

TAVŞANLARDAKİ ESWL UYGULAMALARINDA VERAPAMİL, ALLOPURİNOL VE İNDOMETAZİN'İN BÖBREK PARANKİMİNE KORUYUCU ETKİLERİ

Dr. Ercüment Y. ACARER*, Dr. Ali ACAR*, Dr. İ. Ünal SERT*, Dr. Hüseyin VURAL**,
Dr. Esat M. ARSLAN*, Dr. Şenol ERGÜNEY*, Dr. Mehmet ÖZEROĞLU*

* S.Ü.T.F. Üroloji ABD. ** S.Ü.T.F. Biyokimya ABD

ÖZET

ESWL üst üriner sistem taş hastalığı tedavisinde güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, böbrek fonksiyonları ve histolojik strüktürlerine bazı olumsuz etkileride mevcuttur.

Verapamil, allopurinol ve indometazinin böbrek parankim koruyucu etkileri olduğu bildirilmektedir.

Tavşanlarda böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla üriner beta NAG, GGT, ve beta-2 mikroglobulin düzeyleri esas alınarak verapamil, allopurinol ve indometazinin ESWL ye bağlı böbrek parankim hasarını azaltıcı etkileri araştırıldı.

Uygulamalarda ESWL'nin böbrek üzerine geçicide olsa fokal hasar meydana getirdiği, uygulanan ilaçların ESWL ye bağlı böbrek hasarını azaltıcı etkisinin olmadığı gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler : ESWL, Verapamil, allopurinol, Koruyucu etkiler.

SUMMARY

The Protective Effects of Verapamil, Allopurinol and Indomethasine on Renal Paranchyme in ESWL Applied Rabbits.

Although it is a safe and effective treatment method in upper urinary tract nehrolithiasis, ESWL has some untoward effects on renal structure and function.

It has been reported that verapamil, allopurinol and indomethasine have protective effects on renal paranchyme.

In order to evaluate renal functions in rabbits we studied ESWL related renal paranchymal damage reducing effects of verapamil, allopurinol and indomethasine. We used urinary beta NAG, GGT and beta-2 microglobulin levels as referance.

As a result we observed that ESWL has a focal effects leading to damage on paranchyme which may be temporary and above mentioned drugs doesn't reduce these effects as well.

Key Words : ESWL, Verapamil, allopurinol, Protective effects.

GİRİŞ

1980 yılında ilk defa insanlar üzerinde uygulanmasından bu yana, Ekstrakorporeal Şok Wave Litotripsi (ESWL) üst üriner sistem taş hastalığının tedavisinde güvenli, etkili, başarılı ve kabul edilir bir tedavi metodu olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, klinik çalışmalar ESWL ile tedaviden sonra fonksiyonel ve sitruktürel değişiklikler meydana geldiğini ortaya koymuştur. Subkapsüler ve perirenal

hematom, tubuler dilatasyon, konjesyon, kapsülde fibröz kalınlaşma gibi sitruktürel değişikliklerin, böbrek kan akımında azalma, serum ve idrardaki böbrek enzimlerinde artış gibi fonksiyonel değişikliklerin yanında uygulamadan sonra gelişen hipertansiyonada sebep olabilmektedir. Hayvan çalışmalarında subkapsüler ve intraparankimal kanama, tubuler dilatasyon, küçük böbrek arter, ven ve peritubuler kapillerlerde hasarlanma, tubuler nek-

roz ve atrofi ve sonuçta interstisiyel fibrozis gelişimi gösterilmiştir.

Böbrek hasarının araştırılması için üriner sistem enzim seviyeleri ölçülmektedir. Bu amaçla proksimal tubulde en yüksek seviyede olan N-asetil-beta-glukozaminidaz, silyal kenar (bruch border) enzim olan Gama glutamil transferaz ve mikroprotein olan beta-2 Mikroglobulinin idradaki düzeylerinin tayini, böbrek hasarı ile ilgili bilgi edinmemizi sağlamaktadır. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9.). Bunun yanında fizyolojik değişiklikler serum ve idrarda elektrolitler, kreatinin klerens, üre, kreatinin, aldosteron, kalikrein, beta-galaktozidaz, lakik dehidrogenaz, kreatinin fosfokinaz gibi maddelerle değerlendirilebilmektedir (2, 5, 9.).

Böbrekte görülen hasarın çoğu renal iskemide görülenlerle uyumludur. İntrarenal damarların hasarına bağlı olarak lezyonun distalinde böbrek parankiminde iske mi olduğu kabul edilmektedir (10, 11). Literatürde farklı farmakolojik ajanların kullanımını ile böbrek iskemisini önlemeye yönelik çalışmalar mevcuttur.

Bir kalsiyum kanal blokeri olan verapamilin iske mi, ürolityazis, ilaçlar gibi değişik mekanizmaların neden olduğu böbrek hasarını daha az düzeye indirdiği gösterilmiştir. Allopurinol serebral, kardiyak ve intestinal sistem iskemisinde etkili bulunmuş ve bu etkisiyle böbrek iskemisini daha az düzeye indireceği düşünülmüştür. İndometazin nonsteroid, antiinflamatuvar, analjezik ve antipretik etkili bir ilaç olup, lizozomal membranı stabilize etmekte ve ayrıca sitotoksik nitelikteki aktif oksijen radikallerini inaktive etmektedir. Bu etkileriyle ESWL'nin böbrek üzerine olan hasarını azaltabileceğini düşündük.

Çalışmamız adigeçen ilaçların ESWL'ye bağlı sıcak iskemik hasarların etkilerini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada ortalama 2.1 kg ağırlığındaki tavşanlar kullanıldı. Su ve gıda kısıtlaması yapılmayıp kümeste bakımları sağlanan 25 tavşan, herbiri 5 tavşan olmak üzere 5 guruba ayrıldı. : 1. grup; Kontrol gurubu olarak istifade edildi ve bunlara anestezi

hariç başkaca birşey uygulanmadı. 2. grup; verapamil gurubu. ESWL uygulanmasından kısa bir süre önce kulak venasından İV 0.1 mg/kg verapamil uygulandı. 3. grup; Allopurinol gurubu. ESWL'den 5 saat önce 8 F feeding tüple nazogastrik yoldan 10 mg/kg per oral allopurinol uygulandı. 4. grup; İndometazin gurubu, uygulamadan 1 saat önce 25 mg/kg indometazin suppozituar uygulandı. 5. grup; Test gurubu, rastgele ilaçlardan biri verilmiş ve ESWL uygulanmamıştır.

Tedavi gurubundaki hayvanlara ESWL den önce 30 mg/kg ketamin ve 6 mg/kg xysalazin'le anestezi uygulandıktan sonra, böbreğin pozisyonunun palpasyonunu takiben 3.5 mHz STORZ MPL in jennaratörüyle aynı hizadaki koaksial ultrasonografiden istifade ederek devamlı lokalizasyon takibi yapıldı. STORZ MPL 9000 model litotriptör ile sağ böbreğin alt polüne ortalama 722 bar basınçla 1.5/sn şok 17 kV, 1500 şok uygulandı.

ESWL tedavisini takiben tavşanlar yerlerine alındı, kısa bir süre sonra anestezinin etkisinden çıktılar. İşlemden önce, 24 saat sonra ve 7. günde idrar numuneleri alındı. İdrar numuneleri biyokimyasal analiz yapılcaya kadar +2 - +8 derecede saklandılar. Alınan idrar numunelerinde böbrek fonksiyonunu iyi gösteren gama glutamil transferaz, beta N-Asetil glukozaminidaz, beta-2 mikroglobülin değerlerine bakıldı. Beta N-Asetil Glukozaminidaz, kolorometrik metotla çalışan Bohringer marka ticari kitle çalışıldı. Quick-Lab 2 marka cihaz kullanılarak 575 nm dalga boyunda absorbans okunarak değerlendirildi. Beta-2 mikroglobülin Luminoimmunoassay metoduyla Byk-Sagtec marka cihaz kullanılarak ölçümleri yapıldı. Gama glutamil transferaz, rutin biokimya laboratuvarında enzimatik metotla çalışan Biotral marka ticari kitle çalışıldı. Tecnikon RA-XT marka otoanalizörde ölçümleri yapıldı.

İstatistiki değerlendirme Mann-Witney U testi kullanılarak yapıldı, p değerinin 0.05 den küçüklüğü anlamlı olarak yorumlandı.

SÖNÜÇLAR

Çalışmamızda ESWL tedavisi uygulanan 25 tavşanın böbrekleri histolojik ve idrar biyokimyası yönüyle incelenmiştir.

İdrar numunelerinde Beta-2 mikroglobülin (mikrogram / ml) düzeyi kontrol gurubunda ESWL tedavisi öncesi ortalama 0.0406 ± 0.0154 iken 24. saatte 0.0542 ± 0.0278 , 7. gün 0.1324 ± 0.0195 düzeyine çıktı. Bu sonuca göre 24. saatte bir artış olmakla birlikte istatistiki bir anlam yoktu ($P > 0.05$). Ancak 7. günde belirgin bir artış ve istatistiki anlam belirlendi ($P < 0.05$). Tedavi öncesi verapamil ve indometazin verdiğimiz tavşanlarda 24. saatte ve 7. günde hafif bir artış olmakla birlikte, bu istatistiki bir anlam taşıyamıyordu. ($P > 0.05$). Allopurinol verdiğimiz tavşan gurubunda ise 24. saatte ve 7. günde istatistiki anlam taşıyan bir artış belirlendi ($P < 0.05$). Test gurubumuzda da önemli bir artış kaydetmedik (Tablo 1).

Beta-N-Asetil Glukozaminidaz (U/mikromol) düzeyi kontrol gurubunda, tedavi öncesi ortalama 1.618 ± 0.433 iken 24. saatte 1.830 ± 0.395 , 7. günde 1.620 ± 0.682 olarak belirlendi. Buna göre 24. saatte bir artış olmakla birlikte ($P > 0.05$), 7. günde normal seviyesine inmiştir. Verapamil gurubunda da 24. saat hafif bir düşme ($P > 0.05$), 7. günde ise hafif bir artış vardı ($P > 0.05$). İndometazin gurubunda 24. saatte artış görüldü ($P > 0.05$), 7. günde ise normal seviyesine inmişti. Ancak Allopurinol gurubunda 24. saatte belirgin bir artış ($P > 0.05$), bununla birlikte 7. günde istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardı ($P < 0.05$). Test gurubunda ise tedavi öncesi değerler ile 24. saat ve 7. gün arasında belirgin bir farklılık yoktu (Tablo 2).

Gama Glutamil Transferazın (U/L) idrar numunelerindeki değerleri; kontrol gurubunda tedavi öncesi 20.4 ± 4.057 iken 24. saatte 25.4 ± 5.066 , 7. günde 16.6 ± 4.611 di. 24. saatte hafif bir artış olmakla birlikte 7. günde normalden daha düşük seviyede tespit edildi. Verapamil gurubunda 24. saatte değişiklik yokken, 7. günde artış vardı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0.05$). İndometazin gurubunda tedavi öncesi değerlerle 24. saat ve 7. gündeki değerler arasında belirgin bir değişiklik yoktu. Allopurinol gurubunda da tedavi öncesi ve sonrası değerler arasındaki değişiklik istatistiki anlam göstermiyordu ($P > 0.05$). Test gurubunda da değişiklik kaydedilmedi (Tablo 3).

Yapılan ölçümler sonucunda ESWL nin böbrek hasarı yapıp yapmadığını belirlemek için ölçülen

idrar Beta-N-Asetil glukozaminidaz ve Gama Glutamil Transferaz enzim düzeylerinde istatistiksel olarak anlam taşıyan bir artış görülmedi ($P > 0.05$). Ancak Beta-2 mikroglobülin düzeyi 24. saatte hafif artmasına karşın 7. günde istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı ($P < 0.05$). Böbrek hasarını azaltmasını düşündüğümüz ilaç uygulanmış tavşanların idrarlarında da kontrol gurubuna göre, farklılık göstermeyen değişiklikler görülmüştür. Sadece Allopurinol gurubunun, Beta-2 mikroglobülin ve beta-N-Asetil glukozaminidaz düzeylerine göre, böbrek hasarında artış yaptığı tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

1980 yılında klinik uygulamaya giren ESWL üriner sistem taş tedavisinde yeni bir çığır açmıştır. İlk uygulama alanını özellikle böbrek taşlarında bulan ESWL, yeni jenerasyon cihazların geliştirilmesi ve yardımcı yöntemlerin kombinasyonu ile tüm üriner sistem taşlarında % 95'lere ulaşan başarı oranları sağlamıştır. (12) Noninvaziv olması, hastanede yatma gerektirmemesi, morbiditesinin düşük olması ve yöntemin etkinliği ESWL'nin diğer konvansiyonel tedavi modellerine tercih edilme nedenlerinin başlıcalarıdır. ESWL'nin bu artan kabul edilirliliğine karşın böbrek fonksiyonlarındaki kısa ve uzun vadeli etkileri tam olarak ortaya konulamamıştır. Akut tubuler fonksiyonel değişikliklerin glomerüler fonksiyonel değişikliklerinden daha fazla olduğu (3) ve ESWL sonrasında kreatinin klerensinin etkilenmediği (3,4,12,13) vurgulanmakla beraber ESWL'nin böbrek üzerindeki uzun vadeli morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerini araştıran çalışmalar daha çok hayvansal çalışmalar düzeyinde kalmıştır.

S.J. Karlsen ve ark. (2) 9 köpek ile yaptıkları çalışmada beta-NAG'in önemli derecede arttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada efektif renal plazma akımında (ERPA) azalma ve glomerüler filtrasyon hızında (GFH) ise herhangi bir değişiklik bulamamışlardır. ESWL uygulanmamış böbrekte ise GFH da artış ve ERPA da değişiklik bulamamışlardır. Bunu da böbrek üzerine artan Angiotensin II'nin etkisiyle geliştiği şeklinde açıklayabilmektedirler.

Sakamoto ve ark (7) yaptıkları çalışmada 91 hastayı incelemişlerdir. Erkek ve bayanları ayrı ayrı de-

ğerlendirmişler. ESWL'nin renal hasar yapmasında başka faktörlerin olup olmadığını araştırmışlardır. Beta-NAG ESWL sonrası belirgin derecede artmış olarak belirlenmiştir. Ayrıca özellikle kadınlarda, daha önce ESWL uygulanmışlarda ve üriner enfeksiyonu olanlarda daha fazla artış belirlemişlerdir. Bu çalışmada da tubuler enzimlerin 1 hafta içinde normale döndüğü, böbrek plazma akımının 1 ayda, subkapsüler hematoma 1 ayda rezorbe olduğu tespit edilmiştir.

Klaus Jung ve ark. (14) ESWL'nin böbrek fonksiyonları üzerine etkisini araştırmak için bazı üriner enfeksiyonları değerlendirmişlerdir. 35 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada Alkalın fosfataz, alanin aminopeptidaz, GGT, beta-NAG değerlerine bakmışlardır. Sadece Alkalın fosfataz da ESWL sonrası 1. gün istatistiki olarak anlamlı artış bulmuşlar, diğer enzimlerde sadece bazı bireylerde belirgin artış bulurken istatistiki olarak anlamlı artış bulmamışlardır. Aynı hastalarda 99 m Tecnesyum di-etilentriaminpentaasetik asit izotop klerensle tayin ettikleri böbrek fonksiyonlarıyla, üriner enzimler arasında da bir korelasyon kuramamışlardır. Sonuç olarakta ESWL'nin bazı bireylerde kısa süreli üriner seviyesinde artış yaptığı ve değişikliklerin geçici olduğuna, yüksek üriner enzim seviyesi bulunan bireylerde de böbrek fonksiyonlarında değişiklik olmadığına ve böbrek fonksiyonu için üriner enzimlerin değerli olamayacağı kanaatine varmışlardır.

Kitada ve ark. (15) böbrek taşı ve üst üreter taşı nedeniyle ESWL uygulanmış 65 hastada beta-NAG değerlerini incelemişler. 1000 şok (18-22 kV) altında ESWL uygulanan hastalarda istatistiki olarak

anlam taşıyan bir artış bulamamışlardır. 1000 şokun üzerinde ise bir artış olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca pyelolitomi yapılmış hastalarda da 1000 şok üzerinde ESWL uygulanmış hastalardan da daha yüksek beta-NAG değerleri elde etmişlerdir. Bu sonuçlarına göre de, ESWL'nin böbrek üzerine yaptığı hasarın önemsenmemesi gerektiğini vurgulamışlardır.

F.J.R. Macellan, L.I. Servio (16) 44 hastayla yaptıkları ESWL'nin böbrek fonksiyonları üzerine etkisinin araştırılmasında serum Laktik dehidrogenaz (LDH) ve beta-NAG düzeylerinde artış bulmalarına karşın, üriner beta-NAG seviyelerinde bir artış belirleyememişlerdir.

Çalışmamızda, toplam 25 tavşan üzerinde yaptığımız araştırmanın, kontrol grubunda beta-NAG ve GGT düzeylerinde istatistiki anlamlı olan bir artış belirleyemedik. Ancak beta-2 mikroglobulin düzeyinde 7. günde elde ettiğimiz verilere göre anlamlı bir artış vardı. Bu sonuçlarımıza göre proksimal tubuler hasarı gösteren bu enzim ve mikroproteinlerde belirgin değişiklik olmaması, ESWL nin böbrek hasarının sınırlı düzeyde olduğunu göstermektedir. ESWL nin böbrek hasarını azaltması için ESWL öncesi uyguladığımız verapamil ve idometazinden elde edilen sonuçlara göre anlamlı etkileri ortaya konulamamıştır. Ancak allopurinol uyguladığımız grupta beta-2 mikroglobulin düzeylerinde belirgin bir artış görüldü. Fegan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise (10) allopurinolun ESWL öncesi uygulamasının böbrek hasarını azalttığını göstermişlerdir. Bunu da allopurinolun serbest radikal formasyonlarını inhibe ederek hücre hasarını engellemesi ile açıklamaktadırlar.

Tablo 1. İdrarda tespit edilen beta-2 mikroglobülinin (mikrogram/ml) ortalama değerleri gösterilmiştir.

Gruplar	Sıra No	ESWL Öncesi	ESWL Sonrası	
			24. saat	7. gün
Verapamil	1	0.0304 ± 0.0115	0.0372 ± 0.0178	0.0702 ± 0.0204
İndometazin	2	0.0206 ± 0.0084	0.0530 ± 0.0155	0.0582 ± 0.0249
Allopurinol	3	0.0074 ± 0.0047	0.0784 ± 0.0107	0.1576 ± 0.0163
Kontrol	4	0.0406 ± 0.0154	0.0542 ± 0.0278	0.1324 ± 0.0195
Test Grubu	5	0.0914 ± 0.0364	0.0386 ± 0.0162	0.0568 ± 0.0235

Tablo 2. İdrarda tespit edilen beta - N- Asetil Glukozaminidaz enziminin (U / mikromol) ortalama değerleri gösterilmiştir.

Gruplar	Sıra No	ESWL Öncesi	ESWL Sonrası	
			24. saat	7. gün
Verapamil	1	1.618 ± 0.433	1.830 ± 0.395	1.620 ± 0.582
İndometazin	2	0.998 ± 0.071	0.844 ± 0.505	2.460 ± 0.807
Allopurinol	3	0.768 ± 0.082	1.624 ± 1.295	0.670 ± 0.170
Kontrol	4	0.652 ± 0.047	1.220 ± 0.634	3.060 ± 0.533
Test Grubu	5	0.053 ± 0.016	1.124 ± 0.506	2.580 ± 0.871

Tablo 3. idrarda tespit edilen Gama Glutamil Transferaz enziminin (U/L) ortalama değerleri gösterilmiştir.

Gruplar	Sıra No	ESWL Öncesi	ESWL Sonrası	
			24. saat	7. gün
Verapamil	1	20.40 ± 4.057	25.4 ± 5.066	16.6 ± 4.611
İndometazin	2	21.8 ± 4.521	20.4 ± 3.641	51.6 ± 25.396
Allopurinol	3	21.0 ± 2.168	14.0 ± 2.627	12.8 ± 3.813
Kontrol	4	21.4 ± 4.045	24.4 ± 4.377	34.6 ± 8.812
Test Grubu	5	41.8 ± 18.618	35.6 ± 13.227	31.8 ± 19.366

KAYNAKLAR

1. Assimos, D.G., et al.: Selective elevation of urinary enzyme levels after extracorporeal shock wave lithotripsy. J. Urol. 1989, 14: 687.
2. Karlsen, S.J., Smevik, B., et al.: Acute physiological changes in canine kidneys following exposure to extracorporeal shock waves. J. Urol. 1990, 143: 1280.
3. Karlsen, S.J., Berg, K.J.: Acute changes in renal function following extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with a solitary functioning kidney. J. Urol. 1991, 145: 253-256.
4. Kishimoto, T., Senju, M., et al.: Effects of high energy shock wave exposure on renal function during extracorporeal shock wave lithotripsy for kidney stones. Eur. Urol. 1990, 18: 290-298.
5. Morris, J.S., Husmann, D.A., et al.: Temporal effects of shock wave lithotripsy. J. Urol. 1991, 145: 381-383.
6. Sakamoto, W., et al.: Examination of aggravating factors urinary excretion of N-asetil-beta-D-Glucosaminidase after extracorporeal shock wave lithotripsy. Nephron. 1991, 58:205-209.
7. Tataranni, G., et al.: Tubule recovery after obstructive nephropathy relief: the value of enzymuria and microproteinuria. J. Urol. 1987, 138: 24.
8. Trinchieri, A., et al.: Urinary NAG excretion after anesthesia-free extracorporeal lithotripsy of renal stones: a marker of early tubular damage. Urol. Res. 1990, 18: 259-262.
9. Yurdakul, T. et al: ESWL'nin Glomerül ve Proksimal Tübüller üzerine etkisinin idrar Beta-2 mikroglobülin düzeyleri ile gösterilmesi. 13. Ulusal Üroloji Kongre Özet kitabı. 1994. Sayfa 31. Antalya.
10. Fegan, J.E., et al.: Preservation of renal architecture during extracorporeal shock wave lithotripsy. J. Endourol. 1991, 5: 273.
11. Strohmaier, W.L., et al.: Protective effects of verapamil on shock wave induced renal tubular dysfunction. J. Urol. 1993, 150: 27-29.
12. Dayanç, M., ark.: ESWL sonrası renal tubuler fonksiyonların değerlendirilmesinde NAG düzeyleri. ESWL-Endo Urol. 1994, 3: 24-26.
13. Karlsen, S.J., Berg, K.J.: Acute changes in kidney function following extracorporeal shock wave lithotripsy for renal stones. Br. J. Urol. 1991, 67: 241-245.
14. Jung, K., et al.: Excretion of urinary enzymes after extracorporeal shock wave lithotripsy: A critical reevaluation. J. Urol. 1993, 149: 1409-1413.
15. Kitada, S., et al.: Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on urinary excretion of N-Acetyl-beta-D-glucosaminidase. Urol. Int. 1989, 44: 35-37.
16. Marcellan, F.J.R., Servio, L.L.: Evaluation of renal damage in extracorporeal lithotripsy by shock waves. Eur. Urol. 1986, 12: 73-75.