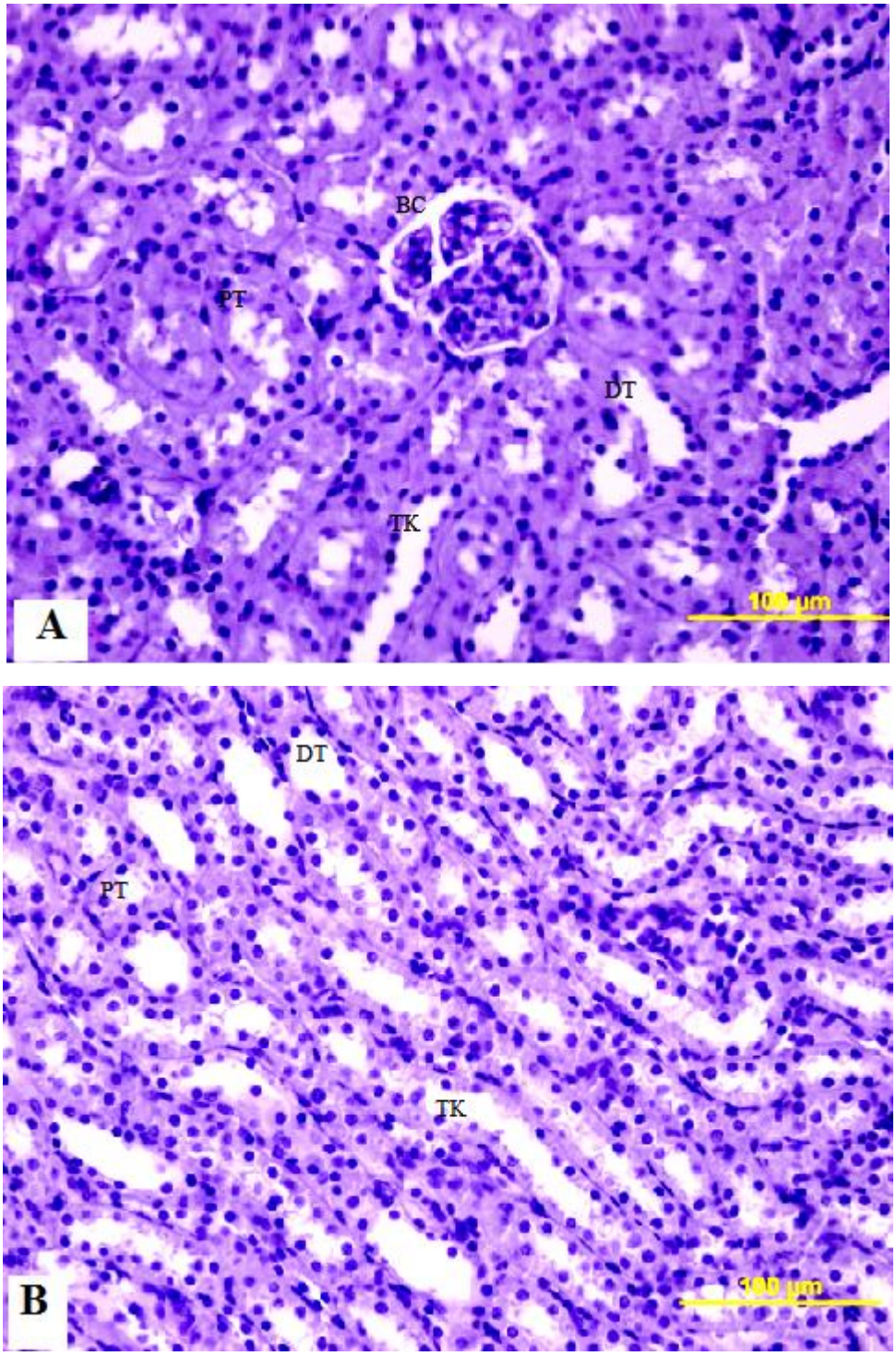
Şekil 4.11 Böbrek ağırlık, uzunluk, kalınlık, genişlik değerleri ortalaması

Tablo 4.11 Böbrek ağırlık, uzunluk, kalınlık, genişlik değerleri

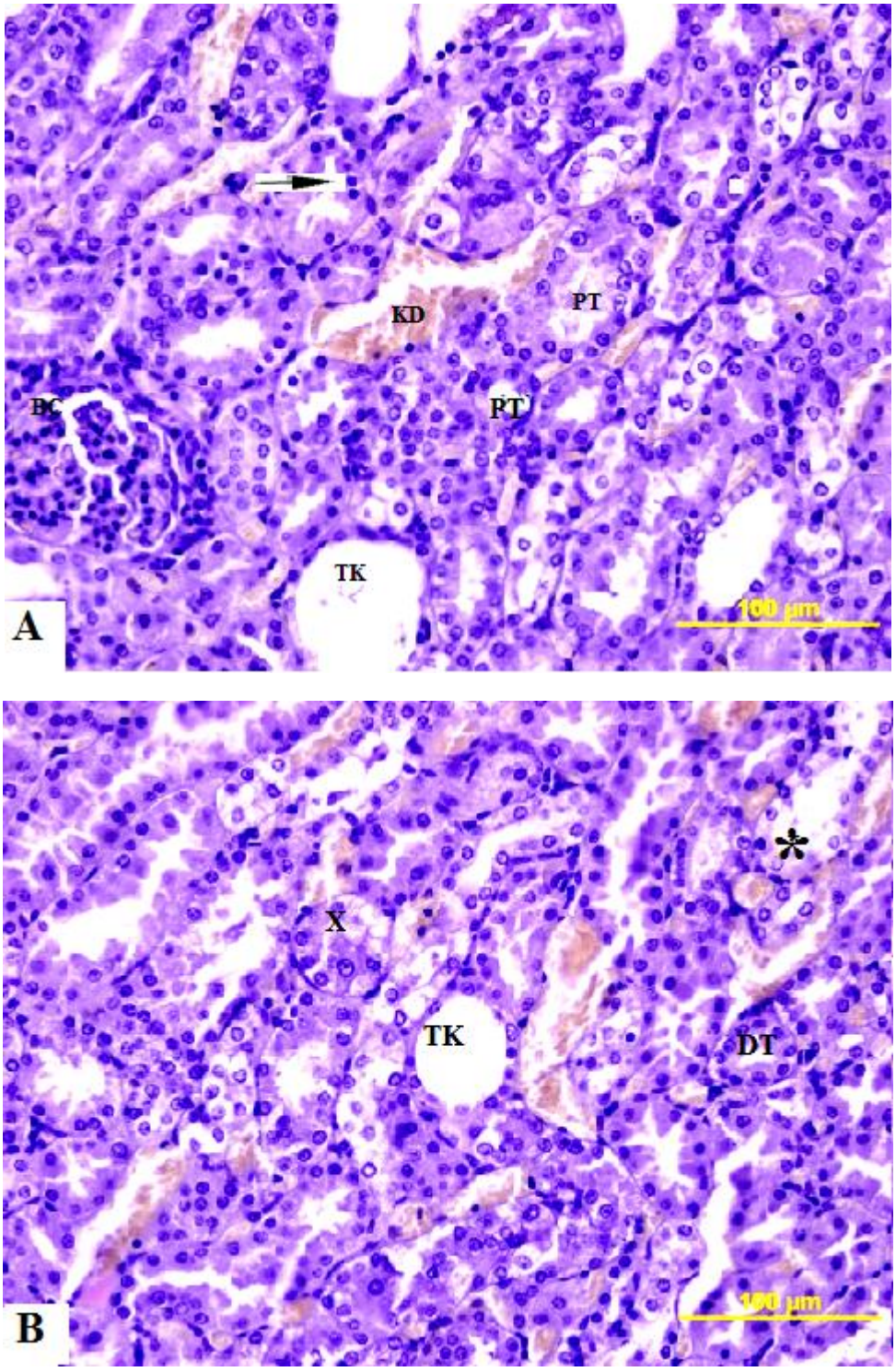
BÖBREK AĞIRLIK VE UZUNLUKLARI								
NEGATİF KONTROL								
N	**Ağırlık**		**Uzunluk**		**Kalınlık**		**Genişlik**	
	Sağ	**Sol**	**Sağ**	**Sol**	**Sağ**	**Sol**	**Sağ**	**Sol**
1	0.74	0.7	16.14	16.92	6.08	5.87	9.06	8.59
2	0.77	0.77	16.86	17.04	5.73	6.87	8.34	8.23
3	0.78	0.81	15.2	15.52	5.03	7.11	8.46	11.37
4	0.76	0.69	16.1	16.96	6.06	5.87	9.06	8.59
5	0.77	0.77	16.9	17.02	5.75	6.87	8.34	8.23
6	0.78	0.8	15.2	15.6	5.1	7.11	8.46	11.37
ORT. (SD)	**0.77 (0.01)**	**0.76 (0.04)**	**16,07 (0.7)**	**16.51 (0.7)**	**5.63 (0.48)**	**6.62 (0.59)**	**8.62 (0.35)**	**9.40 (1.54)**
POZİTİF KONTROL								
	Sağ	**Sol**	**Sağ**	**Sol**	**Sağ**	**Sol**	**Sağ**	**Sol**
1	1.34	1.35	16.68	18.14	8.86	8.18	10.23	10.57
2	1.28	1.3	16.7	18.43	8.7	8.76	11.34	10.89
3	1.73	1.69	17.32	19.13	9.52	12.2	12.2	12.24
4	1.53	1.45	18.91	17.99	8.72	7.87	12.24	11.83
5	1.59	1.58	21.08	20.64	8.03	7.84	12.24	10.67
6	1.89	1.67	24.27	19.76	15.52	10.18	16.57	13.56
7	1.72	1.59	19.48	19.69	9.18	10.3	11.97	10.96
ORT. (SD)	**1.58 (0.22)**	**1.52 (0.15)**	**19.26 (2.7)**	**19.16 (0.9)**	**9.79 (2.57)**	**9.33 (1.63)**	**12.39 (1.9)**	**11.53 (1.1)**
TEDAVİ GRUBU								
	Sağ	**Sol**	**Sağ**	**Sol**	**Sağ**	**Sol**	**Sağ**	**Sol**
1	1.54	1.65	19.18	19.12	9.18	10.64	11.44	13.54
2	1.33	1.32	17.62	17.93	8.2	9.45	11.52	10.65
3	1.38	1.53	17.82	19.58	7.66	9.34	10.68	11.53
4	1.87	1.27	20.88	17.8	10.16	9.46	12.63	11.07
5	1.45	1.5	18.98	17.64	11.84	12.01	11.84	12.01
6	2.08	1.89	20.13	20.59	9.18	9.57	10.27	10.53
7	1.68	1.41	20.41	18.12	8.16	8.93	11.61	11.42
ORT. (SD)	**1.62 (0.27)**	**1.51 (0.28)**	**19.29 (1.4)**	**18.68 (1.3)**	**9.20 (0.71)**	**9.91 (0.58)**	**11.43 (1.0)**	**11.54 (0.8)**

Histopatolojik Bulgular

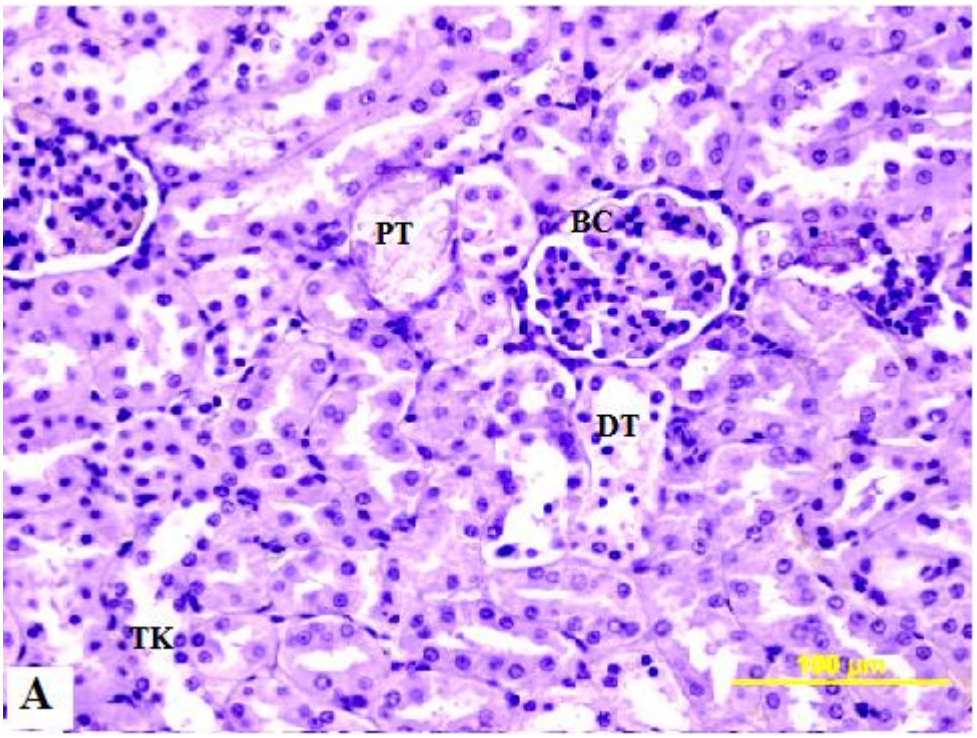
Her üç gruba ait hayvanların dokularından alınan histolojik kesitler incelendiğinde dokudaki histopatolojik değişimi ve yapısal görünümü göstermek için HE, taş oluşumunu göstermek için ise PZ boyama metotları kullanıldı (Resim 4.5, Resim 4.6, Resim 4.7). Pozitif kontrol grubuna ait böbreklerin HE ile boyanmış kesitleri negatif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında korteksde ve medullada proksimal tübüllerde yapısal bozulma (Resim 4.6 B) ve hücrelerin dağılmış olduğu gözlendi. Ayrıca toplayıcı kanallarda genişleme ve nekrotik hücreler gözlendi (Resim 4.6 A). Hayvanların içme suyuna katılan EG ile AC'ye ilave olarak her gün gilâburu verilen grupta (koruyucu grup) vakuolleşme ve hücresel hasar görünüyor olmasına rağmen distal ve proksimal tübüller negatif kontrole yakın görüntüdedir. Pozitif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasar daha az görülmektedir. Proksimal ve distal tübül hücrelerinde vakuolleşme mevcut nekrotik hücreler ise daha az sayıdadır.

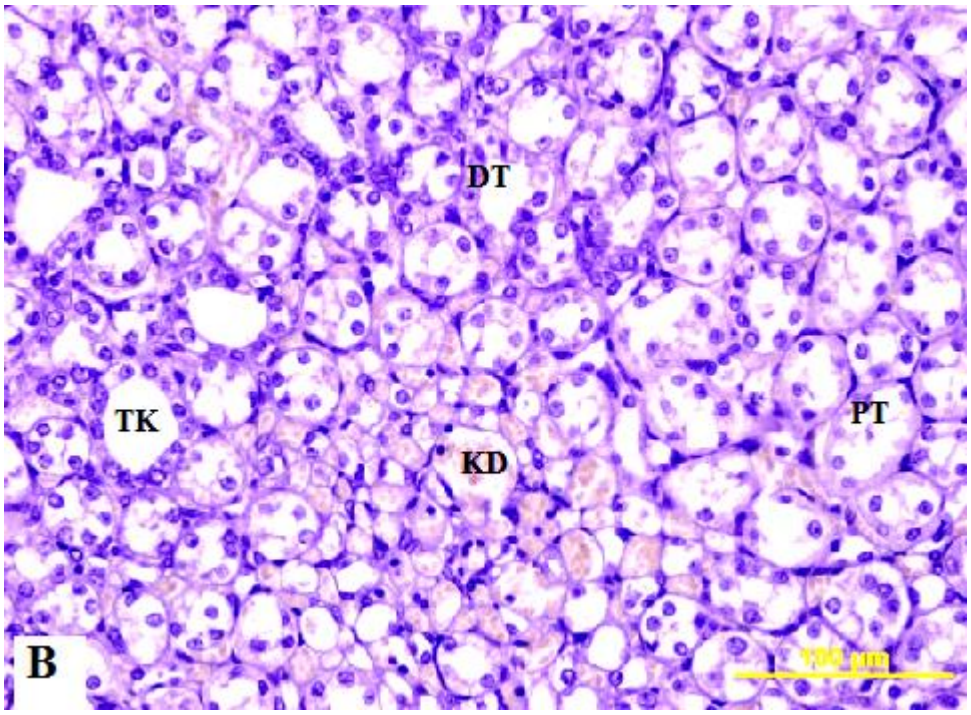


Resim 4.5 Negatif kontrol grubunda HE boyama X40 **A:** Korteks, **B**: Medulla **TK:** Toplayıcı kanal, **DT:** Distal tübül, **BC:** Bowman cisimciği **PT**: Proksimal tübül

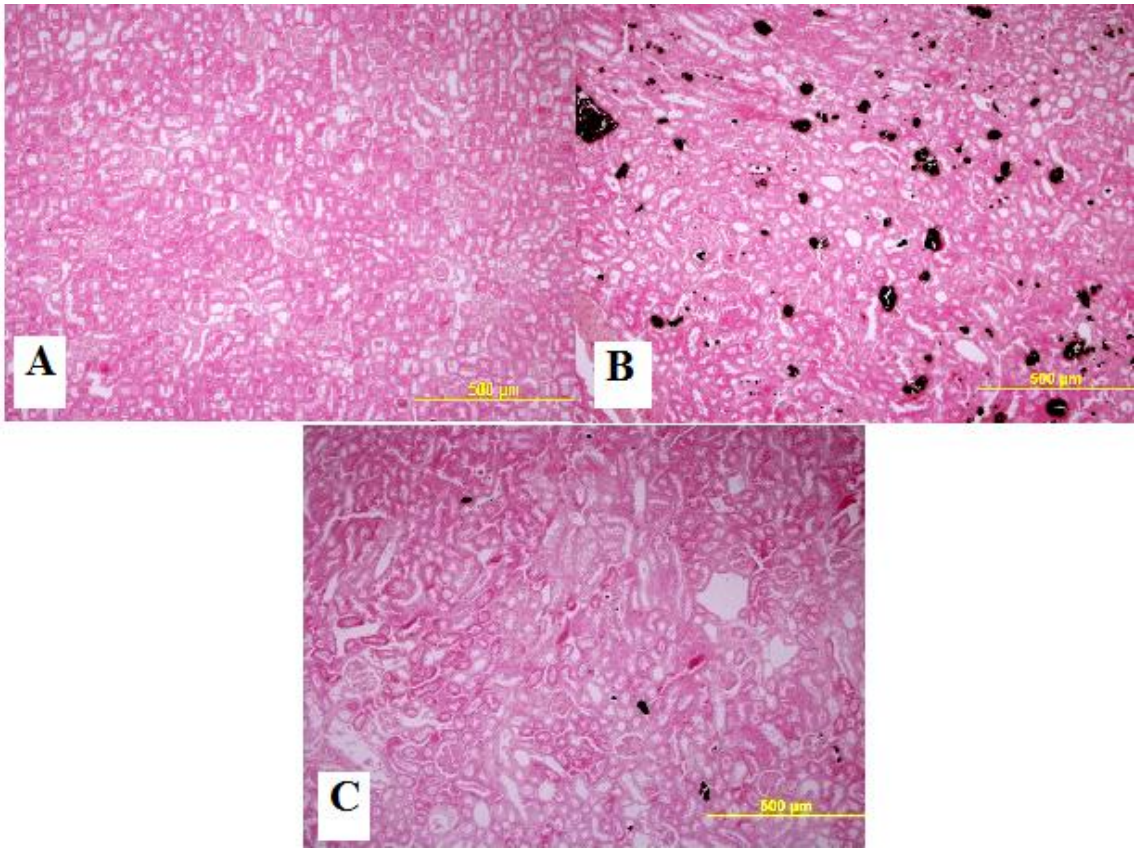


Resim 4.6 Pozitif kontrol grubunda HE boyama X40**A:**Korteks, **B**- Medulla ***:** Proksimal tübül yapısında düzensizlik ve bozulma, **X:** Proksimal tübül epitelyum hücrelerinde vakuol oluşumu, **TK:** Toplayıcı kanallarda genişleme, → Nekrotik Hücre, **DT:** distal tübül, **KD:** Kan damarı, **BC:** Bowman cisimciği





Resim 4.7. Koruyucu grup HE boyama X40 **A:**Korteks, **B:** Medulla **TK:** Toplayıcı kanal, **DT:** Distal tübül, **BC:** Bowman cisimciği, **PT:** Proksimal tübül, **KD:** Kan damarı

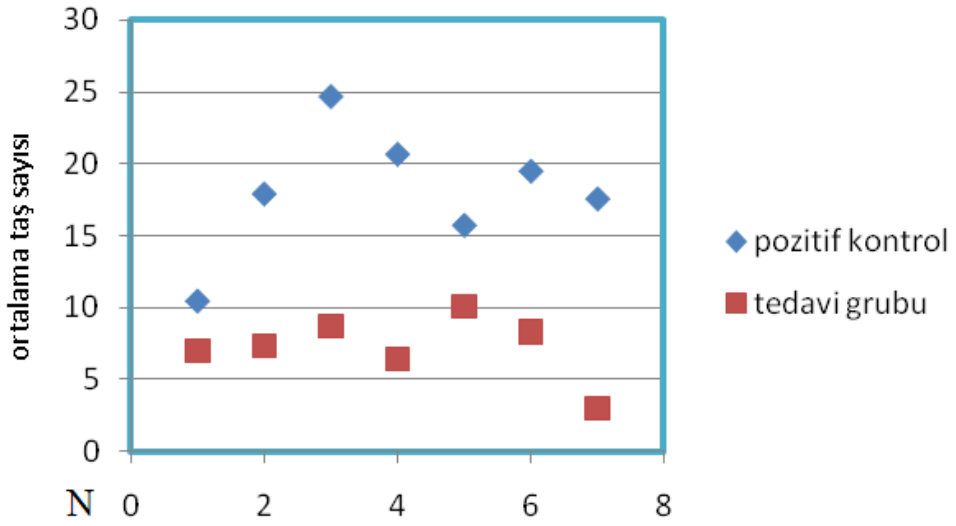


Resim 4.8. Gruplara ait histolojik kesitlerde PZ boyama X10 **A:**Negatif kontrol, **B:** Pozitif kontrol **C:** Koruyucu grup

Pozitif kontrol grubunda böbrek taşı oluşturmak için hayvanların içme suyuna katılan EG ile AC böbreklerde çok fazla kristal birikimine sebep olurken, hayvanların içme suyuna katılan EG ile AC'ye ilave olarak her gün gilâburu verilen grupta (koruyucu grubu) daha az kristal görüldü (Resim 4.8). Pozitif kontrol ve koruyucu grubundaki hayvanların böbrek kesitleri PZ yöntemi ile boyandıktan sonra her hayvana ait bir böbrek kesitindeki 4 farklı bölge X10 büyütmede 3 farklı araştırmacı tarafından sayılmış ve bir mikroskop görüntü alanında sayılan ortalama böbrek taşı Tablo 4.12'de verilmiştir. Bu tabloda görüleceği üzere pozitif kontrol grubuna ait kesitlerde bir alandaki ortalama taş sayısı 17.64 iken koruyucu gruptaki ortalama taş sayısı 7.27 idi. Ortalama değerlerin sayısal dağılım grafiği Şekil 4.12'te gösterilmiş olup ortalama taş sayısının istatistiksel olarak pozitif kontrol grubuna göre koruyucu grupta anlamlı bir azalma gösterdiği görüldü ($p<0.05$).

Tablo 4. 12. Pozitif kontrol grubu ve koruyucu grup taş sayım sonuçları

POZİTİF KONTROL																
	1. Araştırmacı					2. Araştırmacı					3. Araştırmacı					12 Alan Ort.
N	**1.**	**2.**	**3.**	**4.**	**Ort**	**1.**	**2.**	**3.**	**4**	**Ort**	**1.**	**2.**	**3.**	**4**	**Ort**	
1	5	9	9	18	**10.25**	11	14	7	14	**11.5**	10	10	9	9	**9.5**	**10.4**
2	10	17	29	30	**21.5**	9	21	16	17	**15.75**	8	26	17	15	**16.5**	**18**
3	42	14	13	14	**20.75**	30	28	41	19	**29.5**	25	31	19	20	**23.75**	**24.7**
4	26	21	14	12	**18.25**	18	32	20	18	**22**	16	26	23	22	**21.75**	**20.7**
5	18	13	9	16	**14**	18	18	12	20	**17**	19	16	15	15	**16.25**	**15.8**
6	22	16	16	10	**13.5**	13	18	25	21	**19.25**	17	27	30	19	**23.25**	**19.5**
7	14	7	5	17	**10.75**	15	14	16	17	**15.5**	16	16	21	15	**17**	**14.4**
Genel Ortalama																**17.64**
KORUYUCU GRUP																
	1. Araştırmacı					**2. Araştırmacı**					**3. Araştırmacı**					**12 Alan Ort.**
N	**1.**	**2.**	**3.**	**4.**	**Ort**	**1.**	**2.**	**3.**	**4**	**Ort**	**1.**	**2.**	**3.**	**4**	**Ort**	
1	12	2	6	5	**6.25**	9	6	4	13	**8**	6	2	4	15	**6.75**	**7**
2	10	5	6	8	**7.25**	12	4	5	13	**8.5**	9	7	5	4	**6.25**	**7.3**
3	15	15	15	10	**13.75**	3	7	1	9	**5**	11	3	9	7	**7.5**	**8.8**
4	9	6	10	11	**9**	9	5	6	5	**6.25**	4	5	1	6	**4**	**6.4**
5	14	6	8	8	**9**	11	13	6	8	**9.5**	15	17	5	10	**11.75**	**10.1**
6	2	16	1	8	**6.75**	7	12	13	9	**10.25**	6	5	15	6	**8**	**8.3**
7	5	3	3	3	**3.5**	3	4	2	3	**3**	6	2	1	1	**2,5**	**3**
Genel Ortalama																**7.27**

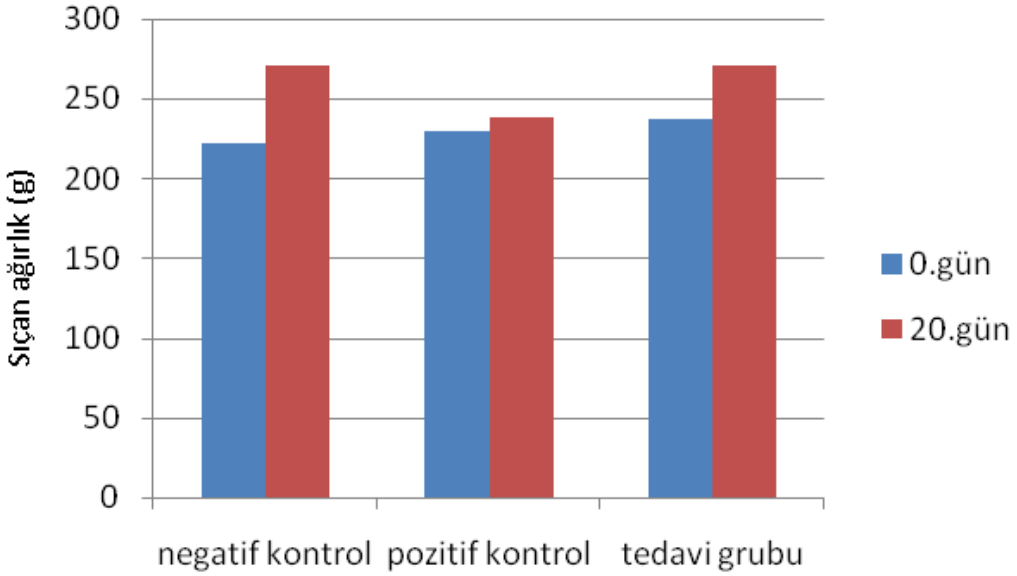


Şekil 4.12 Pozitif kontrol grubu ve koruyucu grup ortalama taş sayısı dağılımı

4.3. Gilâburu Meyve Suyunun Tedavi Edici Etkisi

Vücut Ağırlık Değişimleri

Deney gruplarına ait hayvanların ağırlıkları deney başlangıcında (0. gün) ve sonunda (20. gün) ölçülmüş olup sonuçlar Şekil 4.13 ve Tablo 4.13'de verilmiştir. Negatif kontrol grubundaki hayvanların ortalama ağırlığında 49.3 g artış gözlenirken böbrek taşı oluşturulan grupta (pozitif kontrol) ortalama 9.1 g artış, 8. günden sonra gilâburu suyu verilerek tedavi edilen grupta ise 33.6 g bir artış oldu. Böbrek taşı oluşturmak için hayvanların içme suyuna katılan EG ve AC'nin hayvanlarda (pozitif kontrol) ağırlık artışında negatif kontrole göre bir azalmaya sebep olurken, gilâburu verilen hayvanların (tedavi grubu) ortalama ağırlıklarında bir artışın olduğu görüldü. Değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında negatif kontrol grubuna göre pozitif kontrol ($p<0.01$) ve tedavi grubu ($p<0.05$) ağırlıkları arasında anlamlı bir azalma gözlenirken, pozitif kontrol grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında tedavi grubunda anlamlı ($p<0.05$) bir artışın olduğu belirlendi.



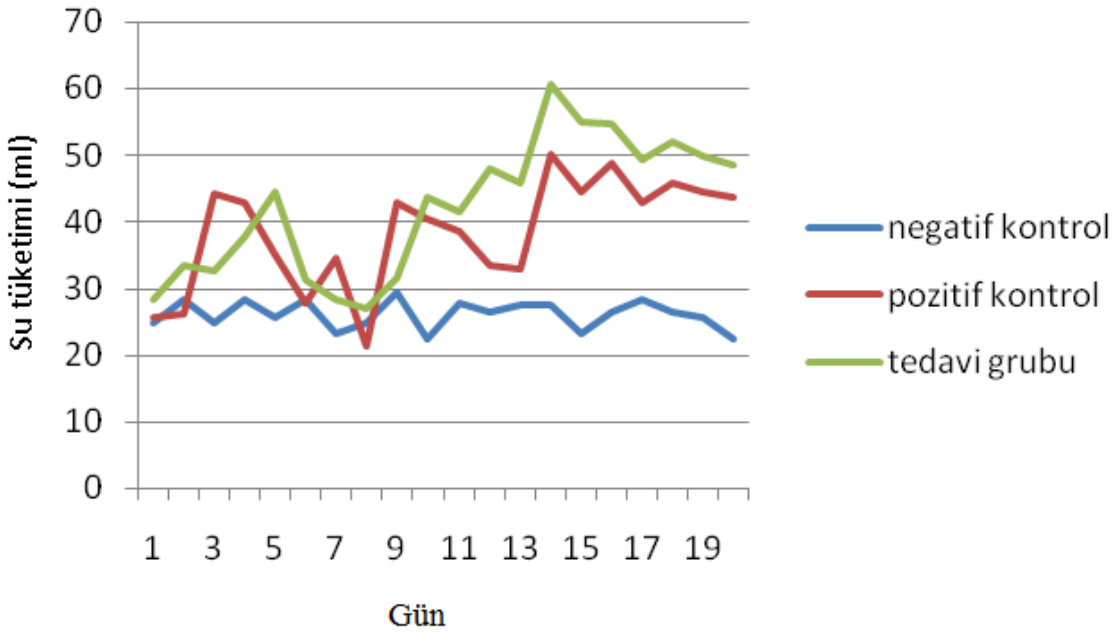
Şekil 4.13 Gruplar da 0. gün ve 20. gün arasındaki ağırlık değişimleri

Tablo 4.13. Deney grupları arasındaki ağırlık değişimi.

AĞIRLIK DEĞİŞİMLERİ									
	Negatif Kontrol			**Pozitif Kontrol**			**Koruyucu Grup**		
N	**0. gün**	**8.gün**	**Ağırlık Farkı**	**0. gün**	**8.gün**	**Ağırlık Farkı**	**0. gün**	**8.gün**	**Ağırlık Farkı**
1	213	251	**+38**	256	290	**+34**	228	275	**+47**
2	255	310	**+55**	230	213	**-17**	256	296	**+40**
3	191	248	**+57**	220	246	**+26**	229	249	**+20**
4	211	253	**+42**	228	208	**-20**	225	246	**+21**
5	225	275	**+50**	235	260	**+25**	231	269	**+38**
6	236	290	**+54**	196	198	**+2**	254	283	**+29**
7	-	-	-	241	255	**+14**	234	274	**+40**
ORT (SD)	**221.8 (22.2)**	**271.2 (25.1)**	**+49.3**	**229.4 (19.6)**	**238.6 (35.6)**	**+9.1**	**236.7 (14.0)**	**270.3 (19.4)**	**+33.6**

Günlük Su Tüketimi ve 24 Saatlik İdrar Hacmi Bulguları

Deney gruplarına ait hayvanların günlük su tüketimi ve günlük idrar hacmi her gün aynı saatte ölçülmüş olup sonuçlar Şekil 4.14 ve Şekil 4.15'te grafik olarak, Tablo 4.14 ve Tablo 4.15'de ise rakamsal olarak verildi. Negatif kontrol grubunda ortalama su tüketimi 25-30 ml aralığında iken, böbrek taşı oluşturulan pozitif kontrol ve tedavi grubundaki hayvanların önce su tüketimi artarken, 4. günden sonra 8. güne kadar ise su tüketiminde bir azalma oldu. 8. günden sonra AC ilavesinin kesilmesiyle birlikte su tüketiminde ani bir artış oldu ve bu artış 14. günde 50-60 ml'ye kadar yükseldi. 20. güne doğru tekrar bir düşüş göstererek 40-50 ml'ye indi (Şekil 4.14). Negatif kontrol grubuna göre diğer grupların 4, 16 ve 20. gün değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$) bir artış olduğu tespit edilirken, pozitif kontrol ile tedavi grubu arasında ise bir fark bulunamadı.

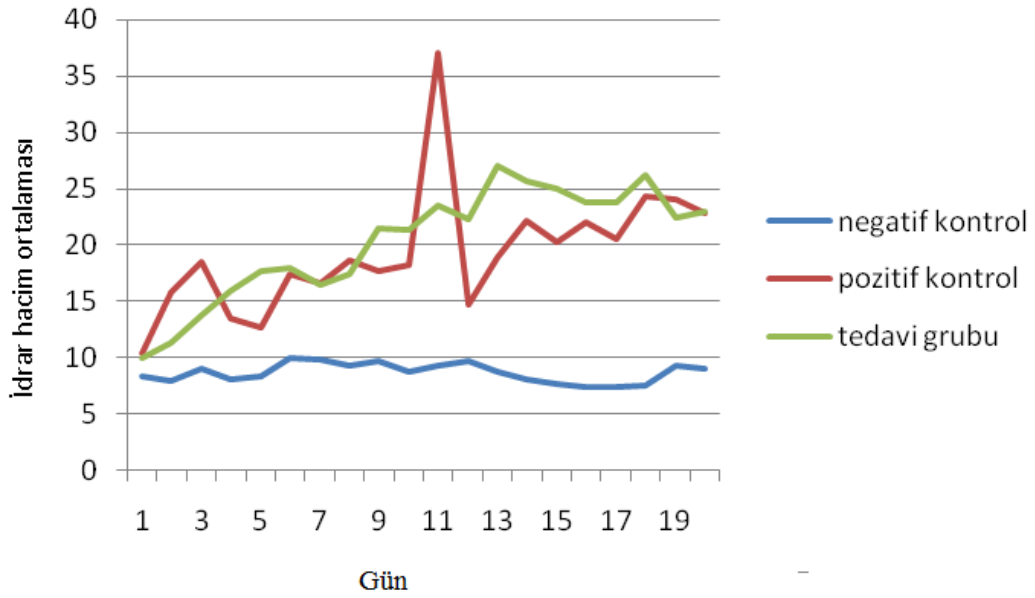


Şekil 4.14 0-20 günlük su tüketimi

Tablo 4.14. Su tüketimi değerleri

GÜNLÜK SU TÜKETİMİ																				
NEGATİF KONTROL GRUBU																				
N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	30	30	25	35	25	25	20	25	40	20	30	25	25	30	20	30	30	30	30	25
2	20	30	25	30	20	20	20	25	30	25	27	25	30	25	30	35	35	30	25	25
3	30	25	20	25	25	30	25	20	27	20	25	25	30	25	20	20	20	20	30	20
4	25	30	25	25	30	35	25	30	30	20	30	30	30	30	25	25	25	30	20	20
5	25	25	30	30	25	25	20	25	25	30	35	35	30	25	25	25	30	25	30	20
6	20	30	25	25	30	35	30	25	25	20	20	20	20	30	20	25	30	25	20	25
Ort.	**25**	**28.3**	**25**	**28.3**	**25.8**	**28.3**	**23.3**	**25**	**29.5**	**22.5**	**27.8**	**26.7**	**27.5**	**27.5**	**23.3**	**26.7**	**28.3**	**26.7**	**25.8**	**22.5**
SD	4.5	2.6	3.2	4.1	3.8	6.1	4.1	3.2	5.6	4.2	5.1	5.2	4.2	2.7	4.1	5.2	5.2	4.1	4.9	2.7
POZİTİF KONTROL GRUBU																				
1	20	20	35	50	30	35	40	35	55	40	20	25	30	50	30	60	40	50	50	50
2	25	25	50	50	40	35	30	20	40	15	30	25	20	20	40	40	30	35	40	20
3	20	20	50	50	35	25	30	15	40	35	50	30	40	40	40	50	40	40	35	35
4	30	25	50	45	40	30	70	35	45	40	40	20	20	70	50	50	50	50	50	50
5	26	30	38	40	45	30	33	30	40	48	55	50	40	65	50	35	50	50	45	45
6	30	36	45	35	25	20	17	5	45	52	35	40	30	60	55	45	45	50	50	60
7	28	28	40	30	30	20	22	10	35	53	40	45	50	45	45	60	45	45	40	45
Ort.	**25.6**	**26.3**	**44**	**42.9**	**35**	**27.9**	**34.5**	**21.4**	**42.9**	**40.4**	**38.6**	**33.6**	**32.9**	**50**	**44.3**	**48.6**	**42.9**	**45.7**	**44.3**	**43.6**
SD	4.2	5.7	6.4	8.1	7.1	6.4	17.3	12.2	6.4	13.1	11.8	11.4	11.1	17.1	8.4	9.5	7	6.1	6.1	12.8
TEDAVİ GRUBU																				
1	32	28	32	45	50	17	10	20	50	50	30	50	45	50	45	48	60	50	60	55
2	30	30	30	45	48	22	20	28	50	70	60	70	70	70	70	70	70	60	40	60
3	28	30	25	40	40	30	32	20	10	30	20	40	40	55	50	45	50	40	70	40
4	20	35	45	30	40	40	40	35	10	40	40	40	35	70	50	50	40	50	50	55
5	30	40	35	35	44	35	32	30	40	45	50	45	50	70	70	60	46	60	40	40
6	32	40	30	35	44	35	18	25	40	40	40	50	40	60	60	60	50	65	50	50
7	25	30	30	33	45	40	45	30	20	30	50	40	40	50	40	50	30	40	40	40
ort.	**28.1**	**33.3**	**32.4**	**37.6**	**44.4**	**31.3**	**28.1**	**26.9**	**31.4**	**43.6**	**41.4**	**47.9**	**45.7**	**60.7**	**55**	**54.7**	**49.4**	**52.1**	**50**	**48.6**
SD	4.3	5.1	6.3	5.9	3.7	8.9	12.6	5.6	17.7	13.8	13.5	10.8	11.7	9.3	11.9	8.9	13	10	11.6	8.5

Deney gruplarının günlük idrar çıkışı değerlendirildiğinde negatif kontrol grubunda 1. gün ile 20.gün arası idrar hacmi 7-10 ml aralığındaydı. Pozitif kontrol grubu ile tedavi grubunu oluşturan hayvanların idrar miktarı su tüketimi ile doğru orantılı olarak 4. güne kadar artıştan sonra 8. güne kadar bir azalma, 8. günden sonra AC ilavesinin kesilmesiyle birlikte su tüketimindeki ani artışla orantılı olarak idrar çıkışında da bir artış (ortalama 20-25 ml) görüldü (Şekil 4.15). Negatif kontrol ile pozitif kontrol ve tedavi grubu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında idrar hacminde 4, 8, 12. günlerde ($p<0.05$), 16. ve 20. günlerde ($p<0.01$) anlamlı bir artış olduğu tespit edildi. Tedavi grubunda idrar hacmi ortalaması su tüketimi ile doğru orantılı olarak diğer gruplardan daha fazlaydı.



Şekil 4.15. Günlük idrar hacim ortalaması

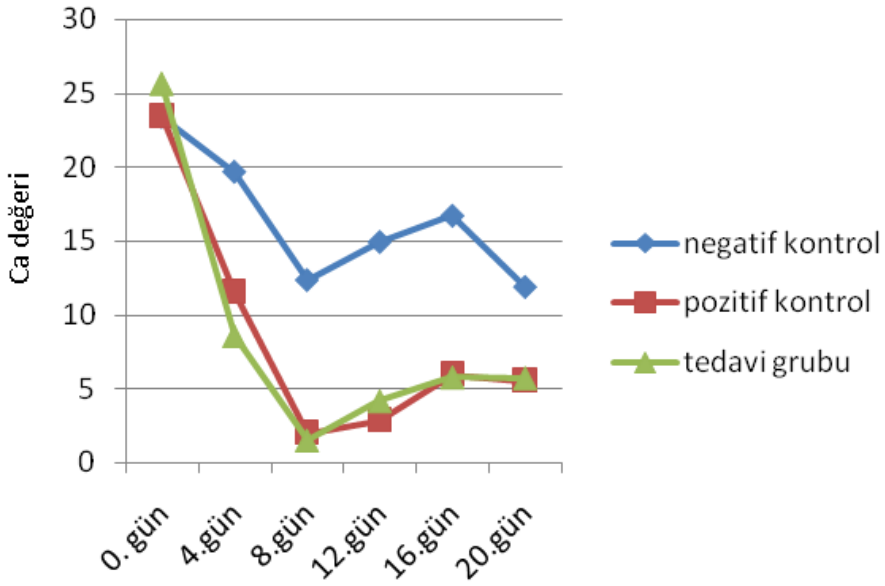
Tablo 4.15. Gruplarda Günlük idrar hacmi

GÜNLÜK İDRAR HACMİ																				
NEGATİF KONTROL GRUBU																				
N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	7	8	10	10	10	14	13	10	14	12	11	12	8	8	8	8	10	8	9	10
2	7	8	10	8	8	12	8	8	9	6	7	8	10	6	6	6	6	6	9	8
3	8	7	10	8	10	12	12	10	9	8	8	10	10	10	10	8	6	8	8	10
4	8	8	8	8	10	8	9	10	12	11	12	8	8	8	8	10	8	8	10	10
5	10	6	6	6	6	6	9	8	6	7	8	10	6	6	6	6	6	8	10	8
6	10	10	10	8	6	8	8	10	8	8	10	10	10	10	8	6	8	7	10	8
Ort	**8.3**	**7.8**	**9**	**8**	**8.3**	**10**	**9.8**	**9.3**	**9.7**	**8.7**	**9.3**	**9.7**	**8.7**	**8**	**7.7**	**7.3**	**7.3**	**7.5**	**9.3**	**9**
SD	1.4	1.3	1.7	1.3	2	3.1	2.1	1.0	2.9	2.3	2	1.5	1.6	1.8	1.5	1.6	1.6	0.8	0.8	1.1
POZİTİF KONTROL GRUBU																				
1	9	14	14	10	10	12	13	16	22	22	8	12	8	18	14	22	20	26	28	20
2	8	18	17	8	10	14	13	9	16	8	13	6	10	8	10	9	9	12	16	12
3	9	19	18	10	12	14	15	13	151	14	15	18	18	15	14	12	10	14	12	12
4	9	11	12	12	14	26	36	28	9	16	13	10	8	28	24	28	24	36	30	34
5	11	16	28	24	18	24	22	20	24	24	28	20	28	28	28	29	26	28	26	26
6	13	18	24	14	10	13	3	24	26	23	24	17	34	30	30	30	28	30	32	32
7	13	14	16	16	14	18	14	20	22	20	22	19	26	28	21	24	26	24	24	23
Ort.	**10.3**	**15.7**	**18.4**	**13.4**	**12.6**	**17.3**	**16.6**	**18.6**	**38.6**	**18.1**	**17.6**	**14.6**	**18.9**	**22.1**	**20.1**	**22**	**20.4**	**24.3**	**24**	**22.7**
SD	2.1	2.9	5.7	5.4	3	5.6	10.2	6.5	49.9	5.8	7.2	5.3	10.6	8.5	7.7	8.4	7.9	8.6	7.4	8.8
TEDAVİ GRUBU																				
1	13	14	15	18	28	30	18	16	38	24	30	30	31	30	31	33	32	34	28	28
2	9	12	16	18	18	14	14	26	32	44	12	40	42	34	31	34	32	20	12	30
3	8	8	12	8	8	12	10	8	8	8	44	12	20	18	19	18	14	32	28	20
4	10	13	18	18	18	20	24	16	12	15	12	10	16	14	14	11	14	20	20	22
5	12	12	14	20	22	22	14	18	20	22	22	24	34	36	34	29	26	26	22	22
6	10	11	13	20	18	18	17	24	24	22	28	22	26	32	28	28	30	34	32	27
7	8	9	8	10	12	10	18	14	16	14	16	18	20	16	18	13	18	17	15	12
Ort	**10**	**11.3**	**13.7**	**16**	**17.7**	**18**	**16.4**	**17.4**	**21.4**	**21.3**	**23.4**	**22.3**	**27**	**25.7**	**25**	**23.7**	**23.7**	**26.1**	**22.4**	**23**
SD	1.9	2.1	3.2	4.9	6.5	6.8	4.4	6.1	10.7	11.5	11.6	10.4	9.2	9.3	7.8	9.6	8.2	7.3	7.3	6.1

Biyokimyasal Analiz Bulguları

Deney gruplarına ait hayvanların idrarda biyokimyasal analiz bulguları deney başlangıcında (0. gün), 4, 8, 12, 16 ve 20. günlerde ölçülerek sonuçlar grafik ve tablo olarak aşağıda verilmiştir.

Kalsiyum: İdrardaki Ca değerleri Şekil 4.16 ve Tablo 4.16'de verilmiş olup her üç grupta da ortalama değerlerde bir düşüş olduğu gözlendi. Ancak başlangıçta aynı olan Ca değerlerinde deney sonunda en yüksek değer negatif kontrolde 11,86 iken, en düşük değer pozitif kontrolde 5,53 görüldü. Negatif kontrol ile pozitif kontrol ve tedavi edici grup arasında azalan yönde anlamlı bir fark mevcut iken ($p<0,05$), pozitif kontrol ve tedavi edici grup arasında ise fark bulunamadı.

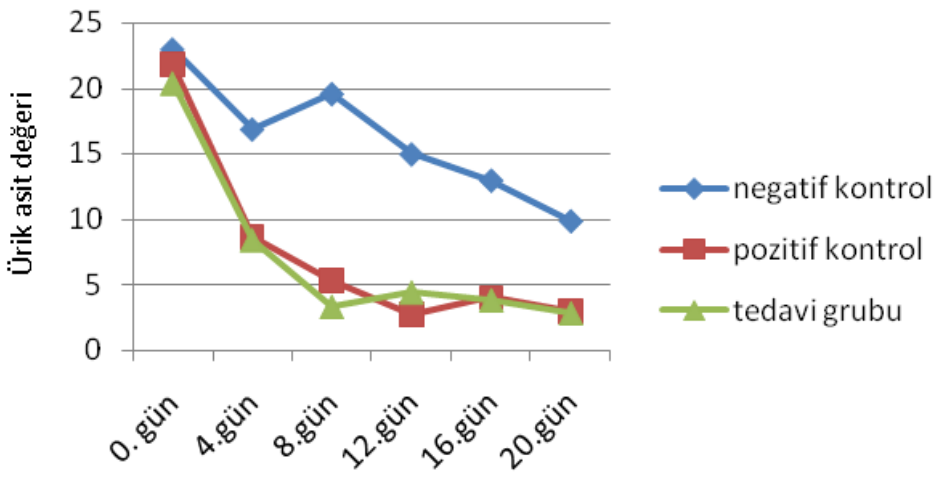


Şekil 4.16. Ortalama Ca değerleri

Tablo 4.16 Kalsiyum değerleri

KALSİYUM DEĞERLERİ						
NEGATİF KONTROL						
N	0. gün	4.gün	8.gün	12.gün	16.gün	20.gün
1	29.44	26.60	15.88	19.85	15.98	11.11
2	24.44	26.63	15.86	19.95	15.96	11.10
3	23.79	15.67	14.31	18.2	16.22	12.11
4	23.79	15.69	14.29	18.3	16.23	12.12
5	19.63	16.76	6.81	6.64	17.90	12.37
6	19.43	16.78	6.83	6.60	17.93	12.35
Ort.(SD)	**23.42(3.7)**	**19.69(5.4)**	**12.33(4.3)**	**14.92(6.5)**	**16.70(0.9)**	**11.86(0.6)**
POZİTİF KONTROL						
1	30.35	9.95	0.97	2.91	3.8	3.83
2	28.52	2.08	0.45	1.56	6.51	8
3	26.14	20.87	0.84	7.84	3.11	5.11
4	18.6	6.14	1.74	0.7	5.31	3.51
5	17.1	12.72	2.44	3.83	8.84	8.46
6	24.15	25.06	6.32	2.36	7.35	5.01
7	19.31	3.92	1.12	0.8	6.88	4.82
Ort.(SD)	**23.45(5.2)**	**11.53(8.7)**	**1.98(2.0)**	**2.85(2.5)**	**5.97(2.02**	**5.53(1.9)**
TEDAVİ GRUBU						
1	30.78	6.05	0.29	2.25	10.82	7.21
2	25.3	17.71	2.46	6.55	2.87	7.81
3	19.18	9.66	1.39	3.13	3.09	4.05
4	31.99	8.21	0.62	5.16	4.13	4.23
5	31.17	2.92	0.72	1.3	3.03	2.49
6	12.79	7.55	1.26	2.65	1.97	1.94
7	28.46	7.75	3.51	7.77	14.19	12.08
Ort.(SD)	**25.67(7.2)**	**8.55(4.6)**	**1.46(1.2)**	**4.12(2.4)**	**5.73(4.8)**	**5.69(3.6)**

Ürik asit: İdrardaki ürik asit değerleri Şekil 4.17 ve Tablo 4.17'da verilmiştir. Ürik asit değeri her üç grupta 0.gün ile 20. gün arasında belirgin bir düşme gösterdi. Negatif kontrol grubunda 20. gün 9.9 iken pozitif kontrol ve tedavi grubu değerleri birbirine çok benzerdi (3.0 ve 2.8). Değerlerdeki düşüş üç grup arasında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde negatif kontrole göre diğer iki grupta ilk gün hariç ölçüm yapılan tüm günlerde azalan yönde anlamlı ($p<0.01$) bir fark mevcuttu. Pozitif kontrol ile tedavi grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

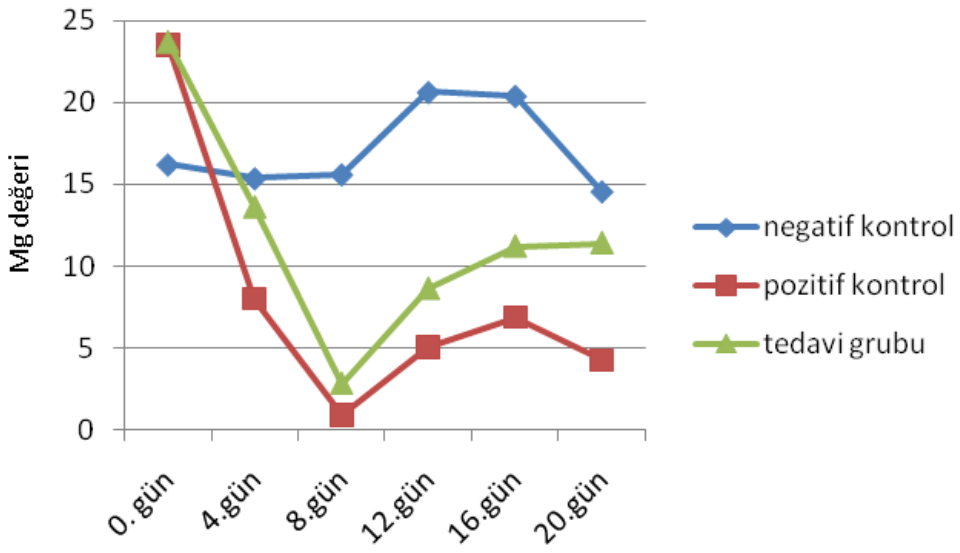


Şekil 4.17 Ortalama ürik asit değerleri

Tablo 4.17. İdrarda ürik asit değerleri

ÜRİK ASİT DEĞERLERİ						
NEGATİF KONTROL						
N	0. gün	4.gün	8.gün	12.gün	16.gün	20.gün
1	26.6	19.6	24.7	15.9	14.3	12.5
2	26.4	19.5	24.5	15.9	14.2	12.4
3	20.4	17.5	20.3	16.5	13.7	9.4
4	20.6	17.5	20.5	16.6	13.6	9.3
5	22.0	13.8	13.7	12.5	11.0	7.9
6	22.0	13.7	13.7	12.4	11.2	7.9
Ort.(SD)	**23(2.9)**	**16.9(2.8)**	**19.6(5.0)**	**15(1.9)**	**13(1.5)**	**9.9(2.1)**
POZİTİF KONTROL						
1	21.3	6.4	3.1	4.1	3.7	2.6
2	19.8	4.9	0.2	0.2	0	1
3	18.5	10.2	4.9	0.9	3	1.9
4	21.3	9.1	5.6	1.9	0.9	1.6
5	25.5	12.9	11.2	4.5	9.7	7.9
6	21	13.1	8.1	6.6	9.6	5.5
7	25	3.6	3.8	0.7	1.4	0.3
Ort.(SD)	**21.8(2.6)**	**8.6(3.8)**	**5.3(3.6)**	**2.7(2.4)**	**4.0(4.0)**	**3.0(2.7)**
TEDAVİ GRUBU						
1	20.1	6.4	0.4	0	0.9	0.2
2	24.5	7.9	3.4	3.4	4.5	3.1
3	14.2	5	3.8	0.5	0.7	1.3
4	23.9	11.8	4.4	9	6.8	5.5
5	22.3	8.9	4.4	7.3	3.5	0.3
6	20.2	8.6	0.5	0.5	0.03	0.6
7	17.9	10.2	6.3	10.2	10.3	8.8
Ort.(SD)	**20.4(3.6)**	**8.4(2.3)**	**3.3(2.2)**	**4.4(4.4)**	**3.8(3.7)**	**2.8(3.3)**

Magnezyum: Mg değeri 0.gün ile 20. gün arasında negatif kontrol grubunda çok farklılık göstermedi (16,2-14,6). Böbrek taşı oluşturmak için hayvanların içme suyuna EG ile AC katılan gruplarda 8. güne kadar belirgin bir düşüş gösterdi. 8. günden sonra AC ilavesi kesilmesiyle hem pozitif kontrol hem de tedavi grubunun mg değerlerinde 12 ve 16. günlerde belirgin bir artış gözlenmiştir. 20. günde ise her üç grupta da değerlerde bir düşüş gözlenmiştir (Şekil 4.18 ve Tablo 4.18). Pozitif kontrol ve tedavi grubu değerleri negatif kontrol ile karşılaştırıldığında 8, 12 ve 20. günlerde azalan yönde anlamlı ($p<0.01$) bir değişim söz konusu idi. Tedavi grubuna ait değerler negatif kontrol grubunun değerlerinden düşük olmakla birlikte pozitif kontrol değerlerinden daha yüksekti ve bu durum 16. ve 20. gün değerleri için istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$).

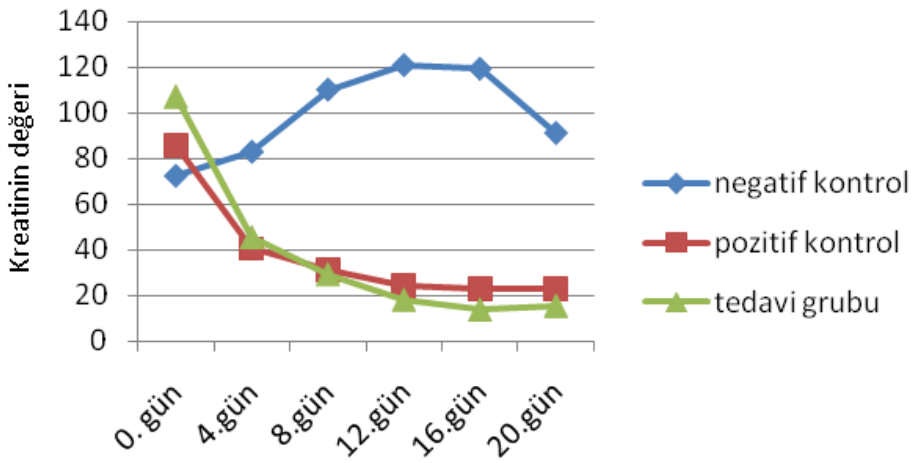


Şekil 4.18. Ortalama Mg değerleri

Tablo 4.18 İdrarda magnezyum değerleri

MAGNEZYUM DEĞERLERİ						
NEGATİF KONTROL						
N	0. gün	4.gün	8.gün	12.gün	16.gün	20.gün
1	18.27	15.34	14.07	22.90	8.46	14.96
2	18.37	15.14	14.17	22.93	8.49	14.93
3	19.64	14.98	16.39	18.46	26.98	13.84
4	19.54	14.78	16.29	18.43	26.98	13.81
5	10.70	15.63	16.34	20.54	25.76	14.9
6	10.70	15.65	16.32	20.56	25.73	14.9
Ort.(SD)	**16.20(4.3)**	**15.36(0.3)**	**15.60(1.2)**	**20.64(2.0)**	**20.40(9.3)**	**14.56(0.6)**
POZİTİF KONTROL						
1	25.57	14.66	0.42	13.43	12.89	7.39
2	26.38	9.97	0.43	4.45	11.41	3.41
3	20.55	16.73	2.86	15.12	13.64	3.95
4	18.43	0.39	0.98	1.38	2.56	2.15
5	22.93	4.89	0.16	0.4	3.7	9.42
6	24.35	5.92	1.39	0.51	0.81	1.32
7	26.44	3.65	0.26	0.31	3.34	2.45
Ort.(SD)	**23.52(3.1)**	**8.03(6)**	**0.93(0.9)**	**5.09(6.5)**	**6.90(5.5)**	**4.30(3.0)**
TEDAVİ GRUBU						
1	25.47	8.06	0.22	2.15	11.36	9.26
2	26.83	15.37	1.77	13.19	11.84	12.79
3	23.75	14.22	0.7	0.4	13.16	12.81
4	27.64	15.32	10.11	9.79	9.2	10.78
5	26.77	10.45	0.45	14.14	11.94	11.19
6	26.98	15.45	3.51	9.73	10.15	12.66
7	8.46	16.43	3.14	11.09	10.91	10.53
Ort.(SD)	**23.70(6.8)**	**13.61 (3.1)**	**2.84(3.5)**	**8.64(5.3)**	**11.22(1.3)**	**11.43(1.4)**

Kreatinin: İdrarda kreatinin değeri negatif kontrol grubunda 0 ile 16. gün arasında bir artış, 20. günde ise bir düşüş göstermekle birlikte değerler pozitif kontrol ve tedavi grubuna göre ilk gün değerleri hariç daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$). Pozitif kontrol ve tedavi grubu değerleri birbirine yakın olup aralarında ise anlamlı bir fark gözlenmedi (Şekil 4.19 ve Tablo 4.19).

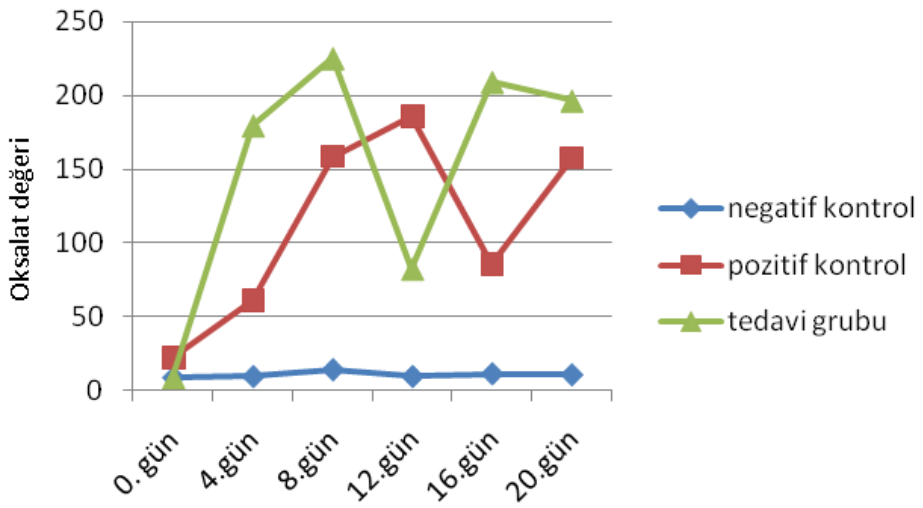


Şekil 4.19 Kreatinin değerleri ortalaması

Tablo 4.19 İdrarda kreatinin değerleri

KREATİNİN DEĞERLERİ						
NEGATİF KONTROL						
N	0. gün	4.gün	8.gün	12.gün	16.gün	20.gün
1	76.7	77.6	107.4	109.8	110.5	87
2	76.7	77.8	107.8	110.9	120.5	85
3	62.7	86.1	127.6	134.2	144	95.6
4	62.5	86.3	127.6	134.1	143	95.6
5	78.4	85.3	95.3	117.8	99.3	91.3
6	78.6	85.3	95.7	118.8	98.3	93.3
Ort.(SD)	**72.6(7.9)**	**83.1(4.3)**	**110.2(14.4)**	**120.9(11.0)**	**119.3(20.6)**	**91.3(3.8)**
POZİTİF KONTROL						
1	104.2	32.7	4.1	14.7	12.6	11.7
2	89.4	13.1	1.9	1.2	11.41	7.1
3	89.8	49.3	33.1	32.7	13.64	17.5
4	91.6	61.2	47.4	22.2	19.9	19
5	83.4	57.7	53.9	46.1	43.3	55.1
6	64.3	50.9	42.7	39.6	47.5	45
7	76.8	17.9	34.6	13.4	12.4	4
Ort.(SD)	**85.6(12.6)**	**40.4(19.3)**	**31.1(20.5)**	**24.3(16.0)**	**23.0(15.6)**	**22.8(19.6)**
TEDAVİ GRUBU						
1	102.1	34.7	10.8	22.3	17.4	18.6
2	75	27	34.7	12.8	11	16.1
3	123.9	40	39.9	7.3	5.7	8.6
4	116.4	49.2	32.8	13.2	16.7	12.1
5	117.2	45.7	6.7	7.7	8	9.9
6	116.1	59.4	43.8	8.1	10.9	8.5
7	97.2	61	35	54.3	25.2	33.2
Ort.(SD)	**106.8(16.9)**	**45.3(12.5)**	**29.1(14.4)**	**18.0(16.9)**	**13.6(6.7)**	**15.3(8.8)**

Oksalat: İdrarda oksalat değerleri incelendiğinde negatif kontrol grubunda değerler 8.67 ile 13.88 arasında olup deney süresince önemli bir farklılık göstermedi. Pozitif kontrol ve tedavi grubunun değerlerinde 8. güne kadar bir artış, daha sonra ise değişim dalgalı bir durum gösterdi. Fakat değerler deney boyunca ilk gün hariç her iki grupta da negatif kontrol değerlerinden yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$), (Şekil 4.20 ve Tablo 4.20). Pozitif kontrol ve tedavi grubu değerleri karşılaştırıldığında tedavi grubunun 12. gün değeri hariç diğer gün değerleri pozitif kontrolden anlamlı bir şekilde yüksekti ($p<0.05$).

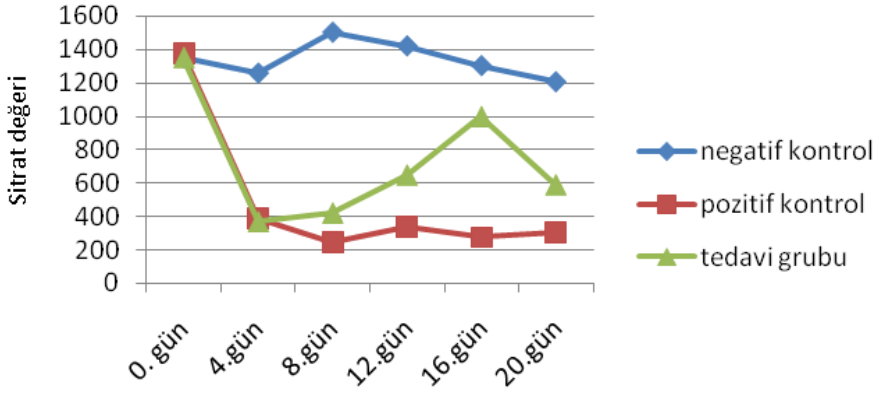


Şekil 4.20 Ortalama oksalat değerleri

Tablo 4.20 İdrarda Oksalat Değerleri

OKSALAT DEĞERLERİ						
NEGATİF KONTROL						
N	0. gün	4.gün	8.gün	12.gün	16.gün	20.gün
1	8.8	6.56	13.37	8.87	15.17	11.19
2	8.58	6.46	14.37	8.97	15.07	11.18
3	9.51	6.17	12.85	9.51	8.87	10.01
4	9.71	6.27	11.85	9.64	8.97	10.05
5	7.71	15.15	15.43	9.40	9.51	10.29
6	7.73	15.19	15.43	9.63	9.51	10.30
Ort.(SD)	**8.67(0.81)**	**9.30(4.55)**	**13.88(1.22)**	**9.34(0.37)**	**11.20(3.10)**	**10.50(0.54)**
POZİTİF KONTROL						
1	11.2	8.1	253.9	279.6	52.8	145.9
2	24.3	221.1	245.2	280.8	38.6	138.7
3	24.7	7.5	178.7	309.2	55.3	217.8
4	31.1	16.2	36.9	90.6	48.8	110.5
5	27.2	24.3	187	92.5	81.5	91.9
6	21.21	29.3	78.6	74.5	138.8	154.2
7	13.4	120.5	128	172.2	182	243
Ort.(SD)	**21.9(7.2)**	**61.0(80.8)**	**158.3(81.6)**	**185.6 (102.8)**	**85.4(54.31)**	**157.4(54.7)**
TEDAVİ GRUBU						
1	7.71	200.96	217.03	73.29	133.71	252.64
2	9.51	154.93	246.86	60.43	114.69	35.8
3	8.87	221.14	153.26	51.81	279.64	277.59
4	15.17	130.11	220.76	88.71	277.59	74.5
5	6.17	91.03	280.8	139.5	279.64	280.8
6	6.56	231.04	279.64	73.93	99.93	283.11
7	6.17	227.44	177.43	88.33	277.59	170.61
Ort.(SD)	**8.6(3.2)**	**179.5(54.8)**	**225.1(48.4)**	**82.29(28.6)**	**208.97(87.4)**	**196.4(104.6)**

Sitrat: Negatif kontrol grubuna ait sitrat değeri deney süresince 1200 ile 1500 arasında değişkenlik gösterirken pozitif kontrol ve tedavi gruplarında 4 ve 8. günlerde bir düşüş gösterdi. Daha sonraki günlerde bir miktar artış göstermekle birlikte her iki grubun değerleri negatif kontrolden daha düşüktü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$). Tedavi grubuna ait değerler pozitif kontrol grubuna ait değerlerden daha yüksekti ve bu artış sadece 16. Günde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$) bulundu (Şekil 4.21 ve Tablo 4.21).



Şekil 4.21 Ortalama sitrat değerleri

Tablo 4.21. Sitrat Değerleri

SİTRAT DEĞERLERİ						
NEGATİF KONTROL						
N	0. gün	4.gün	8.gün	12.gün	16.gün	20.gün
1	1356.58	1343.78	1512.86	1503.9	1410.46	1150.34
2	1347.58	1353.76	1502.86	1493.9	1410.46	1140.34
3	1195.17	983.80	1506.46	1301.5	1365.25	1345.03
4	1205.17	973.80	1516.46	1311.5	1363.25	1345.07
5	1491.08	1440.84	1482.14	1451.44	1125.24	1125.75
6	1490.08	1438.84	1482.10	1451.30	1127.24	1115.75
Ort.(SD)	**1347.6(132.5)**	**1255.8(215.0)**	**1500.48(14.51)**	**1418.9(93.9)**	**1300.3(137.1)**	**1203.7(110.6)**
POZİTİF KONTROL						
1	532	155	60	128	184	201
2	1300	228	56	545	142	502
3	899	302	56	609	92	138
4	1299	224	69	275	69	342
5	1783	595.67	158.84	289.51	421.45	293.35
6	1465.46	513.68	298.47	427.85	889.01	174.22
7	2335.58	680.21	1004.3	75.58	114.01	458.43
Ort.(SD)	**1373.4(583.9)**	**385.5(207.54)**	**243.3(347.2)**	**335.7(201.50)**	**273.1(296.2)**	**301.3(141.2)**
TEDAVİ GRUBU						
1	1491.08	146.03	470.13	280.54	1082.45	632.81
2	1195.17	108.89	555.95	222.89	1503.89	933.85
3	1439.84	235.7	374.05	299.75	686.62	931.29
4	983.81	427.85	242.11	1004.3	325.37	279.34
5	1343.77	398.39	120.41	1241.29	1269.47	930.01
6	1506.46	978.68	1046.58	472.69	826.25	208.8
7	1512.86	312.56	161.41	1031.21	1304.06	229.3
Ort.(SD)	**1353.3(198.8)**	**372.6(292.7)**	**424.4(317.2)**	**650.4(426.9)**	**999.7(410.1)**	**592.2(347.4)**

Kan Değerleri

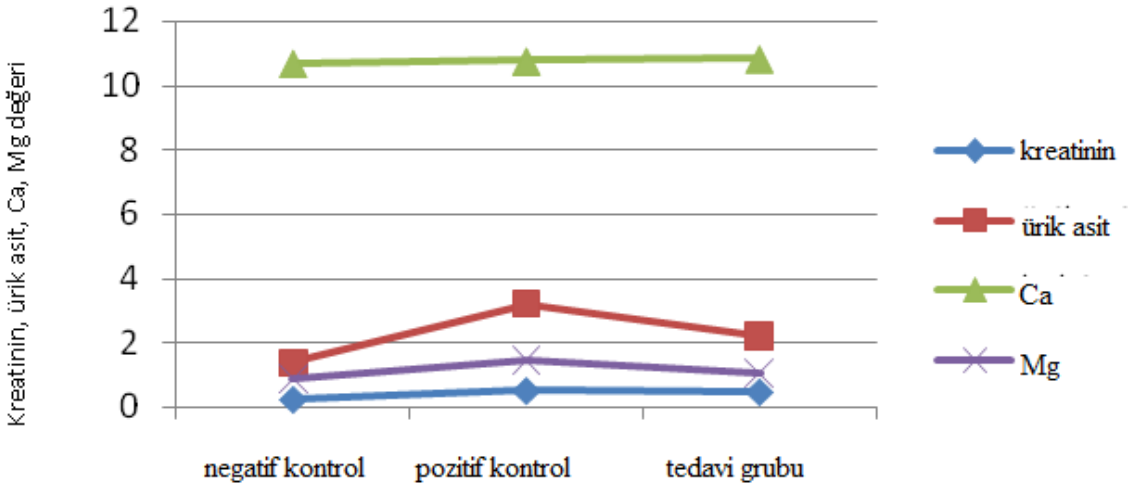
Deney gruplarına ait hayvanların kanda biyokimyasal analiz bulguları deney sonunda (20. gün) ölçülmüştür. Elde edilen bulguların ortalamaları grafik olarak Şekil 4.22 ve sonuçlar Tablo 4.22 ‘de verilmiştir.

Kanda Ca değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark bulunamazken, kreatinin değerinin pozitif kontrol ve tedavi grubunda negatif kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.01$) bir artış gösterdiği, pozitif kontrol grubu ile tedavi grubu arasında ise bir farkın olmadığı belirlendi.

Kanda ürik asit değeri pozitif kontrol ve tedavi grubu negatif kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.01$) bir artış göstermiştir. Pozitif kontrol grubu ile tedavi grubu arasında istatistiksel olarak azalan yönde anlamlı ($p<0.05$) bir fark vardı.

Kanda Mg değeri pozitif kontrol ve tedavi grubunda negatif kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.01$) bir artış göstermiştir. Ayrıca pozitif kontrol grubu ile tedavi grubu arasında da anlamlı ($p<0.05$) bir artış bulunmuştur.

Kanda kreatinin değeri pozitif kontrol ve tedavi grubunda negatif kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.01$) bir artış göstermiştir. Ayrıca pozitif kontrol grubu ile tedavi grubu arasında anlamlı ($p>0.05$) bir fark bulunamamıştır.



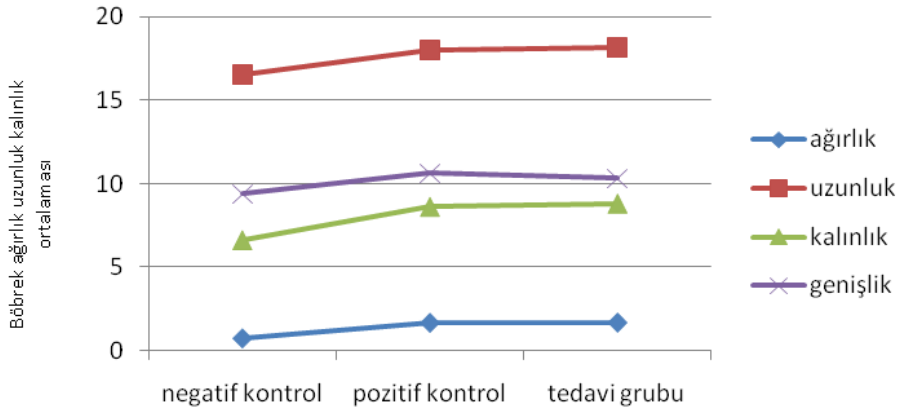
Şekil 4.22 Kanda biyokimyasal analiz değerlerinin ortalaması

Tablo 4.22 Kanda biyokimyasal analiz değerleri

KAN DEĞERLERİ												
	NEGATİF KONTROL				POZİTİF KONTROL				KORUYUCU GRUP			
N	Krea.	Ürik Asit	Ca	Mg	Krea	Ürik Asit	Ca	Mg	Krea	Ürik Asit	Ca	Mg
1	0.17	1.5	10.76	0.79	0.55	2.6	11.28	1.23	0.48	2.2	10.94	1.13
2	0.14	1.4	10.56	0.77	0.39	3.5	10.36	1.16	0.39	3	11.41	1.24
3	0.29	1.2	10.91	0.97	0.24	2.8	10.05	1.06	0.34	1.3	10.52	0.91
4	0.27	1.3	10.89	0.99	0.45	4.8	11.7	1.45	0.48	2.2	10.94	1.13
5	0.22	1.5	10.42	0.98	0.3	2.8	10.71	1.38	0.53	2	10.17	1.06
6	0.20	1.3	10.62	0.78	1.09	2.3	11.08	2.69	0.32	1.7	10.68	0.81
7	-	-	-	-	0.48	3.6	10.15	1.22	0.65	2.9	11.14	1.1
ORT. (SD)	**0.22 (0.05)**	**1.37 (0.05)**	**10.7 (0.17)**	**0.88 (0.09)**	**0.5 (0.28)**	**3.2 (0.85)**	**10.76 (0.6)**	**1.46 (0.56)**	**0.46 (0.12)**	**2.19 (0.61)**	**10.83 (0.4)**	**1.05 (0.15)**

Böbrek Ağırlık, Uzunluk, Kalınlık ve Genişlik Bulguları

Deney sonunda gruplara ait hayvanların böbreklerinin morfometrik değerleri grafik olarak Şekil 4.23'de ve rakamsal değerler ise Tablo 4.23'de verilmiştir. Negatif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında pozitif kontrol ve tedavi grubunda böbrek boyutlarında (uzunluk, kalınlık, genişlik) ve ağırlıklarında bir artış gözlendi. Bu artış tüm değerlerde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$).



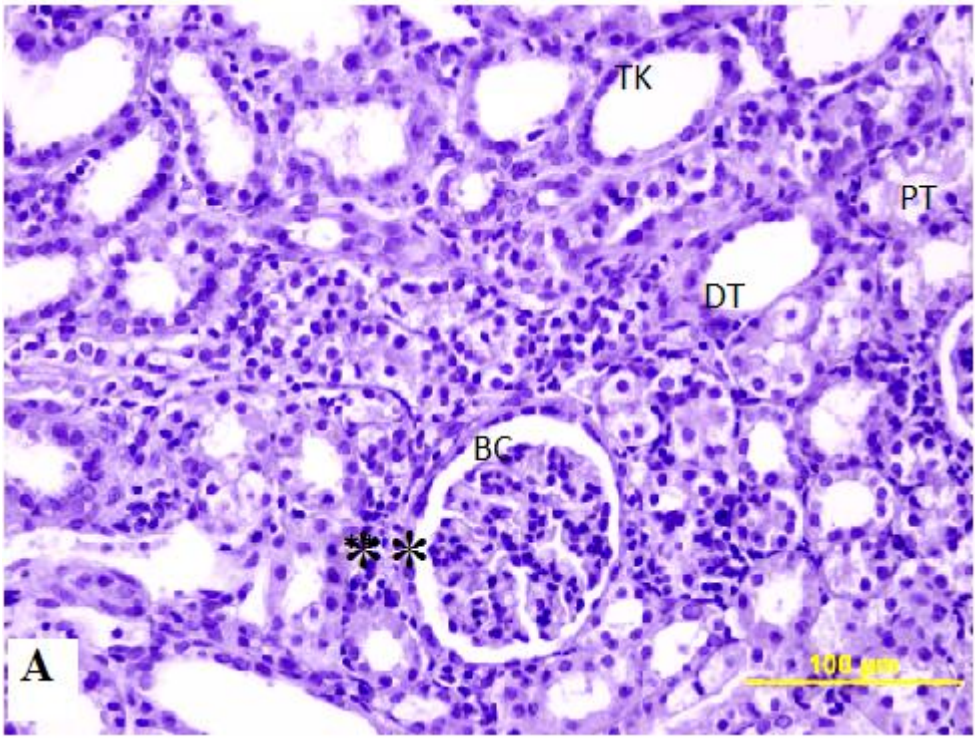
Şekil 4.23 Gruplar arasındaki böbrek ağırlık, uzunluk, kalınlık ve genişlik ortalaması

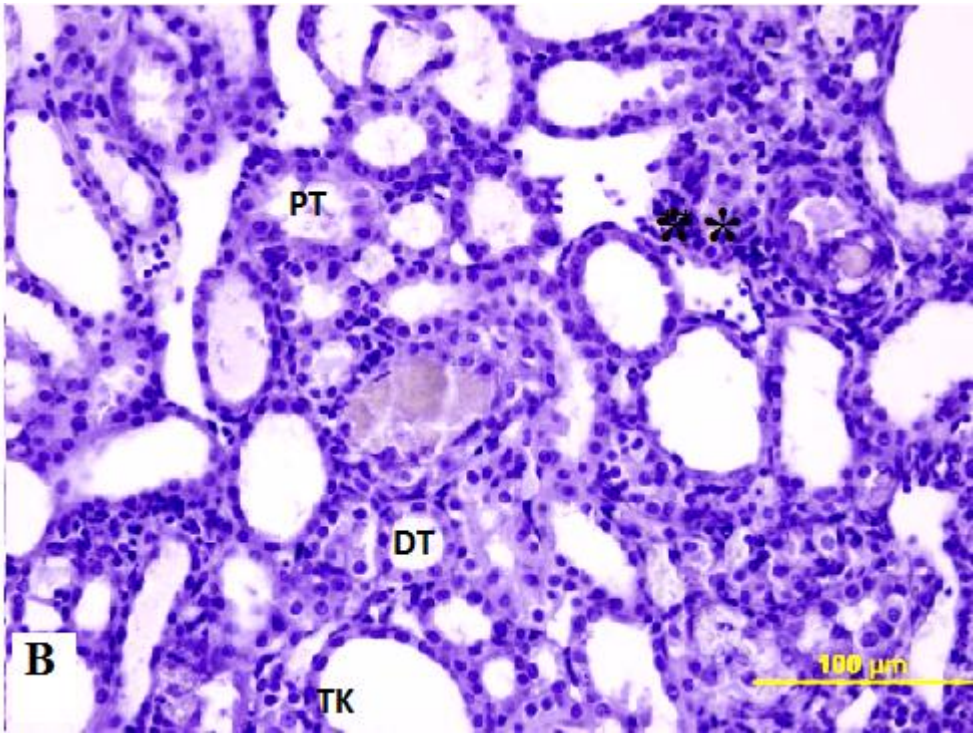
Tablo 4.23 Böbrek Ağırlık, Uzunluk, Kalınlık ve Genişlik Bulguları

BÖBREK AĞIRLIK VE UZUNLUKLARI								
NEGATİF KONTROL								
N	Ağırlık		Uzunluk		Kalınlık		Genişlik	
	sağ	sol	sağ	sol	sağ	sol	sağ	sol
1	0.74	0.7	16.14	16.92	6.08	5.87	9.06	8.59
2	0.77	0.77	16.86	17.04	5.73	6.87	8.34	8.23
3	0.78	0.81	15.2	15.52	5.03	7.11	8.46	11.37
4	0.76	0.69	16.1	16.96	6.06	5.87	9.06	8.59
5	0.77	0.77	16.9	17.02	5.75	6.87	8.34	8.23
6	0.78	0.8	15.2	15.6	5.1	7.11	8.46	11.37
Ort.(SD)	**0.8(0.02)**	**0.8(0.05)**	**16.1(0.7)**	**16.5(0.7)**	**5.6(0.48)**	**6.6(0.59)**	**8.6(0.35)**	**9.4(1.54)**
POZİTİF KONTROL								
	sağ	sol	sağ	sol	sağ	sol	sağ	sol
1	1.33	1.26	17.58	17.6	6.68	8.49	10.68	9.68
2	1.46	1.1	18.55	17.17	7.35	7.08	10.76	8.93
3	1.68	1.36	17.25	17.51	8.19	8.83	10.94	10.95
4	1.41	0.86	17.03	16.64	8.31	8.01	11.18	9.5
5	2.14	1.7	20.33	19.5	8.62	8.96	13.3	13.7
6	1.87	2.79	17.96	16.99	9.17	9.38	10.85	7.95
7	1.85	1.97	0	20.4	9.53	9.53	12.99	13.65
Ort.(SD)	**1.7(0.30)**	**1.6(0.65)**	**15.5(6.9)**	**17.9(1.4)**	**8.3(0.99)**	**8.6(0.85)**	**11.5(1.1)**	**10.6(2.2)**
TEDAVİ GRUBU								
	sağ	sol	sağ	sol	sağ	sol	sağ	sol
1	1.28	1.19	17.13	17.3	7.44	7.77	11.97	9.76
2	2.18	2.17	20.95	17.6	8.4	8.61	13.25	11.07
3	1.49	1.34	19.4	18.76	8.56	8.56	11.73	10.35
4	1.88	2.42	19.49	20.39	8.9	9.51	12.6	11.43
5	2.33	1.67	20.19	19.97	8.97	9.31	12.14	12.36
6	1.16	1.08	16.8	15.99	9.07	8.49	9.32	9.25
7	1.52	1.41	17.96	16.99	9.17	9.38	10.85	7.95
Ort.(SD)	**1.7(0.45)**	**1.6(0.51)**	**18.8(1.5)**	**18.1(1.6)**	**8.6(0.60)**	**8.8(0.63)**	**11.7(1.3)**	**10.3(1.5)**

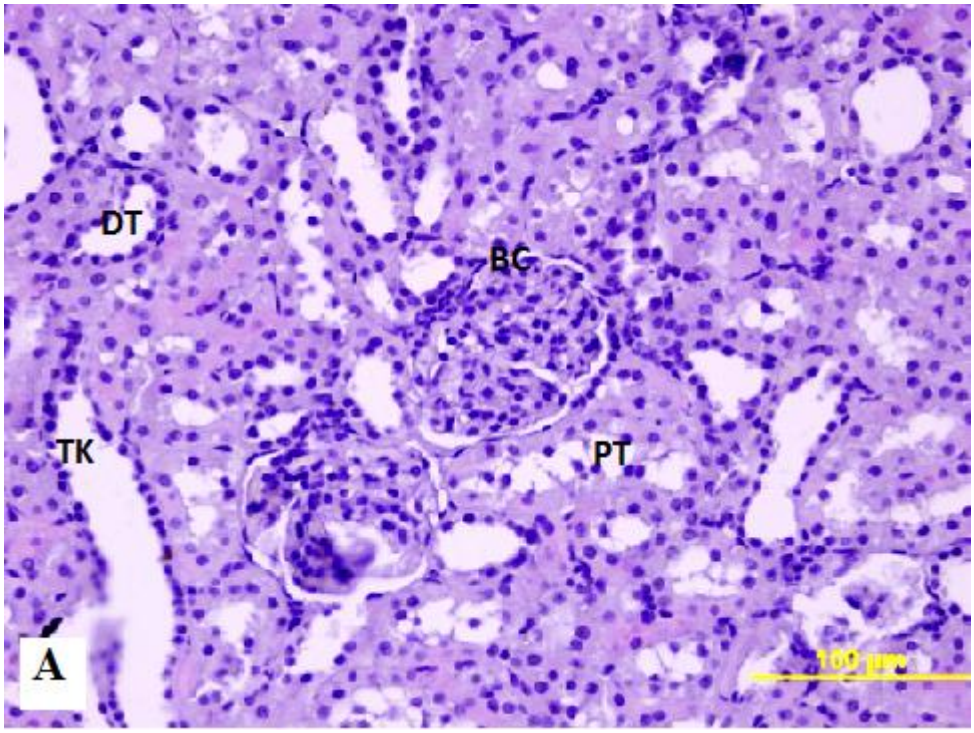
Histopatolojik Bulgular

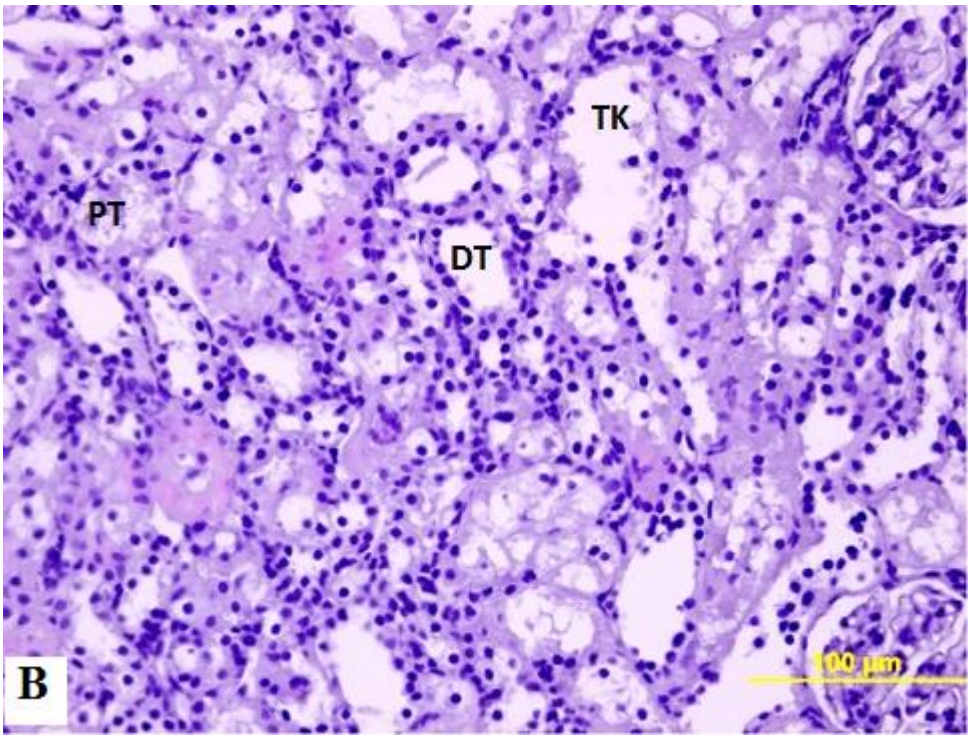
Negatif kontrol, pozitif kontrol ve tedavi grubuna ait hayvanların böbrek dokularından alınan histolojik kesitler incelendiğinde HE ile yapılan boyamada doku yapısındaki farklılıklar belirgin olarak görüldü. PZ boyama yöntemi ile boyanan kesitlerde ise taş oluşumu değerlendirildi. (Resim 4.8 A,B,C). Pozitif kontrol grubunda 20. günde proksimal tübüllerde çok fazla bozulma ve fazla sayıda pignotik yapı oluşumu görüldü ve tübül hücreleri yassılaşmıştı. Distal tübüllerde yapı bozulmuş olup hücrelerde vakuolizasyon ve nekroz oluşumu gözlendi. Toplayıcı kanallarda ve distal tübüllerde aşırı genişleme mevcuttu. 8. günden sonra hayvanların içme suyuna katılan EG'ye ilave olarak her gün gilâburu verilen grupta (tedavi grubu) yine pozitif kontrol grubuna göre distal ve proksimal tübüllerde daha az düzensizlik ve histolojik olarak daha normal görünüme sahip olduğu gözlendi. Proksimal tübüllerde kısmi hasar ve nispeten normal görünümlü distal tübüller gözlendi. Medulla daki tübül yapılarında kortekse oranla daha fazla hasar gözlendi. medullada görülen histopatolojik değişimler toplayıcı kanallarda genişleme ve tübül lümeninde epitelyal hücre döküntüleri şeklindeydi.



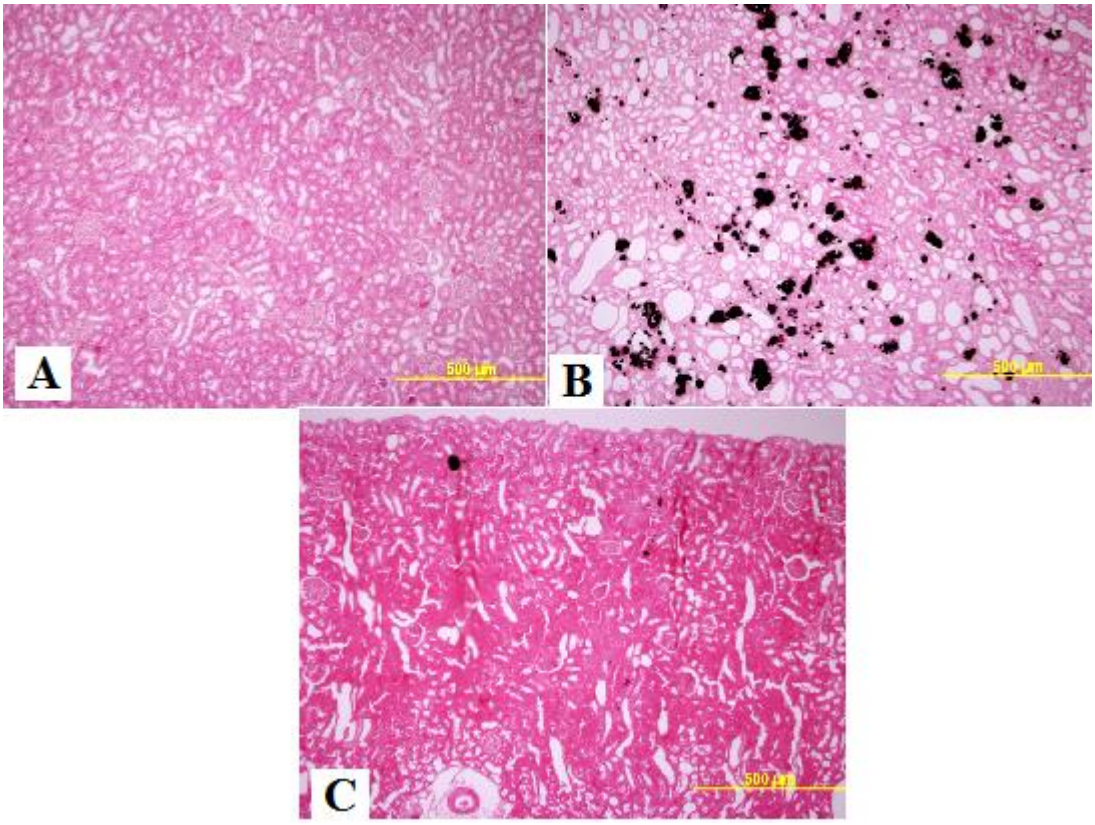


Resim 4.9 Pozitif kontrol grubunda HE boyama X40 **A:** Korteks **B:** Medulla **TK:** Toplayıcı kanal, **DT:** Distal tübül, **BC:** Bowman cisimciği, **PT:** Proksimal tübül, **** :**Nekrotik yapı





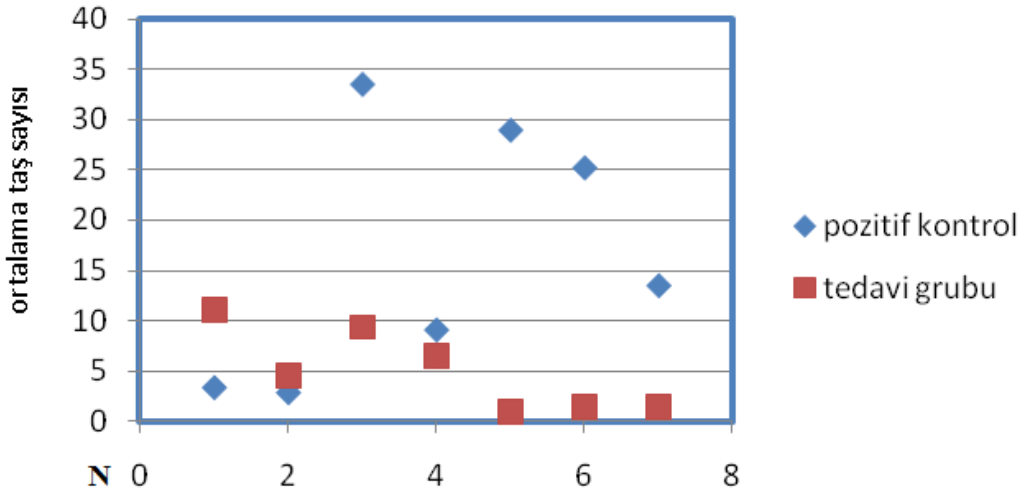
Resim 4.10 Tedavi Grubunda HE boyama X40 **A:**Korteks **B:** Medulla **TK:** Toplayıcı kanal, **DT:** distal tübül, **BC:** Bowman cisimciği, **PT:** Proksimal tübül



Resim 4.11. PZ boyama X10 **A**-Negatif kontrol B-Pozitif kontrol **C**-Tedavi grubu

Pozitif kontrol grubu PZ ile boyanmış kesitleri negatif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha büyük ve daha fazla sayıda kristal yapısı içeriyordu (Resim 4.11 B). 8. günden sonra hayvanların içme suyuna katılan EG'ye ilave olarak her gün gilâburu verilen grup yani tedavi grubunda kristal sayısı ve büyüklükleri pozitif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kristal sayısı çok az ve kristaller daha küçüktü (Resim 4.11 C).

Pozitif kontrol grubu ve tedavi grubundaki hayvanların böbreklerinde oluşan kristaller PZ yöntemi ile boyanan kesitlerde sayıldı. Pozitif kontrol grubunda taş sayısı; 1 ile 147 (Tablo 4.24) arasında değişirken bireysel alınan ortalama değerler 2 ile 36 arasında idi. Tedavi edilen grupta ise taş sayısı 0 ile 49 arasında (Tablo 4.24), ortalama değerler 1 ile 12 arasında idi. Ortalama değerlerin sayısal dağılım grafiği şekil 4.24'te gösterildi. Tedavi grubunda 8. güne kadar oluşan kristalleri gilâburu suyu ile tedavi etmeyi hedeflediğimiz için tedavi grubunda taş sayısının azalması gilâburu suyunun tedavi edici etkisinin olabileceğini göstermektedir. Bu iki gruptaki ortalama taş sayısının istatistiksel değerlendirme sonucu; pozitif kontrol grubundaki taş sayısının tedavi grubuna göre fazla olduğu ve bu sonucun tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalış ($p<0,05$) olduğu tespit edildi.



Şekil 4.24 Pozitif kontrol grubu ve tedavi grubunda taş sayısı dağılımı

Tablo 4.24 Pozitif kontrol grubunda ve tedavi grubunda taş sayımı sonuçları

POZİTİF KONTROL																
	1. Araştırmacı					2. Araştırmacı					3. Araştırmacı					GENEL ORT
N	**1.**	**2.**	**3.**	**4.**	**Ort**	**1.**	**2.**	**3.**	**4**	**Ort**	**1.**	**2.**	**3.**	**4**	**Ort**	
1	1	3	2	6	**3**	1	2	5	6	**3.5**	2	5	7	0	3.5	**3.3**
2	3	2	4	3	**3**	2	6	0	0	**2**	5	4	3	2	3.5	**2.8**
3	37	40	31	35	**35.75**	34	18	38	23	**28.25**	40	32	47	28	36.75	**33.6**
4	6	8	16	5	**8.75**	3	14	7	3	**6.75**	5	16	11	15	11.75	**9.1**
5	31	26	34	28	**29.75**	34	30	22	34	**30**	34	27	22	26	27.25	**29**
6	24	28	32	26	**27.5**	27	29	21	18	**23.75**	26	29	19	24	24.5	**25.3**
7	9	19	7	7	**10.5**	35	15	12	11	**18.25**	6	14	14	13	11.75	**13.5**
Genel Ortalama																**16.6**
TEDAVİ GRUBU																
	1. Araştırmacı					2. Araştırmacı					3. Araştırmacı					GENEL ORT
N	**1.**	**2.**	**3.**	**4.**	**Ort**	**1.**	**2.**	**3.**	**4**	**Ort**	**1.**	**2.**	**3.**	**4**	**Ort**	
1	21	10	9	9	**12.25**	21	7	3	9	**10**	13	13	12	6	11	**11.1**
2	5	5	2	3	**3.75**	4	2	5	6	**4.25**	7	8	2	5	5.5	**4.5**
3	7	7	9	12	**8.75**	12	8	9	9	**9.5**	12	13	7	7	9.75	**9.3**
4	8	5	4	3	**5**	11	3	7	5	**6.5**	9	7	9	7	8	**6.5**
5	0	3	1	1	**1.25**	0	1	1	1	**0.75**	1	1	0	1	0.75	**0.9**
6	3	1	2	2	**2**	1	1	1	1	**1**	2	0	1	2	1.25	**1.4**
7	1	3	2	0	**1.5**	1	2	0	0	**0.75**	2	5	1	0	2	**1.4**
Genel Ortalama																**5.0**

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda yapılan çalışmalar göz önüne alındığında ülkemizde üriner sistem taş hastalığında anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. Üriner sistem taş hastalığının dünyadaki görülme sıklığı yaklaşık %5-12 iken Türkiyedeki görülme sıklığı %14.8'dir (42). Böbrekte taş oluşması tek bir nedene bağlı olmayıp, çoklu, karmaşık ve birbiri ile ilişkili birçok faktörün beraberce meydana getirdiği olaylar dizisidir. Üriner sistem taşlarının tedavi alternatiflerinden hangisinin uygulanacağı taşın lokalizasyonuna, taşın büyüklüğüne, mevcut teknolojiye, tedavi maliyetine, cerrahın deneyimine ve hastanın tercihine bağlıdır (46). Hastalığın tedavisindeki en önemli sorunlardan biri, hastalarda saptanan taşların başarıyla tedavi edilebilmesine karşın, yeniden taş oluşma oranının yüksek olması nedeniyle aynı hastada yeni operasyonlar gerekmesidir. Üriner sistem taşları bir önlem alınmadığı takdirde on yıl içinde ortalama %50 oranında tekrarlamaktadır (6).

Üriner sistemde oluşan taşlar bir insanın hayatta yaşayabileceği en şiddetli ağrıya sebep olabilmektedir. Giderek artan şekilde bir toplumsal sorun haline gelen böbrek taşının tedavisinde önleyici faaliyetler de ön plana çıkmaktadır. Sıvı tüketiminin artırılması, sedanter yaşam tarzından uzaklaşma ve idrarı artırıcı bitkisel çayların ve ürünlerin kullanılması faydalı olabilecek yöntemlerdir (10). Böbrek ve üreter taşlarının oluşumunun önlenmesi veya taşların yok olması için son zamanlarda tıbbi tedavilerin yararları rapor edilmesine rağmen klinik tedavide kullanmak için tatmin edici bir ilaç henüz bulunmamıştır (70).

Böbrek taşı hastalığının oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olup bu konuda birçok teori öne sürülmekte ve bu teorileri ispat etmek için deneysel araştırmalar yapılmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmı taş hastalığı olan insanlar üzerinde yapılırken

bir kısmı ise hayvanlarda deneysel modeller oluşturularak yapılmaktadır. Böbrekler de taş oluşum patogenezinde rol oynayan her sürecin aydınlatabilmesinde hayvan modellerinin önemi büyük olup, en çok çalışılan hayvanlardan biri sıçandır. İnsanda oluşan en yaygın böbrek taşı CaOx olduğundan çalışmalarda sıklıkla CaOx modeli kullanılmaktadır. Sıçanlarda hiperoksalürinin indüklenmesi ile CaOx taşları akut veya kronik olarak oluşturulmaktadır (7).

Literatürde, 7 gün süreyle 70 mg/kg NaOx sıçanlara enjekte ederek ürolitazis oluşturmuşlardır (15,16**)**. Ancak deneysel sıçan modelinde CaOx taşlarının genellikle yalnız EG veya EG ile birlikte AC'ün kombine edilerek indüklendiği bildirilmiştir. EG oksalatın metabolik öncüsü olup sıçanlara EG verilmesi hiperoksaluri, CaOx kristaluri ve bazen böbrekte CaOx kristallerinin birikimi ile sonuçlanmaktadır (69).

Literatürde deneysel böbrek taşı oluşturma yöntemlerinde EG ve AC sıçanlara farklı süre ve farklı dozlarda verilerek böbrek taşı oluşturulduğu rapor edilmiştir. Chandaka 20 gün süreyle % 0.75 EG kullanarak böbrek taşı oluşturduğunu bildirirken (73), Fan ve ark**.,** 7 gün süre ile %0.75'lik EG ve en az yüzde %0,75'lik AC kombinasyonunun böbrek kristal birikimi için gerekli olduğunu rapor etmiştir (69). Touhami ve ark. 10 gün süre ile %0.75'lik EG ve %2'lik AC kombinasyonu ile böbrek taşı oluşturduğunu (78). Khan ise erişkin erkek sıçanlara %0.75'lik EG ve %2'lik AC verilmesinin 3. günde kalıcı kristaluri ve 7. günde nefrolitazis ile sonuçlandığını rapor etmiştir. Ayrıca tek başına EG uygulanması ile 12. günde kalıcı kristaluri oluştuğunu, 3 hafta sonra ise sıçan böbreklerinde kristal kümelerinin biriktiğini bildirmiştir (7).

Thatikonda ve ark. ise 21 gün boyunca % 0.75 EG ve % 1 AC ile sıçanlarda böbrek taşı oluşturulduğunu rapor ederken(72), Atmani ve ark. ve Bashir ve ark. %0,75 EG ve % 1 AC ile deneysel hayvan modeli oluşturarak farklı bitkilerin tedavi etkilerini çalışmışlardır. Ancak Bashir 5. günden sonra AC ilavesini keserek 15 gün boyunca içme suyuna yalnız EG katarken (79), Atmani ve ark. 3. günden sonra AC ilavesini keserek 18 gün boyunca içme suyuna yalnız EG katmıştır (80).

Mevcut çalışmamızda gilaburunun böbrek taşı üzerine etkilerini çalışmadan önce böbrek taşı oluşturmak için yaptığımız ön çalışmada %0.75 EG ile %1 AC karışımı günlük olarak sıçanların içme suyuna ilave ettikten sonra 3., 5. ve 8. günü toplanan idrar örneklerinin tetkikinde 5. gün hayvanların %50'sinde, 8. gün ise tamamında COM veya COD kristallerine rastlanıldı. 8. günde tüm sıçanların su tüketimi ve idrar çıkışında bir

azalma oldu. 9. günde iki hayvanda su tüketiminin olmadığı ve idrar çıkışının nerdeyse hiç olmadığı (1ml idrar çıkışı) görüldü, bu hayvanlardan biri öldü. AC ilavesinin sıçanların böbrek fonksiyonlarını bozduğu düşünülerek Atmani ve ark. (80) ve Bashir ve ark. (79) içme suyuna AC ilavesi kesildi. Deneyimizde bitkisel tedavi test edeceğimiz için sıçanların daha uzun süreli yaşaması hedeflendiğinden içme suyuna yalnız EG ilavesi ile deneye devam edildi. Sadece EG ilaveli su verdiğimizde hayvanların su tüketimi ve idrar üretiminde artış olduğu gözlemlendi. Ön çalışmanın 20. günü tüm hayvanlardan toplanan idrardan elde edilen biyokimyasal değerler ve böbreklerden alınan histolojik kesitlerin değerlendirilmesi sonucu 8 gün süresince içme suyuna %0.75 EG ile %1 AC ilavesi, 9. günden sonra ise yalnızca %0,75 EG ilavesinin çalışmamız için uygun olduğuna karar verildi.

İnsanoğlu çok eski dönemlerden bu yana doğadan topladığı tıbbi ve aromatik özelliği olan bitkileri tıp, ilaç sanayi, meşrubat, baharat, kozmetik, şifalı ve dinlendirici çay imalatı gibi birçok alanda kullanmaktadır. Günümüzde alternatif tedavi yöntemleri olarak adlandırılan tıbbi ve aromatik bitkilerle tedavi önemini artırmıştır ve bu durum modern tıp tarafından da dikkatle takip edilmektedir (56). Literatürde böbrek taşı hastalığının bitkisel yollarla tedavi edilebilmesi veya önlenmesi için çeşitli çalışmaların yapıldığı (81-83) ve bitkisel ürünlerin hiçbir yan etkisinin olmadığı bildirilmiştir (72**).**

Selvam ve ark. 2001 yılında yaptığı çalışmada A. lanata yaprak ekstratı ve vediuppu chunnam'ın CaOx kristalleri üzerine etkisini araştırmış ve kombinasyon tedavisinin etkili olduğunu bulmuştur. Çalışmasında bu bitkilerin CaOx birikmesini indükleyebildiğini, antilitik (taş oluşmasını önleyici) madde olarak başarılı bir şekilde kullanılabileceği belirtmiştir (84). Atmani ve ark. 2003 yılında Herniaria hirsuta bitkisinin nefropati sıçanlarda CaOx taşları üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu bildirmişlerdir (80). Thamılselvan ve ark. 2005 yılında yaptığı çalışmada CaOx taş hastalığına E vitamininin etkisini araştırmış, tedavi gruplarında histopatolojik inceleme sonucu kristal birikiminin olmadığını tespit etmişlerdir. Sonuç olarak vitamin E'nin CaOx kristal birikimini engellediğini söylemişlerdir (85).

Karadi ve ark. Hindistan'da, yaygın olarak bir fitoterapötik madde olarak kullanılan Moringa oleifera bitkisinin, sulu ve alkollü özünü Wistar Albino sıçanlarda CaOx ürolitazis üzerine etkisini incelemiştir. Moringa oleifera ekstresi ile tedavi edilen grupta üriner oksalat atılımı azalması endojen oksalat sentezi üzerine bir düzenleyici etkisi

olduğunu göstermiştir. Böbrek taşı oluşmuş sıçanların böbreklerindeki taş birikimi, Moringa oleifera bitkisi kullanılarak tedavi edici ve önleyici etkisi ile antiürolitik aktivitesiye sahip olduğunu belirtmişlerdir (86). Soundararajan ve ark. ürolitik sıçanlara Aerva lanata sulu süspansiyonun verilmesi böbrek kristal birikimi belirteçlerini de azalttığı ve A. lanata ürolitiyazis için tedavi edici madde olarak kullanılabileceğini teyit etmiştir (87). Touhami ve ark. 2007 yılında yaptığı araştırmada limon suyunun antiurolitik etkisini araştırmıştır. Sonuç olarak limon suyunun urolitazise karşı antiurolitik etkisinin olduğunu belirtmişlerdir (78). Laroubi ve ark. yaptıkları çalışmada Trigonella foenum graecum (TFG) bitkisinin etkisini araştırmış ve TFG'nin sıçanlarda böbreklerde kalsifikasyon miktarı ve renal dokuda toplam Ca miktarının kontrol grubuna göre kıyasla daha az olduğu tespit edilmiştir (88**).** Bashir ve ark. 2010 yılındaki çalışmasında berberis vulgaris bitkisinin taş üzerine etkisini araştırmış antiurolitik etkisinin olduğu ve tıpta ürolitazis tedavisinde kullanılabileceğini belirtmiştir (79). Vanachayangkul ve ark. çalışmasında *Ammi visnaga* L meyvesinin böbrek taşı üzerine etkilerini araştırmış sitrat atılımını artırdığı, oksalat atılımını azalttığı ve kristal birikimini azalttığını tespit etmişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak böbrek taşı hastalığı için yararlı olabileceğini belirtmişlerdir (89). Takawale ve ark. Lagenaria siceraria bitkisinin böbrek taşı üzerine etkisini araştırarak LSFP nin böbrek kanallarında CaOx atılımını azalttığı, kristal birikimini önlediği ve ürolitazise karşı faydalı etki gösterdiği sonucuna varmıştır (15). Chandaka ve ark. 2012 yılında plectranthus tomentora bitkisinin farklı dozlarının (500mg/kg ve 1000mg/kg) böbrek taşı üzerine etkisini araştırmıştır. Böbrek taşlarını azaltma yönünde belirgin bir aktivitesi olduğunu göstermiştir (73). Thatikonda ve ark. 2013 yılında sıçanlarda deneysel böbrek taşı modelinde koruyucu ajan olarak Glochidion velutinium (GV) bitkisinin kurutulmuş yapraklarının etkilerini araştırmış ve GV kurutulmuş yapraklarının antiürolitik etkiye sahip olduğunu belirtmiştir (72).

Çalışmamızda halk arasında böbrek taşlarını erittiği söylenen ve böbrek taşı olan insanlar tarafından yıllardır kullanılan gilâburu suyunun sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan böbrek taşı üzerindeki koruyucu ve tedavi edici etkisi çalışılmıştır. Bu bitkinin antioksidan (90), anti-spasmik (91) ve anti-kanserojen (92) etkileri içeren geniş ve çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahip olan polifenolleri bol miktarda ihtiva eden, ülkemizde İç Anadolu'da (özellikle Kayseri ve civarında) yetişen bir meyvedir. Ayrıca alternatif tıp alanında gilâburu böbrek taşı tedavisine yardımcı olmak için kullanılan

birincil tip bitkilerdendir. Düz kasları gevşettiği, üreteri rahatlattığı ve böylece ağrıyı hafifleterek taş geçişini kolaylaştırdığı belirtilmiştir (93, 94)

Gilâburu suyunun böbrek taşı üzerindeki etkileri ülkemizdeki bazı araştırıcılar tarafından son yıllarda çalışılmış ve deneysel olarak oluşturulan böbrek taşı üzerinde olumlu etkileri rapor edilmiştir (16, 95, 96).

İlhan ve ark. 2014'te yaptıkları çalışmada viburnum opulus bitkisinin antiürolitik ve diüretik etkisinin olduğunu tespit etmişlerdir. Pozitif kontrol grubunda tedavi grubu ve negatif kontrol grubuna göre böbrek ağırlığında önemli bir artış olduğu, oksalat seviyesinin arttığı ve maksimum kristal sayısına bu grupta rastlandığı tedavi grubu ve negatif kontrol grubunda ise kristal birikimi olmadığını, kreatinin değerinin pozitif kontrol grubunda artış gösterirken tedavi grubu ve negatif kontrol grubunda Na, K, ürik asit ve kreatinin değerlerinin düşüş gösterdiğini bildirmişlerdir (16).

Çapkın ve ark. 2014 yılında yaptığı çalışmada 3 hafta % 1 EG sonrası tedavi amaçlı 2 ile 4 hafta süresince 28,5 ml/kg viburnum opulus vererek tedavi etmiş ve histopatolojik incelemede böbrekte kristal birikimi ve inflamasyon düzeylerinde hiperokzalüri grubuna göre gilaburu verilen gruplarda belirgin azalma olduğunu tespit etmişlerdir. İdrarda oksalat ve sitrat düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu bulmuşlardır. Gilâburu tedavisinin hiperokzalürinin önlenmesi ve oluşan böbrek taşı üzerine olumlu bir etkide bulunabileceğini göstermiştir. Burada etkili olabilecek mekanizmalar açısından idrar sitrat miktarında yükselme ve CaOx miktarlarında düşmenin önemi vurgulanmıştır (95).

Erdem ve ark. 2016 yılında yaptıkları çalışmada ratlara 28 gün süresince % 0.75 EG içme suyuna katarak deneysel ürolitazis oluşturmuş ve haftada beş gün gilaburu ve avakado ekstraktları kullanmışlar idrarda Ca, Mg, fosfat, oksalat, sitrat ve sistin atılım seviyelerini araştırmışlardır. Pozitif kontrol grubunda idrarda sistin ve oksalat seviyesi artmış sitrat seviyesi ise azalmıştır. Gilâburu ve avakado grubunda diğer gruplara göre idrar hacmi artmış, pozitif kontrol grubuna göre sistin ve oksalat seviyesi azalmış sitrat seviyesi ise artmıştır. Pozitif kontrol grubunda idrarda Ca, ürik asit ve fosfat seviyesi artmış gilâburu ve avakado grubunda azalmıştır. Böbrek ağırlığı pozitif kontrol grubunda diğer gruplardan yüksek iken gilâburu ve avakado grubunda pozitif kontrole göre daha düşük negatif kontrole göre daha ağır olduğu bulunmuştur. Histolojik olarak HE ile boyanan kesitler değerlendirildiğinde pozitif kontrol grubunda tübüllerin

epitelyum hücrelerinde vakuolar değişiklikler, epitelyum hücrelerinde düzleşme ve bazı alanlarda şeffaflaşma ayrıca yoğun kristal birikimi olduğu tespit edilmiş. Avakado ve gilâburu grubunda tübüllerin epitelyum hücrelerinde benzer değişiklikler gözlendiği fakat daha az belirgin ve daha normale yakın olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca bu grupta kristal birikiminin pozitif kontrol grubuna göre daha az olduğunu bildirmişlerdir (96).

Bizim deneyimizde koruyucu grupta ve tedavi grubunda su tüketimi ve idrar hacmi pozitif kontrolden ve negatif kontrolden fazla idi. Gilâburu verdiğimiz bu grupta idrar hacminin diğerlerinden fazla olması nedeniyle gilâburunun diüretik etkisi vardır diyebiliriz. Her iki gruptada pozitif kontrol grubu ile tedavi grubu karşılaştırıldığında tedavi gruplarında ki ortalama ağırlık değişimi negatif kontrol grubundaki ağırlık değişimine yakın olduğu için gilâburu suyunun hayvanlarda ağırlık kaybını engellediği düşünülebilir. Koruyucu grupta Ca, Mg, ürik asit, kreatinin değerleri pozitif kontrole göre daha yüksek ve negatif kontrole yakındı. Koruyucu grupta Ca atılımının artması Ca iyonlarının bağlanmayıp atıldığını dolayısıyla kristal birikiminin az olduğunu gösterir, Mg değerinde düşme, CaOx taşı oluşumunda artma ve CaOx kristalleşmesiyle ilişkilidir. Tedavi grubunda ise 20. günün sonunda Ca, ürik asit ve kreatinin değerleri pozitif kontrol ve tedavi grubunda birbirine çok benzerdi. Mg değeri tedavi grubunda negatif kontrole yakındı. İdrarda kreatinin testi böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve tanısında önemli bir testtir, kreatinin değerlerinde artış olması infeksiyon belirtisi olarak değerlendirilirken kreatinin değerlerinin azalması böbrek fonksiyonlarında bozukluk olduğunun belirtisidir (97). Kreatinin değerlerinin pozitif kontrole göre daha yüksek olması gilâburu suyunun böbrek yapısında iyileştirici etkisi olduğunu belirtir. Bu sonuçlar doğrultusunda gilâburu suyunun biyokimyasal değerler üzerine iyileştirici yönde bir etkisi vardır diyebiliriz. İdrar da oksalat düzeyindeki artış üriner sistem taşı oluşma riskini artıran faktörlerden biridir. Bu bilgi doğrultusunda deneyimizde oksalat değerindeki değişiklikler gilâburu suyunun koruyucu etkisinin olup olmadığını yorumlamak adına oldukça önemlidir. Koruyucu grupta pozitif kontrol grubunda ki artış koruyucu gruptaki artışın üç katından fazladır. Bu değerler yorumlandığında gilâburu suyu verilen gruptaki oksalat atılımının pozitif kontrol grubundan yaklaşık 3 kat daha az olduğu için gilâburu suyunun üriner sistem taşı oluşturma riskini azalttığı söylenebilir. Bu grupta sitrat değeri koruyucu grupta pozitif kontrol grubunda daha düşük olduğu için taş oluşumunu önlemek için gilâburu suyu

verdiğimiz grupta gilâburu suyunun sitrat değerini artırıcı bir etkisi gözlenmedi. Tedavi grubunda ise 8. günden sonra hem pozitif kontrol hem tedavi grubunda oksalat değerinde düşüşler olduğu için; oksalat üzerine AC'ün etkisi olabileceğini ve bu etkinin gilâburu suyu etkisini bastırdığını söyleyebiliriz. Bu değerler göz önüne alındığında tedavi grubunda gilâburu suyunun oksalat üzerine etkisi gözlenmedi. Sitrat değeri pozitif kontrol ve tedavi grubunda 8. güne kadar düşmüş sonra gilâburu suyu verildikten sonra tedavi grubunda sitrat değeri artarak negatif kontrole yaklaşmıştır. Sitrat üriner kalsiyum taşlarının inhibitörüdür. Normalden az atılması böbrek taşı oluşumu için risktir. Sitrat Ca ile bağlanır ve kristallerin büyümesini engeller. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde gilâburu suyunun sitrat üzerine artırıcı etkisi olduğu ve sitrat iyonu CaOx kristallerinin inhibitörü olduğu için sitrat değerinin artmasıyla kristal oluşumunun engellenebileceği söylenebilir. Tedavi grubunda uzun süreli gilâburu suyu verilmesi ile gilâburu suyunun sitrat üzerine artırıcı etkisi vardır diyebiliriz. Koruyucu grup ve tedavi grubunda kan da Mg, Ca, ürik asit ve kreatinin değerleri ortalaması pozitif kontrol ve negatif kontrol gruplarından daha yüksekti. Gilâburu suyu kanda bu değerleri artırıcı yönde etkilemiştir. Histolojik kesitler incelendiğinde HE boyamada böbrek yapısal durumları değerlendirilmiş ve pozitif kontrol ile kıyaslandığında koruyucu grupta daha normale yakın bir görünüm izlenmiştir. Gilâburu suyu histolojik yapının bozulmasını önleyebileceği de söylenebilir.

Tedavi grubunda pozitif kontrol grubunda 20 gün süre ile EG verilmesi koruyucu grupta ki pozitif kontrol grubuna göre daha fazla hasar olduğu, fakat bu grupta pozitif kontrol grubu ile tedavi grubu histolojik olarak kıyaslandığında distal ve proksimal tübüllerde daha az düzensizlik ve yapısal olarak daha normal görünüme sahip olduğu gözlendi. Bu bilgiye dayanarak gilâburu suyunun histolojik yapıda tedavi edici yönde etkilediği söylenebilir. Koruyucu grupta PZ boyama yöntemi ile boyanan kesitlerde taş sayımı yapıldığında pozitif kontrol grubunda koruyucu gruba göre taş sayısının 2,5 kat daha fazla olduğu belirlendi. Dolayısıyla gilâburu suyunun taş oluşumunu önlediği söylenebilir. Tedavi grubunda PZ boyama ile boyanan kesitlerde taş sayımı yapıldığında pozitif kontrol grubundaki taş sayısının tedavi grubunun 3 katından daha fazla olduğu tespit edildiğinden gilâburu suyunun oluşan taşların atılımını sağladığı veya taş oluşumunu engellediği, dolayısıyla gilâburu suyunun kristal birikimini azalttığı için tedavi edici yönde etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

6.KAYNAKLAR

1- Akıl İ, Egemen A. Çocuklarda Üriner Sistem Taş Hastalığı. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 5: 47–58.

2- Atuğ F, Canoruç N. Tekrarlayan Üriner Sistem Kalsiyum Taşlarının Metabolik Değerlendirmesi ve Medikal Yaklaşımlar. Dicle Tıp Dergisi 2006; 33: 48-52.

3- Arıkan B. Üroloji Cep Kitabı. Güneş Yayınevi, İstanbul 2008: ss241-245.

4- Hoopes R, Reid R, Sen S. Quantitative Trait Loci For Hypercalciuria İn A Rat Model Of Kidney Stone. Journal of the American Society of Nephrology 2003;14: 1844–1850.

5- Bihl G. Eyers A. Recurrent renal stone disease advances in pathogenesis and clinical management seminar. Lancet 2001; 358: 651–656.

6- Koursh A, Gordon M, Frank P, et al. Outcome of small rezidual stone fragments folloving shock wave lithotripsy in children. J Urol 2004; 172: 1600-1603.

7- Khan S.R. Animal Models Of Kidney Stone Formation An Analysis. World Journal Urolojy 1997; 15: 236-243.

8- Esen T, Akıncı M, Aytekin Y, Altuğ T. Hiperoksalürik Sıçanlarda Magnesyum Sitrat Polifosfat ve Piridoksinin Intratubuler Kristalizasyona Etkisi. Türk Üroloji Dergisi 1990; 16: 365-370.

9- Bruijn W.C, Boevé E.R, Van Run P.R, Van Miert PP, Romijn JC, Verkoelen CF, Cao LC, Schröder FH. Etiology Of Experimental Calcium Oxalate Monohydrate Nephrolithiasis In Rats. Scanning Microscopy 1994; 8: 541-549.

10- Baytop T. Türkiye'de Bitkilerle Tedavi. Sanal Matbaacılık. İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul 1984, ss 520.

11- Üçer M. Sivas Yöresinde Yerel Bitkilerden Yapilan Ilaçlar. Bitkilerle Tedavi Sempozyumu s 29-42, 2011, İstanbul

12- Herrara C. M. Vertebrate Dispersed Plants Of The Iberian Peninsula: A Study Of Fruits Characteristics. Ecological Monographs 1987; 22: 305-331.

13- Dinç M, Aslan D, İçyer N. C, Çam M. Gilâburu Suyunun Mikroenkapsülasyonu. Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi 2012;7: 1-11

14- Özer E, Kalyoncu İ, Dağdaş B. Gilâburu (Viburnum Opulus L.)'nun Yeşil Çelikle Çoğaltma İmkânlarının Araştırılması. Selçuk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi 2007;21: 46-52

15- Takawale R. V, Mali V.R, Kapase C. U And Bodhankar S. L. Effect Of Lagenaria Siceraria Fruit Powder On Sodium Oxalate Induced Urolithiasis In Wistar Rats. J Ayurveda Integr Med 2012; 3: 75–79

16- İlhan M, Ergene B, Demirel M. et all. Preclinical Evaluation of Antiurolithiatic Activity of Viburnum opulus L. on Sodium Oxalate-Induced Urolithiasis Rat Model. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2014; 10

17- Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 1. Cilt 3. baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006: ss 311-315.

18- Gövsa Gökmen F. Sistematik Anatomi. İzmir Güven Kitabevi, İzmir, 2003: ss531-537

19- Dere F. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. Nobel Kitabevi, Adana, 2012: ss 945

20- Moore K. Anatomy. Third Edition. William & Wilkins Company. Phyledelphia, 1992: 213

21- Arıncı K. Sobotta İnsan Anatomisi Atlası 2. Cilt. Güneş Kitabevi, İstanbul, 2012: ss 180-186

22- WEB_ 1 (2016) Quizlet https://quizlet.com/78140846/anatomy-practical-iii-urine-flash-cards (22.06.2016)

23- Warren F. Walker, Jr. And Dominique G.Homberger. Anatomy and dissection of the rat Third Edition, W. H. Freeman and Company, New York, 1997: pp 66

24- Hebel R. Stromberg M. V. Anatomy And Embryology Of Laboratuary Rat. Appel-Druck Donau, Günzburg, 1986: pp 65

25- WEB _2 (2015) Rat Dissection http://www.dynamicscience.com.au/tester/ solutions1/biology/ratdissection/ratdissection.htm (22.07.2016)

26- WEB_3 (2013) National İstitue Of Health http://www.niehs.nih.gov/research/resources/visual-guides/embedding/rat/index.cfm (22.07.2016)

27- Sadler. T.W. Langman's Medical Embriology. 7. Baskı, Williams Wilkins Company. Phyledelphia, 1996: pp 246-254.

28- Persaud, M. Klinik Yönleri İle İnsan Embriyolojisi. 6.Baskı, Nobel Matbaacılık. İstanbul, 2002: ss 305-315.

29- Dalçık H. Yıldırım M. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. 8. Baskı, Nobel Kitabevi. İstanbul, 2008: ss 245-247

30- Erkoçak A. Özel Histoloji. 2. Baskı. Rekfo Yayınevi İzmir, 1982: ss 129

31- WEB_3 (2012) Embryology Of The Kidney http://www.interactive-biology.com/3695/embryology-of-the-kidney/ (24.07.2016)

32- Kadayıfçı A. Uzmanlar TUS serisi, Dahiliye. 3. Baskı, Atlas Kitapçılık Ankara 2009: ss 155-160

33- WEB _4 (2016) Boşaltım Sistemi. http://slideplayer.biz.tr/slide/2423275/ (23.07.1016)

34- L. Carlos Junqueria, Jose Carnerio, Robert Kelley. Temel Histoloji. Sekizinci Baskı, Barış Kitapevi, Ankara, 1998: ss 359–375.

35- WEB_ 5 (2014) Dahiliye Nefroloji http://www.cram.com/flashcards/dahiliye-nefroloji-1-5307068 (20.07.2016)

36- Guyton AC, Hall JE: Urine Formation by the Kidneys: I. GlomerularFiltration, RenalBlood Flow, and Their Control: Textbook of Medical Physiology. Onuncu baskı. WB Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania 2000: pp 315-330.

37- Berne RM, Levy MN, Koeppen BM and Stanton BA. Fizyoloji, (3.baskı), Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul 2008: ss1014

38- Carpanter C. Griggs R. Benjamin J. Cecil Essantial Of Medicine. Kısım 3. Özgün Ofset, Ankara 2008: ss 267-284

39- Asplin J. R. Coe F. L. Favus M. Harrison İç Hastalıkları Prensibleri. Cilt 2, Adana, 2004: ss 1615-1620

40- Sarica K, Eryıldırım B, Yencilek F, ve ark.. Role of overweight status on stone-forming risk factors in children: A prospective study. Urology 2009;73: 1003-7.

41- Müslümanoğlu A.Y. Esen T. Tefekli A. Üriner sistem taş hastalığı. 1. Baskı, Nobel tıp kitabevleri, İstanbul: 2007: ss 9-18.

42- Çatar Ö. Böbrek Taşı Oluşumunu Etkileyen Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması Yüksek Lisans Tezi, Haliç Ünivesitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2010: 22

43- Narter F, Sarıca K. Üriner Sistem Taş Hastalığının Biyomoleküler Mekanizması. Endo 2013: 10;1-5

44- WEB_ 6 (2016) Üriner Sistem Taşları http://www.leonsaporta.com/hastaliklar/bobrek-ureter/bobrek-ureter-mesane-taslari. (29 Haziran 2016)

45- Kazancı G. Genel Üroloji. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 2004: ss: 277-279

46- Ergün O. Gönen M. Üriner Sistem Taş Hastalığında Medikal Ekspulsif Tedavi: Kime, Nasıl, Ne Kadar?, Endoüroloji Bülteni 2014;7:74-76

47- WEB_7 (2016) Sağlık Rehberi http://www.florence.com.tr/saglik-rehberi/bobrek-tasi-tedavisi.html. (30 Haziran 2016)

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

49- Bedir S, Kilciler M, Özgök Y, Dayanç M. Vücut Dışından Şok Dalgaları ile Taş Kırma. Türk üroloji seminerleri 2011; 2: 55-60

50- Yalçın V. Üriner sistem taş hastalığı sürekli tıp eğitimi etkinlikleri Sempozyum dizisi no: 68. s 31-40 May 2009 İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İstanbul

51- Altaş H. Seçilmiş Böbrek Taşi Hastalarina Uygulanan Tüplü Ve Tüpsüz Perkütan Nefrolitotomi Olgularinin Hematolojik Biyokimyasal Parametreler Ve Postoperatif Ağri Skorlari Yönünden Değerlendirilmesi, Tipta Uzmanlik Tezi, Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Malatya 2007: 20-21

52- Kim SC, Burns EK, Lingeman JE, et al. Cystine calculi: correlation of CTvisible structure, CT number, and stone morphology with fragmentation by shock wave lithotripsy. Urol Res 2007; 35: 319-324

53- McDaugall EM, Liatsikos EN, Dinlenc CZ, Smith AD. Percutaneous approaches to the upper urinary track. Campbell's Urology. 8th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2002; pp 3320–3360.

54- Al-Shammari AM, Al-Otaibi K, Leonard MP, Hosking DH. Percutaneous nephrolithotomy in the pediatric population. J Urol 1999; 162: 1721-1724

55- Atan A. Tuncel A. Üreter taşları için medikal ekspulsif tedavi, Türk Üroloji Dergisi 2010; 36: 302-308

56- Mindell E, Mucize Bitkiler. 1.baskı Prestij Yayınları, Ankara 2004; ss 322

57- Zarıfıkhosroshahı M. Gilaburu (Viburnum Opulus L.) Meyvelerinde Biyoaktif, Biyokimyasal Ve Besin Element İçeriklerinin Belirlenmesi Yüksek Lisans Tezi Çukurova üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana 2015: 21

58- Moldovan B., David L., Chişbora C. and Cimpoiu C. Degradation Kinetics of Anthocyanins from European Cranberrybush (Viburnum opulus L.) Fruit Extracts. Effects of Temperature, pH and Storage Solvent. J Molecules 2012; 17: 11655-11666

59- Burnaz A. N. Gilaburu Meyvesinin Özütlerinin Mineral Bileşimi ve Biyolojik Aktiviteleri, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon 2007: 32-35

60- WEB 8 (2012) Girabolu https://kelkitcambasi.wordpress.com/2011/12/17/girabolu-nedir/ (15. 06.2016)

61- Altun ML, Yılmaz Sever B, Çitoğlu S. G. Vıburnum Opulus L. ve Vıburnum Lantana L.'Da Amentoflavon Hplc Analizi. Ankara Ecz. Fak. Derg. 2007; 36 :161-169 ,

62- Altan A, Kus S, Kaya K. Gilaboru (Viburnum opulus L.) Suyunun Reolojik Davranısının Belirlenmesi. Geleneksel Gıdalar Sempozyumu s 381-385. 23-24 Eylül 2004, Van.

63- Bolat S ve Özcan, M. Gilaburu (Viburnum opulus L.) Meyvesinin Morfolojik, Fenolojik ve Pomolojik Özellikleri ile Kimyasal Bileşimi. Türkiye II. Ulusal Bahçe Bitkileri Kongresi, 1. Cilt, Adana Çukurova Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, 1995; 772

64- Gündoğar R. Kayseri Yöresinde Yetişen Gilaburu (Viburnum Opulusl.) Genotiplerinin Belirlenmesi, Doktora Tezi, Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Ordu 2013: 1-2

65- Kalyoncu, İ.H. Babaoğlu, D. Yılmaz, M., Gilaburu'nun (Viburnum opulus L.) Yeşil Uç Çeliklerinde Çelik Köklenmesi Üzerine Bazı Hormonların Etkileri, Türkiye V. Ulusal Bahçe Bitkileri Kongresi s 723-728. 2007, İstanbul.

66- Soylak M, Elci L, Saracoglu S, Divrikli U. Chemical Analysis Of Fruit Juice Of European Cranberry Bush (Viburnum Opulus) From Kayseri, Turkey. Asian J Chem 2002; 14: 135-138.

67- Sezik E, Yeşilada E, Honda G et al. Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in central Anatolia. Journal of Ethnopharmacology 2001; 75: 95-115.

68- Khan SR. Nephrocalcinosis in animal models with and without stones. Urological research 2010; 38: 429-438.

69- Fan J. Glass M. A, and Chandhoke P. S. Impact of ammonium chloride administration on a rat ethylene glycol urolithiasis model. Scanning Microsc 1999; 13: 299-306.

70- Kıshore DV, Moosavı F, Varma R.K. Effect Of Ethanolıc Extract Of Portulaca Oleracea Lınn. On Ethylene Glycol And Ammonıum Chlorıde Induced Urolıthıasıs International Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences 2013; 5: 2, 134-140

71- Mardani P, Moshtaghian J, Mahzooni P, Moradi M. The effects of ethylene glycol on factors influencing urolithiasis in rat. Int J Nat Eng Sci 2011; 5: 1-6.

72- Thatikonda V, Rao RNN, Babu AN et all. Antıurolıthıatıc Actıvıty Of Methanolıc Extract Of Drıed Leaves Of Glochıdıon Velutınıum Usıng Ethylene Glycol Induced Rats IJBR 2013; 4(12): 878-884

73- Chandaka M, Harish L, Reddy KN et al. "Antiurolithic activity of aqueous extract on roots and seeds of Plectranthus tomentora on ethylene glycol induced kidney stones in male albino rats." Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science 2012; 4: 129-133.

74- WEB_9 (2016) Gilaburu www.gilaburucu.com/icerik.asp?icid=58 (22 haziran 2016)

75- İde T. Mülazımoğlu B. Ratlarda Bakım ve Beslenme, Journal of Clinical and Analytical Medicine 2012; 4: 45-47

76- Carol EH and John L. Calcium Oxalate Crystalluria. Urology 2008; 27-28

77- WEB_10 (2015) Kristaller, http://www.mustafaaltinisik.org.uk/idrar/turkce/kristal.htm (20.06.2016)

78- Touhami M, Laroubi A, Elhabazi K et al. "Lemon juice has protective activity in a rat urolithiasis model." BMC urology 2007;7:1

79- Bashir S, Gilani AH, Siddiqui A et al. Berberis vulgaris root bark extract prevents hyperoxaluria ınduced urolithiasis in rats. Phytotherapy Reserarch 2010; 24: 1250-1255

80- Atmani F. Silimani Y. Prophylaxis of calcium oxalate stones by Herniaria hirsutaon experimentally induced nephrolithiasis in rats. BJU Internatıonal 2003; 137–140

81- Yadav, Rahul Deo, et al. Herbal plants used in the treatment of urolithiasis: a review. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research 2011; 6: 1412.

82- Anubhav N and Singla R K.Herbal resources with antiurolithiatic effects: a review. Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences 2013;1: 6-14.

83- Yarnell E. Botanical medicines used for kidney disease in the United States. Iranian journal of kidney diseases 2012; 6: 407.

84- Selvam R, Kalaiselvi P, Govindaraj A et al. Effect of A. lanata leaf extract and Vediuppu chunnam on the urinary risk factors of calcium oxalate urolithiasis during experimental hyperoxaluria. Pharmacological Research 2001; 43.1: 89-93.

85- Thamılselvan S, Menon M. Vitamin E therapy prevents hyperoxaluria-induced calcium oxalate crystal deposition in the kidney by improving renal tissue antioxidant status. BJU international 2005; 96.1: 117-126.

86- Karadi, R, Gadge NB, Alagawadi KR. Effect of Moringa oleifera Lam. root-wood on ethylene glycol induced urolithiasis in rats. Journal of ethnopharmacology 2006; 105.1: 306-311.

87- Soundararajan P, Mahesh R, Ramesh T, Hazeena B. Effect of Aerva lanata on calcium oxalate urolithiasis in rats. Indian journal of experimental biology 2006; 44.12: 981.

88- Laroubi A, Tauhami M, Farouk L et al. Prophylaxis effect of Trigonella foenum graecum L. seeds on renal stone formation in rats.Phytotherapy Research 2007; 21.10: 921-925.

89- Vanachayangkul P, Chow N, Khan SR Butterweck W. Prevention of renal crystal deposition by an extract of Ammi visnaga L. and its constituents khellin and visnagin in hyperoxaluric rats. Urological research 2011; 39.3: 189-195.

90- Andreava TI. Medıcınal Plants Antıoxıdant Actıvıty Of Cranberry Tree (Vıburnum Opulus L.) Bark Extract. Pharmaceutical Chemistry Journal 2003; 38.10: 26-28

91- Petrone C. Cramp Bark Viburnum opulus Analytical, Quality Control, and Therapeutic Monograph. American Herbal Pharmacopoeia 2000; 2-10

92- Ulger H, Ertekin T, Karaca O, Elmalı F. Influence of gilaburu (Viburnum opulus) juice on 1, 2-dimethylhydrazine (DMH)-induced colon cancer. Toxicology and industrial health 2012: 49.

93- WEB 11 (2015) Northwest Naturapathic Urology http://student-doctor.dryarnell.com/2014/06/23/kidney-stones-and-naturopathic-medicine-2/ (15.07.2016)

94- WEB 12 (2016) Remedy’s Health http://www.healthcommunities.com/kidney-stones/alternativetreatments.shtml (16.07.2016)

95- Çapkın T. Deneysel Sıçan Hiperokzalüri Modelinde Viburnum Opulus'un (Gilaburu) Etkilerinin Araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı 2014; 12

96- Erdem G, Kesik V, Honca T et al. Antinephrolithiatic Activity Of Persea Americana (Avocado) And Viburnum Opulus (Guelder Rose) Against Ethylene Glycol-Induced Nephrolithiasis In Rats. Afr J Tradit Complement Altern Med. 2016; 13(2):110-119

97- WEB 12 (2016) Netdoktorum http://www.netdoktorum.net/haber/1707/kreatinin-nedir-yuksekligi-dusuklugu (10.03.2016)

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(EÜHADYEK)

Tarih: 12.11.2014 **Toplantı Sayısı: 10** **Karar No:14/155**

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 12.11.2014 tarihinde

Prof. Dr. Abdullah İNCİ'nin başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü	İmza
Harun ÜLGER	Prof. Dr.	Tıp Fak.	Katılmadı
Abdullah İNCİ	Prof. Dr.	Veteriner Fak.	
Özlem CANÖZ	Prof. Dr.	Tıp Fak.	Katılmadı
Füsun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fak.	
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fak.	
Gökçen Yuvalı ÇELİK	Prof. Dr.	Eczacılık Fak.	
Ahmet ÖZTÜRK	Doç. Dr.	Tıp Fak.	
Betül AYCAN	Doç. Dr.	Eczacılık Fak.	
Servet KESİM	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fak.	
Gökçen DİNÇ	Yrd. Doç. Dr.	DEKAM	
Serap ALTUNTAŞ EROĞLU	Av.	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Katılmadı
Asiye GÖKBELEN	Yardım Sevenler Der. Başk.	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi	Katılmadı

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD.'dan, **Prof. Dr. Harun ÜLGER** tarafından sunulan **"Sıçanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Böbrek Taşı Üzerine Gilaburu (Viburnum opulus) Suyunun Etkisi"** başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : **12.11.2014**

Etik kurul Başkanı : **Prof. Dr. Harun ÜLGER**

İmza:

AKADEMİK KARAR

MÜZAKERE DEFTERİ

KARARA ESAS OLAN EVRAKIN			GÜNDEM
TARİHİ	NO.	NEREDEN GÖNDERİLDİĞİ	
01.09.2016			Doktora programı öğrencisi Ayşe Ömerli tez hk.

Tarihi: 01 09 2016

Başkan: Prof Dr. Erdoğan Unur

Üyeler: Prof. Dr. Harun Ülger
Prof. Dr. Kenan Aycan
Prof Dr. Nihat Ekinci
Doç Dr. Niyazi Acer
Doç. Dr. Tolga Ertekin
Yrd. Doç. Dr Mehtap Nisari
Yrd. Doç Dr Ayşe Sağıroğlu

KARAR

Anabilim Dalımız akademik kurulu doktora öğrencisi Ayşe Ömerli "Sıçanlarda Deneysel Olarak oluşturulan Böbrek Taşı Üzerine Gilâburu (Viburnum Opulus) Suyunun Etkisi" konulu doktora tezini tamamlamış olup 23.09.2016 tarihinde tez savunma sınavına girmesine ve tez jürisinin aşağıda belirtilen isimlerden oluşmasına karar vermiştir.

Asıl Üyeler	Yedek Üyeler
Prof. Dr. Harun ÜLGER (Danışman)	Yrd. Doç. Dr. Seher Yılmaz
Prof Dr. Mustafa Büyükmumcu	Yrd Doç Dr Ömür Karaca
Doç Dr. Tolga Ertekin	Yrd Doç Dr. Mehtap Nisari
Doç Dr. Tuğrul Yılmaz	
Doç Dr. Arzu Hanım Yay	

Sınav tarihi 23/09/2016

Prof Dr. Erdoğan Unur

İzinli
Prof. Dr. Kenan Aycan

Prof Dr. Harun Ülger

Prof Dr. Nihat Ekinci

Doç Dr. Niyazi Acer

Doç Dr. Tolga Ertekin

Yrd Doç. Dr. Mehtap Nisari

Yrd. Doç Dr. Ayşe Sağıroğlu

BAYINDIR

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Ayşe ÖMERLİ

Uyruğu : T.C

Doğum Tarihi : 17-09-1979

Doğum Yeri : Kayseri

Medeni Hali : Evli

Tel : 0535 2837126

Adres : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı / Kayseri

E-Posta : ayse.omerli@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ:

Lisans (1997-2001) : Erciyes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

Yüksek lisans (2002-2006): Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalı