



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI  
MEDICINSKI FAKULTET



**Jelena Kovačević-Prstojević**

**UTICAJ EKSTRAKORPORALNE I  
ENDOKORPORALNE LITOTRIPSIJE  
KAMENACA PROKSIMALNE TREĆINE  
URETERA NA OŠTEĆENJE FUNKCIJE  
BUBREGA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Banja Luka, 2021. godine



UNIVERSITY OF BANJA LUKA  
FACULTY OF MEDICINE



**Jelena Kovačević-Prstojević**

**THE EFFECT OF EXTRACORPOREAL AND  
INTRACORPOREAL LITHOTRIPSY OF  
THE CALCULUS LOCATED IN PROXIMAL  
THIRD OF THE URETER ON RENAL  
DAMAGE**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2021.

**Mentor:** Prof. dr Dželaludin Junuzović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu

**Komentor:** Prof. dr Snježana Miličević, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci

## **UTICAJ EKSTRAKORPORALNE I ENDOKORPORALNE LITOTRIPSIJE KAMENACA PROKSIMALNE TREĆINE URETERA NA OŠTEĆENJE FUNKCIJE BUBREGA**

**Rezime:** Urolitijaza je skup metaboličkih, endokrinih i endogenih poremećaja koji, udruženi često sa morfološkim promjena urotrakta, dovode do formiranja konkrementa u bubrežnom parenhimu ili kanalnom sistemu. Aktivno uklanjanje ureteralnog kamena izvodi se metodom Ekstrakorporalna litotripsijska (eng. ESWL-extracorporeal shock wave lithotripsy) ili ureterorenoskopske litotripsijske (URS) tj. endokorporalne litotripsijske. Iako obje metode pokazale visoku stopu uspješnosti u liječenju, ipak mogu prouzrokovati određena neželjena dejstva – uključujući gubitak bubrežne mase, njegovo funkcionalno oštećenje, kao i oštećenje uretera. Za otkrivanje akutne bubrežne povrede (ABO) predložene su višestruke dijagnostičke metode, ali s obzirom na to da nijedna ne može predvidjeti tačan ishod proteklih deset godina brojne studije predložile su mjerjenje nivoa određenih biomarkera u serumu, kao novu metodu rane dijagnoze ABO, među kojima je pažnja usmjerena na interleukin-6 i na cistatin C za koje se pokazalo da su korisni u dijagnostikovanju iste i predviđanju njegovih ishoda.

Hipoteze istraživanja definisane su kao: radna hipoteza – postoji značajna razlika u oštećenju bubrežne funkcije prilikom primjene endokorporalne i ekstrakorporalne litotripsijske u tretmanu kamenaca <10 mm u gornjoj polovini proksimalne trećine uretera, te kao nulta hipoteza – ne postoji značajna razlika u oštećenju bubrežne funkcije prilikom primjene endokorporalne i ekstrakorporalne litotripsijske u tretmanu kamenaca <10 mm u gornjoj polovini proksimalne trećine uretera.

Cilj istraživanja bio je utvrđivanje da li endokorporalna i ekstrakorporalna litotripsijska kamenaca veličine <10 mm u gornjoj polovini proksimalne trećine uretera dovodi do nastanka akutnog i/ili hroničnog oštećenja funkcije bubrega ispitujući sljedeće parametre: utvrditi da li

nastaje akutno oštećenje bubrežne funkcije koristeći određivanje interleukina 6, utvrditi da li nastaje hronično oštećenje bubrežne funkcije putem određivanja stepena glomerularne filtracije bubrega koristeći cistatin C (Cystatin-C), utvrditi da li nastaje hronično oštećenje bubrežne funkcije putem dinamske scintigrafije bubrega, te utvrditi da li nastaju morfološke promjene bubrega putem ultrazvučne dijagnostike i/ili kompjuterizovane tomografske (CT) dijagnostike.

U studiji su bili uključeni pacijenti ( $n=120$ ) sa verifikovanom ureterolitijazom  $<10$  mm u gornjoj polovini proksimalne trećine uretera, a koji su liječeni na Klinici za urologiju KCU Sarajevo. Dijagnostička evaluacija pacijenata učinjena je u drugim organizacionim jedinicama KCU Sarajevo: OJ Klinička imunologija KCUS, Klinika za hemiju i biohemiju KCUS, Klinika za radiologiju KCUS i Klinika za nuklearnu medicinu KCUS. Pacijenti su podijeljeni u dvije grupe i to: grupa A koju je činilo 60 pacijenata kod kojih je ureterolitijaza proksimalne trećine uretera  $<10$  mm liječena ESWL tretmanom, te grupa B koju je činilo 60 pacijenata kod kojih je ureterolitijaza proksimalne trećine uretera  $<10$  mm liječena URS tretmanom. U studiji su uključeni pacijenti kojima je radiološkim metodama dijagnostikovana ureterolitijaza u proksimalnom dijelu uretera veličine do 10 mm, te kojima je naznačena primjena metode aktivnog uklanjanja kamena. Kriterijumi za isključivanje pacijenata iz studije bili su pacijenti sa stanjima i internističkim komorbiditetima koja su kontraindikacija za ESWL tretman: trudnoća, poremećaj koagulacije, nekontrolisana infekcija urinarnog trakta, ozbiljne malformacije skeleta i ozbiljna gojaznost koja onemogućava pozicioniranje kamena i/ili postavljanje pacijenta na litotriptor, arterijska aneurizma u blizini tretiranog kamena. IL-6 u serumu ispitanika određivan je CLIA metodom (engl.*chemiluminescence immunoassay*) na automatskom analizatoru *Immulfite®1000 sistem*. Cistatin C je protein niske molekularne mase (13 kDa), određen nefelometrom *Siemens BN™ II System*. Dinamska scintigrafija izvedena je na Klinici za nuklearnu medicinu KCUS. Pregled ispitanika izведен je na ultrasonografu *SIMENS SONOLINE G 40* primjenom ultrazvučne sonde 3,5 MHz.

Vrijednost interleukina-6 preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 1,8 pg/mL (1,4–2,59), dok je na prvi postinterventni dan porasla na vrijednost 2,33 pg/mL (1,22–3,19), ali taj porast nije bio statistički značajan u odnosu na preinterventno mjerjenje ( $p=0,227$ ). Vrijednost interleukina-6 preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 2,9 pg/ml (1,9–3,34), dok je na mjerenu prvi postinterventni dan porasla na vrijednost 7,1 pg/ml (3,85–28,07), koji je bio statistički

značajan u odnosu na preinterventno mjerjenje ( $p<0,001$ ). Vrijednost cistatina C preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 0,89 mg/L (0,76–1,09), dok je na mjerenu prvi postinterventni dan porasla na vrijednost 0,9 pg/ml (0,76–1,13), koji je bio statistički značajan u odnosu na preinterventno mjerjenje ( $p<0,001$ ). Vrijednost cistatina C nakon šest mjeseci iznosila je 0,80 mg/L (0,70–0,89), što je bilo statistički značajno niže u odnosu na vrijednost pri mjerenu na prvi postinterventni dan ( $p=0,001$ ), ali u odnosu na preinterventnu vrijednost razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,124$ ). Vrijednost cistatina C na preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 0,80 mg/L (0,74–1,0), dok na mjerenu na prvi postinterventni dan porasla na vrijednost 1,21 pg/ml (0,92–1,38) koji je bio statistički značajan u odnosu na preinterventno mjerjenje ( $p<0,001$ ). Vrijednost cistatina C nakon šest mjeseci iznosila je 0,72 mg/L (0,67–0,79), što je bilo statistički značajno niže u odnosu na vrijednost mjerena na prvi postinterventni dan ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na vrijednost preinterventnog mjerena ( $p<0,001$ ). Vrijednost nalaza dinamske scintigrafije prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 49,25% (42,47–53,35) da bi na mjerenu nakon šest mjeseci nalaz dinamske scintografije iznosio 48,65% (44,12–55,70), što je bilo statistički značajno niže u odnosu na mjerene na prvi postinterventni dan ( $p=0,002$ ). Vrijednost nalaza dinamske scintografije prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 48,56% (42,57–52,15), da bi na mjerenu nakon šest mjeseci nalaz dinamske scintografije iznosio 50,15% (44,62–53,47), što je bilo statistički značajano više u odnosu na mjerene na prvi postinterventni dan ( $p<0,001$ ). Ultrazvučni nalaz mjerena širine parenhima bubrega preinterventno i prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosio je 20,0 mm (17,0–23,0), da bi, nakon šest mjeseci, nalaz ultrazvuka, iako imao istu vrijednost kao i na preinterventnom mjerenu i mjerenu na prvi postinterventni dan, bio značajno niži u odnosu na prvi postinterventni dan ( $p=0,002$ ), kao i u odnosu na preinterventno mjerene ( $p=0,008$ ). Ultrazvučni nalaz mjerena širine parenhima bubrega preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosio je 19,5 mm (16,62–23,0), da bi, prilikom mjerena na prvi postinterventni dan, porastao na vrijednost 23,0 mm (18,0–25,0), što je bilo statistički značajno više u odnosu na preinterventno mjerene ( $p<0,001$ ). Nakon šest mjeseci vrijednost je pala i iznosila je 19 mm (16,62–23,0), što je bilo statistički značajno niže u odnosu na mjerene tokom prvog postinterventnog dana ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na preinterventno mjerene ( $p=0,047$ ). Komparativnom analizom rezultata utvrđeno je da su vrijednosti IL-6 bile statistički signifikantno više kod pacijenata tretiranih URS tretmanom, u

odnosu na pacijente tretirane ESWL tretmanom, i na preinterventnom mjerenu i na mjerenu prvog postinterventnog dana ( $p<0,05$ ). Vrijednost cistatina C nije se značajno razlikovala između ispitivanih grupa na preinterventnom mjerenu, ali prvog postoperativnog dana i nakon šest mjeseci razlika u koncentracijama cistatina C bila je signifikantna između ispitivanih grupa ( $p<0,05$ ). Nalaz dinamske scintigrafije, kao i ultrazvučno mjerena širina parenhima bubrega nije se značajno razlikovala između ispitivanih grupa bez obzira na vrijeme mjerena.

S obzirom na to da su rezultati našeg istraživanja pokazali da je vrijednost IL-6 značajno veća u grupi pacijenata tretrinanih URS, u poređenju s pacijentima tretiranim ESWL tretmanom postinterventno, te da nakon ESWL tretmana vrijednost IL-6 nije statistički značajno porasla, dok nakon URS tretmana koncentracija ovog parametra bila je statistički značajno viša u odnosu na vrijednost prije tretmana, prema našem mišljenju, URS tretman u odnosu na ESWL tretman izaziva više neželjenih dejstava na mokraćni sistem. Ako se uzme u obzir da je veliki broj studija potvrdio da je cistatin C dobar indikator ABO, i ukoliko se uzme u obzir da je vrijednost cistatina C bila statistički značajno viša kod pacijenata sa URS u odnosu na pacijente ESWL grupe pri drugom mjerenu, odnosno 24 sata postoperativno, nameće se zaključak da je URS tretman u poređenju sa ESWL tretmanom ipak invazivniji i pokazuje veću sklonost i rizik za nastanak ABO.

**Ključne riječi:** urolitijaza,ekstrakorporalna litotripsija, endokorporalnalitotripsija, cistatin C, IL-6.

**Naučna oblast:** Hirurgija, Urologija

**Naučno polje:** Medicina

**Klasifikaciona oznaka za naučnu oblast prema CERIF šifarniku:** B560

**Tip odbrane licence Kreativne zajednice:** (Creative Common) za način korištenja sadržaja disertacije: autorstvo-nekomercijalno-dijeliti pod istim uslovom

**Mentor:** Dr sci. Dželaludin Junuzović, Professor, Faculty of Medicine, University of Sarajevo

**Co-Mentor:** Dr sci. Snježana Milićević, Professor, Faculty of Medicine, University of Banja Luka

## **THE EFFECT OF EXTRACORPOREAL AND INTRACORPOREAL LITHOTRIPSY OF THE CALCULUS LOCATED IN PROXIMAL THIRD OF THE URETER ON RENAL DAMAGE**

**Summary:** Urolithiasis is a collection of metabolic, endocrine and endogenous disorders which combined often with morphological changes of the urinal tract leads to formation of concrements in the renal parenchyma or canal system. Active removal of ureteral stone is performed using a method called extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) or the method of extracorporeal lithotripsy , ureterorenoscopic lithotripsy (URS). Although both methods show high rate of success in treatment, they can however have some unwanted effects including loss of kidney mass, its functional damage, as well as ureter damage. For the discovery of an acute kidney injury (AKI) multiple diagnostic methods are recommended. But considering that neither can predict the exact outcome, during previous ten years many studies have recommended measuring levels of certain bio-markers in serum as the new method of early diagnosis of AKI, one of them being turning the attention towards interleukin-6 and cystatin C which have been proven as useful in diagnosing and predicting its outcome.

Research hypotheses were defined as working hypothesis: There is a significant difference between damage of kidney function during intracorporeal and extracorporeal lithotripsy for treating stones <10 mm in the upper half of the proximal third of the ureter, and as a null hypothesis: There is no significant difference in damage of kidney function during intracorporeal and extracorporeal lithotripsy for treating stones < 10 mm in the upper half of the proximal third of ureter.

The goal of the research was to determine whether intracorporeal and extracorporeal lithotripsy of stone size < 10 mm in the upper half of the proximal third of ureter lead to acute and/or chronic damage of kidney function by testing the following parameters: determine whether there is acute damage of kidney function using interleukin 6, determine whether there is chronic damage of kidney function by determining degree of glomerular filtration of the kidney using cystatin C, determine whether there is chronic damage of kidney function during

dynamic renal scintigraphy, and determine whether there are morphological changes of kidney using ultrasound diagnostics and/or computed tomography (CT) diagnostics.

This study included patients (n=120) with confirmed ureterolithiasis <10 mm in the upper half of the proximal third of ureter, and who have been treated at the Urology Clinic of the Clinical Center University of Sarajevo. Diagnostic evaluation of patients was performed in other organizational units of the CCU Sarajevo: OU Immunology Clinic of CCUS, Department of Chemistry and Biochemistry of CCUS, Radiology Clinic of CCUS, Clinic for Nuclear Medicine CCUS. Patients were divided into two groups: group A of 60 patients whose ureterolithiasis of the proximal third of the ureter<10mm was treated with ESWL treatment and group B of 60 patients whose ureterolithiasis of the proximal third of the ureter was treated with URS treatment. Criteria for including patients in this study were patients who have been diagnosed with ureterolithiasis, through radiology methods, in the proximal part of ureter of size up to 10mm, and who have been marked for application of the active removal of the stone method. Criteria for excluding patients from this study were patients with conditions and internist co-morbidities which are counter indicative for ESWL treatment: pregnancy, coagulation disorder, uncontrolled infection of urinary tract, serious malformations of the skeleton and serious obesity which hinders locating the stone and/or putting patient on a lithotripter, arterial aneurysm near the treated stone. IL-6 in the serum of a subject was determined using CLIA method (chemiluminescence immunoassay) on an automated analyzer Immulite®1000 system. Cystatin C is a protein of low molecular mass (13 kDa), determined by Siemens BN™ II System nephelometer. Dynamic scintigraphy was performed in the Clinic for Nuclear Medicine CCUS. Subjects were tested on an ultrasound SIMENS SONOLINE G 40 by using ultrasound probe 3.5MHz.

Level of interleukin-6, before intervention, in patients with urolithiasis treated with ESWL was 1.8pg/mL (1.4–2.59), while on first day after intervention the level rose to 2.33 pg/mL (1.22–3.19), but that rise was not statistically significant compared to measurement before intervention ( $p=0.227$ ). Level of interleukin-6, before intervention, in patients with urolithiasis treated with URS was 2.9 pg/ml (1.9–3.34), and after measuring on the first day after intervention it rose to level 7.1 pg/ml (3.85–28.07) which was statistically significant compared to measuring before intervention ( $p<0.001$ ). Level of cystatin C, before intervention, in patients with urolithiasis treated with ESWL was 0.89 mg/L (0.76–1.09), while after measuring on the first day after intervention level rose to 0.9 pg/ml (0.76–1.13) which is statistically significant compared to measuring before intervention ( $p<0.001$ ).

Level of cystatin C after six months was 0.80 mg/l (0.70–0.89), which is statistically significantly lower compared to level measured on the first day after intervention ( $p=0.001$ ), but compared to level before intervention was not statistically significant ( $p=0.124$ ). Level of cystatin C, before intervention, in patients with urolithiasis treated with URS treatment was 0.8 mg/L (0.74–1.0), and after measuring on the first day after intervention it rose to 1.21 pg/ml (0.92–1.38) which was statistically significant compared to measuring before intervention ( $p<0.001$ ). Level of cystatin C after six months was 0.72 mg/L (0.67–0–79) which is statistically significantly lower compared to level measured on the first day after intervention ( $p<0.001$ ), as well as compared to the level measured before the intervention ( $p<0.001$ ). Level indicated on the finding of the dynamic scintigraphy before on the first day after intervention in patients with urolithiasis treated with ESWL treatment was 49.25% (42.47–53.35), while measuring after six months finding of the dynamic scintigraphy was 48.65% (44.12–55.70) which is statistically significantly lower compared to level measured on the first day after intervention ( $p=0.002$ ). Level indicated on the finding of the dynamic scintigraphy on the first day after intervention in patients with urolithiasis treated with URS treatment was 48.56% (42.57–52.15) while measuring after six months dynamic scintigraphy finding showed level of 50.15% (44.62–53.47) which is statistically significantly higher compared to level measured on the first day after intervention ( $p<0.001$ ). Ultrasound finding of the measuring of the renal parenchyma before intervention and on the first day after intervention in patients with urolithiasis who were treated with ESWL treatment was 20.0 mm (17.0–23.0) while after six months ultrasound finding, although the level was the same as after measuring before intervention and on the first day after intervention, was significantly lower compared to the first day after intervention ( $p=0.002$ ), as well as compared to level before intervention ( $p=0.008$ ). Ultrasound finding of the measuring of the renal parenchyma before intervention in patients with urolithiasis who were treated with URS treatment was 19.5 mm (16.62–23.0), while measured on the first day after intervention it rose to 23.0 mm (18.0–25.0) which is statistically significantly higher compared to measuring before intervention ( $p<0.001$ ). After six months value dropped and was 19 mm (16.62–23.0) which is statistically significantly lower compared to level measured on the first day after intervention ( $p<0.001$ ), as well as compared to level measure before intervention ( $p=0.047$ ). Through comparative analysis of the results it is determined that levels of IL-6 were statistically significantly higher in patients treated with URS treatment compared to patients treated with ESWL treatment both measured before intervention and on the first day after intervention ( $p<0.05$ ). Cystatin C level did not significantly differ between tested groups when measured

before intervention, but on the first day after intervention and after six months the difference in levels of cystatin-c was significant between tested groups ( $p<0.05$ ). Dynamic scintigraphy findings, as well as ultrasound measurement of the width of renal parenchyma did not significantly differ between the two tested groups regardless of the time of measurement. Considering that the results of our research have shown that level of IL-6 is significantly higher in the group of patients treated with URS compared to those treated with ESWL treatment, after intervention, and that after ESWL treatment level of IL-6 has not statistically increase, while after URS treatment concentration of this parameter was statistically significantly higher compared to the value before treatment, our opinion is that URS treatment, compared to ESWL treatment, causes more unwanted effects to the urinal system. If we take into account that many studies have confirmed that cys C is a good indicator of AKI, and if we take into account that cys C level was statistically significantly higher in patients treated with URS compared to patients from the ESWL group at the second measuring, 24 hours after intervention, the conclusion is that URS treatment, compared to ESWL treatment, is indeed more invasive and shows greater tendency and risk of causing AKI.

**Key words:** urolithiasis, extracorporeal lithotripsy, intracorporeal litotripsy, cystatin C, IL-6.

**Scientific area:** Surgery, Urology

**Scientific field:** Medicine

**Classification code for the scientific area by CERIF codebook:** B560

**Typ defence license Creative Communities:** (Cretive Common) how to use the contenent of dissertation: authorship-non commercial-share like

## **ZAHVLANICA**

Zahvaljujem se mentoru, prof. dr Dželaludinu Junuzoviću na pomoći tokom izrade ovog rada.

Zahvaljujem se komentoru, prof. dr Snježani Milićević na nesebičnoj pomoći i podršci bez koje ne bih uspjela završiti ovu doktorsku disertaciju.

Zahvaljujem se prof. dr Dušku Vasiću za sve sugestije i pomoć prilikom realizacije disertacije.

Zahvaljujem se prof. dr Tripi Zirojeviću na očinskoj pažnji i savjetima.

Posebnu zahvalnost na razumijevanju i strpljenju izražavam mojoj porodici, mojoj mami, suprugu Milenku i našoj djeci Doris i Nikoli.

Ovu doktorsku disertaciju posvećujem mom ocu Boji Kovačeviću.

Jelena Kovačević-Prstojević

# SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Istorijat	1
1.2 Incidenca i epidemiologija	3
1.3 Struktura bubrega i mokraćnih puteva	5
1.3.1 Bubrezi	5
1.3.2 Odvodni mokraćni putevi	6
1.3.3 Fiziološka anatomija bubrega	6
1.3.4 Interleukin 6 (IL-6)	7
1.4 Glomerularna filtracija	10
1.4.1 Stvaranje mokraće u bubrežima - obrada glomerularnog filtrata u kanalićima	12
1.4.2 Nadzor nad osmolarnošću vanstanične tečnosti	13
1.4.3 Bubrežni mehanizami izlučivanja razrijedene mokraće	14
1.4.4 Bubrežni mehanizmi izlučivanja koncentrisane mokraće	14
1.4.5 Povratna sprega „bubrezi-tjelesne tečnosti“, kojom se reguliše volumen tjelesnih tečnosti i arterijski pritisak	14
1.4.6 Serumski cistatin C	15
1.5 Patofiziologija urolitijaze	15
1.5.1 Organski fiziološki inhibitori	16
1.5.2 Neorganski fiziološki inhibitori	16
1.5.3 Metabolički i nemetabolički poremećaji koji dovode do stvaranja kamenaca u urinarnom traktu	17
1.6 Hemijski sastav urinarnih kamenaca	23
1.7 Faktori rizika za nastanak kamenca	24
1.7.1 Šta je dovelo do pojave kamenca i da li će se ponovno stvoriti?	24
1.7.2 Kada možemo očekivati recidivirajuće urinarne kamence?	25
1.8 Dijagnoza bubrežne/ureteralne kolike	26
1.8.1 Klinička slika	26
1.8.2 Laboratorijske analize	27
1.8.3 Radiološka evaluacija	29
1.9 Liječenje urolitijaze	31
1.9.1 Medikamentozno liječenje ureteralnih kamenaca	31
1.9.1.1 „Pain-relief“ terapija	32
1.9.1.2 MET terapija	33
1.9.1.3 Litolitička terapija	34
1.9.1.3.1 Preporučena terapija za kalcijumfosfatnu kalkulozu	35
1.9.1.3.2 Preporučena terapija za liječenje kamenaca mokraće kiseline	35

1.9.1.3.3 Preporučena terapija za liječenje struvitnih kamenaca	36
1.9.1.3.4 Preporučena terapija za liječenje ksantinskih kamenaca	36
1.9.1.3.5 Preporučena terapija za liječenje 2,8 dihidroxyadeninskih kamenaca (2,8 DHA)	36
1.9.1.3.6 Preporučena terapija za liječenje amonijhidrogenuratnog kamenca	36
1.9.2 Metode aktivnog uklanjanja kamena u ureteru	37
1.9.2.1 Ekstrakorporalna litotripsija ( <i>ESWL – extracorporeal shock wave lithotripsy</i> )	37
1.9.2.2 Intrakorporalna (endokorporalna)litotripsija	41
2. HIPOTEZE	45
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	46
4. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA	47
4.1 Tip studije	47
4.2 Ispitanici	47
4.3 Instrumenti istraživanja (metode)	48
4.3.1 Laboratorijske pretrage	48
4.3.1.1 Rutinske laboratorijske analize	48
4.3.1.2 Interleukin 6 (IL6)	48
4.3.1.3 Cistatin C	49
4.3.2 Dinamska scintigrafija bubrega	50
4.3.3 Ultrazvuk urotrakta	51
4.3.4 Intravenozna urografija	51
4.3.5 CT dijagnostika	51
4.3.6 Litotripsija ekstrakorporalnim udarnim talasima – ESWL	52
4.3.7 Ureterorenomskopska litotripsija	53
4.4 Statističke metode u istraživanju	55
5. REZULTATI	57
5.1 Demografske karakteristike ispitanika	57
5.2 Distribucija urolitijaze	58
5.3 Ispitivanje razlika između ispitivanih grupa u odnosu na interleukin-6	59
5.4 Ispitivanje razlika između ispitivanih grupa u odnosu na Cystatin-C	60
5.5 Ispitivanje razlika između ispitivanih grupa u odnosu na nalaz dinamske scintigrafije	61
5.6 Ispitivanje razlika između ispitivanih grupa u odnosu na morfološke promjene bubrega procijenjene putem ultrazvučne dijagnostike	62
5.7 Ispitivanje razlika između ispitivanih grupa u odnosu na parametre glukoze, krvne slike, INR, APTT, holesterola, triglicerida i mokraćne kiseline	63
5.8 Ispitivanje razlika između ispitivanih grupa u odnosu na upalne parametre (leukociti, sedimentacija, C-reaktivni protein, fibrinogen)	73

5.9 Ispitivanje razlika između ispitivanih grupa u odnosu na parametre bubrežne funkcije (urea, kreatinin, proteini u urinu, klirens kreatinina)	77
5.10 Ispitivanje komparacije između grupa u odnosu na parametre krvne slike, upalne parametre i parametre bubrežne funkcije	82
5.11 Ispitivanje povezanosti (između grupa) parametara krvne slike, upalnih parametara i parametara bubrežne funkcije u odnosu na interleukin-6	89
5.12 Ispitivanje povezanosti (između grupa) parametara krvne slike, upalnih parametara i parametara bubrežne funkcije u odnosu na cistatin C	95
5.13 Ispitivanje povezanosti (između grupa) parametara krvne slike, upalnih parametara i parametara bubrežne funkcije u odnosu na nalaz dinamske scintigrafije	105
<b>6. DISKUSIJA</b>	109
6.1 Epidemiologija urolitijaze	109
6.2 Neželjena dejstva ESWL i URS	111
6.2.1 Ispitivanje IL-6 kao markera akutnog bubrežnog oštećenja	113
6.2.2 Ispitivanje Cistatina C kao markera oštećenja glomerularne filtracije	117
6.2.3 Ispitivanje dinamske scintigrafije bubrega kao markera hroničnog bubrežnog oštećenja	122
6.2.4 Ispitivanje morfoloških promjena bubrega	126
6.2.5 Ispitivanje parametara glukoze, krvne slike, INR, APTT, holesterola, triglicerida i mokraćne kiseline	127
6.2.6 Ispitivanje upalnih parametara (leukociti, sedimentacija, C-reaktivni protein, fibrinogen)	134
6.2.7 Ispitivanje parametara bubrežne funkcije (urea, kreatinin, proteini u urinu, klirens kreatinina)	140
<b>7. ZAKLJUČCI</b>	145
<b>8. LITERATURA</b>	147
<b>9. BIOGRAFIJA</b>	164

# **1. UVOD**

Urolitijaza je skup metaboličkih, endokrinih i endogenih poremećaja, koji udruženi često sa morfološkim promjena urotrakta, dovode do formiranja konkrementa u bubrežnom parenhimu ili kanalnom sistemu. Raznovrsnost ogleda se u svim nivoima ove bolesti, počevši od hemijskog sastava konkrementa, faktora uključenih u njihovom nastanku, samog toka bolesti, komplikacija koje prate urolitijazu, a sve što zahtijeva posebnu dijagnostiku i liječenje. U toku procesa liječenja, treba uzeti u obzir sve aspekte ove bolesti, jer ne treba da zaboravimo da se liječi pacijent sa svim svojim karakteristikama, a ne samo bolest. Kalkuloza urotrakta uvijek je predstavljala krupan, aktuelan i jedan od najvećih problema u medicini. Novija patofiziološka saznanja i savremeniji pristupi liječenju, donekle olakšali su liječenje ovih bolesnika, ali ona i dalje zahtijeva od nas mnogo truda i strpljenja kako u pogledu dijagnostike, tako i liječenja [1].

## **1.1 Istorijat**

Ova bolest sigurno je stara koliko i ljudska civilizacija. Privlačila je pažnju ne samo oboljelih, već i šire naučne javnosti od prastarih vremena. Ovo oboljenje odgovorno je i za promociju urologije kao jedne od najstarijih hirurških grana, jer je zaglavljen kamen u meatusu uretre dovodio do retencije urina i zahtijevao hitno rješavanje (meatotomijom). Bolest je bila poznata još starim Egipćanima o čemu svjedoči i nalaz konkremenata u sarkofazima tog vremena. U medicinskim spisima starih kultura Egipta, Bliskog istoka, staroj Grčkoj i Rimu često nalazimo radove u kojima se govori o kalkulozi. U Indiji litotomija je rađena prije više od 5000 godina.

U Persiji Razi (Rhazes 860–932 god.) bio je jedan od najvećih antičkih ljekara, koji je obrađivao i problem kalkuloze mokraćnih puteva. Smatrao je da kamen u mokraćnim putevima nastaje zbog velikog unosa soli i boravka na velikoj vrućini, te je za liječenje ove bolesti savjetovao veliki unos vode i izbjegavanje boravka na suncu i vrućini. Slično je savjetovao i Hipokrat (460–370 god prije n.e.). Kao neizbjegni dio opšte terapije kalkuloznih bolesnika, iste mjere se preduzimaju i danas [2]. Uspješni ljekar Ibn Sina (ili Avicena) uočio je da se kod svijetle i prozračne mokraće stvara tvrd kamen, a kod mutne i guste kamen

mekane konzistencije, što odgovara neinficiranoj (primarnoj) i inficiranoj (sekundarnoj) kalkulozi.

U Vedama, starim indijskim dokumentima pisanim na sanskritu, opisuju se karakteristike kalkuloze prema kojima vidimo razlikovanje fosfatne, uratne i oksalatne kalkuloze. Galen, najveće ime antičke medicine poslije Hipokrata, u svojim mnogobrojnim radovima posvetio je dosta prostora i kalkuloznoj bolesti. On iznosi svoja zapažanja o uticaju rase, klime, ishrane, vode za piće, konzumiranju vina i piva, ali i nasljednim komponentama na razvoj ove bolesti.

Navodi se da je prvu litotripsiju uradio Sivial (Civiale) 1824. godine. On je konstruisao prvi instrument za litotripsiju kojim se fragmentira kamen i uklanja njegov detritus kroz uretru. Sivial (Civiale) dokazuje da je stopa mortaliteta kod njegove metode neuporedivo manja u odnosu na litotomiju. Protivnici ove metode navode da je ona moguća samo kod malih kamenaca u bešici. Međutim, detaljnije opise litotomije i litotripsije nalazimo kod Albukasisa (Albukasis) još početkom nove ere [3].

U vrijeme vladavine Karla Velikog (768–814. godine) medicinski centri bili su manastiri, te je u to vrijeme postojao medicinski udžbenik pod nazivom *Codex Bambergenesis Medicinalis 1*. U ovom udžbeniku mogle su se naći informacije o liječenju urolitijaze, te bubrežne kolike, kolike mokraćne bešike, kao i principi liječenja enureze. Monasi su bili nosioci ovog medicinskog znanja, te ih je narod veoma poštovao. Pacijenti su, najčešće, bili ljudi koji su živjeli u manastirima. Prva zabilježena žena ljekar bila je Hildegard od Bingena (Hildegard von Bingen), (1098–1179. godine). Ona se u svojoj knjizi *Liber simplicis et liber compositae medicinae* bavila i urološkim bolestima i načinima njihovog liječenja. I dr Hildegard koristi izraz „metabolički sindrom“ kojeg smatra razlogom nastanka kamena u mokraćnim putevima. Međutim, ubrzo „manastirska medicina“ nestaje [4].

Kraj devetnaestog i početak dvadesetog vijeka donio je na polju anesteziologije, mikrobiologije i radiologije (RTG dijagnostika) značajne pronalaske, što je bitno uticalo na razvoj hirurških grana medicine. Napredak hemije omogućava razumijevanje metaboličnih poremećaja koji nastaju u organizmu oboljelog od kamena. U 20. vijeku saznaje se za osnovnu građu urolitijaze: oksalati, karbonati, fosfati, cistin, te kamenje složenijeg sastava: magnezijum-amonijev fosfat. Dokazano je i postojanje ksantina.

Puno se napredovalo u izučavanju ove bolesti, ali je još uvijek nastanak kamena u mokraćnim putevima obavljen velom tajni [5]. Mnoge poznate ličnosti bolovale su od kalkuloze urinarnog trakta: Epikur, Cezar, Napoleon Bonaparta, Petar Veliki, Luj XIV, Mikelandjelo Buonaroti, Džek London, Isak Njutn, Indira Gandi, Robert Bojl, Bendžamin Frenklin, Osama bin Laden, Alfred Hičkok i mnogi drugi [6].

## 1.2 Incidenca i epidemiologija

Stvaranje kamenaca u mokraćnim organima (Urolithiasis) veoma je česta bolest. Svake godine na milion stanovnika se očekuje da će njih 1.200–1.400 imati neki vid kalkuloze urotrakta. Bolest pogađa češće mušku populaciju i odnos oboljelih je 3:1 u korist muškog pola. Međutim, promjena u prevalenciji prema polu je zabilježena u SAD-u tokom posljednjih decenija, tako da se navode podaci u odnosu oboljelih od 1,7:1 i 1,3:1, tj. drastično se povećava učestalost pojavljivanja kalkuloze kod žena. Te promjene u prevalenciji povezuju se sa promjenama u načinu života žene, te sa gojaznošću [7,8].

Struvitno kamenje je izuzetak. Učestalost kalkuloze zavisi od geografskih, klimatskih, etničkih, prehrambenih i genetskih faktora, kao i od ishrane. Rizik od recidiva u osnovi je određen bolešću ili poremećajem koji uzrokuje stvaranje kamena. Prema tome, stopa prevalencije mokraćnih kamenaca variraju od 1% do 20%. U zemljama s visokim životnim standardom kao što su Švedska, Kanada ili SAD, učestalost bubrežnih kamenaca je izrazito visoka ( $> 10\%$ ). U nekim područjima zabilježeno je povećanje za više od 37% u posljednjih 20 godina. Postoje dokazi koji povezuju nefrolitijazu s rizikom od hronične bolesti bubrega [9].

Razni autori navode da urinarni kamenci čine 1–3 promila ukupno hospitalizovanih pacijenata, što čini 15–24% bolesnika na urološkim odjelima [10]. Od urolitijaze obolijevaju i životinje, kamenci su nađeni kod pasa, mačaka, zečeva, kanadskih kuna zlatica itd, a komponente su iste kao i kod ljudi [11]. Urolitijaza se javlja u vrijeme najproduktivnije ljudske dobi, od 30. do 50. godine života, ali je opisana kod svih uzrasta [10]. Nađena je kod novorođenčadi, pa i kod fetusa. Ipak urolitijaza je rijetka kod djece. Samo 2–3% slučajeva javljaju se u pedijatrijskoj dobi [12].

Kamen može biti lokalizovan u različitim područjima mokraćnog sistema. Lokalizaciju kamenenca određuje više faktora, uključujući i demografske karakteristike. U razvijenim zemljama, kod 97% slučajeva kamen je lokalizovan u bubregu i ureteru, pri čemu kod 59% slučajeva u ureteru. Kamen uretera je kod 75% slučajeva lociran u ilijačnom i pelvičnom dijelu uretera [13,14,15]. Smatra se da 12% muškaraca i 4% žena u razvijenim zemljama boluje od urinarnih kamenaca. U slučaju pozitivne porodične anamneze taj se broj udvostručuje [16]. Jedan od razloga za njenu učestalije pojavljivanje kod muškaraca objašnjava se povećanom endogenom produkcijom oksalata u jetri pod djelovanjem testosterona, a dok se u mokraći žena nalazi prosječno veća koncentracija citrata koji, inače, povećavaju rastvorljivost kalcijuma. Kalkuloza kod žena pretežno je izazvana urinarnom infekcijom i metaboličkim poremećajima, dok kod muškaraca preovlađuju idiopatska litijaza kalcijuma i litijaza mokraćne kiseline [17].

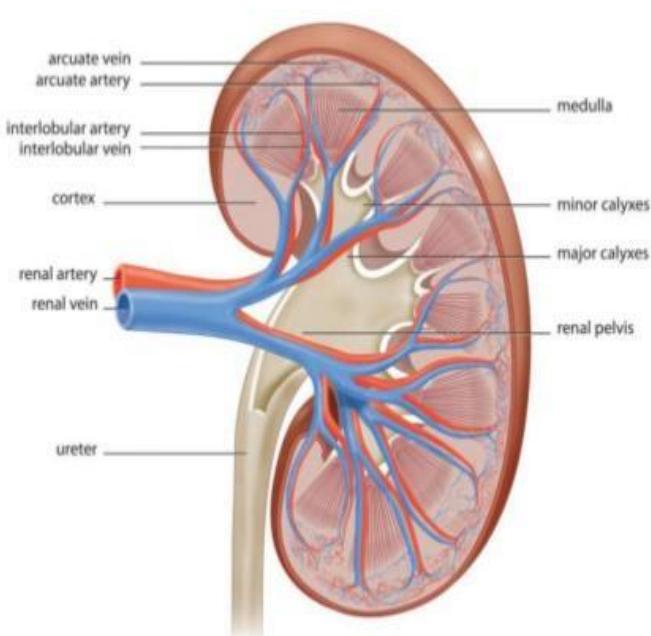
Procent rekurentnih kalkuloza je 50% u roku od 5 godina i 70% tokom 10 godina [18]. Konkrementi manji od 2 mm lako prolaze kroz ureter. Većina konkremenata (90%–95%) od 4 do 5 mm eliminišu se spontano. Procjenjuje se da 95% konkremenata veličine do 4 mm spontano eliminiše u roku do 40 dana. Procent se smanjuje za 50% kod konkremenata od 4 do 6 mm i 20% kod konkremenata preko 6 mm [19]. Spontana eliminacija konkremenata smanjuje se sa povećanjem veličine konkrementa, alirazlike između pojedinih pacijenata uvijek postoje [9].

I pored povećanog interesa za bazična istraživanja, te isprepletenosti i prisustva molekularne biologije u medicini, ipak molekularna osnova i razlozi nastanka urolitijaze još nisu otkriveni. Savremeni trend predstavljaju istraživanja u molekularnoj biologiji koja pokušavaju pronaći uzrok urolitijaze na molekularnoj osnovi, tj. nastoje identifikovati gene, čija mutacija je eventualni razlog nastanka kamenaca. Za sada imamo samo djelimično rasvijetljenu etiopatogenezu urolitijaze (nefrolitijaze), ali još uvijek ne znamo njenu pravu etiologiju, terapiju niti profilaksu. Pored ljekara raznih profila, te hemičara, biohemičara, biologa i fizičara u ovo istraživanje moramo što više uključiti i molekularne biologe da bi se savremena istraživanja podigla na viši nivo i tako omogućilo bolje razumijevanje multifaktorijskog nastanka stvaranja kamenaca i njegova prevencija [16].

## 1.3 Struktura bubrega i mokraćnih puteva

### 1.3.1 Bubrezi

Bubreg je parni mokraćni organ u kome se stvara mokraća. Bubrezi se nalaze u retroperitonealnom prostoru, priljubljeni uz zadnji zid trbušne duplje, a sprijeda pokriveni trbušnom maramicom (*peritoneum*). Smješteni su bočno od kičmenog stuba, u visini dvanaestog grudnog i prva dva slabinska pršljena. Desni bubreg potisnut je desnim režnjem jetre naniže, pa se nalazi nešto niže od lijevog bubrega. Bubreg ima oblik zrna pasulja. Na bubregu se razlikuju prednja i zadnja strana, unutrašnja i spoljašnja ivica i gornji i donji pol. Prednja strana (*facies anterior*) je pokrivena zadnjom stranom zidnog lista trbušne maramice. Zadnja strana (*facies posterior*) naliježe na slabinski dio dijafragme i na mišiće zadnjeg trbušnog zida. Spoljašnja ivica (*margo lateralis*) je ispušćena. Unutrašnja (*margo medialis*) je udubljena. U njenom središnjem dijelu nalazi se ulazni otvor (*hilum renale*) preko kojeg se ulazi u unutrašnju šupljinu bubrega, odnosno bubrežnu duplju (*sinus renalis*). Kroz ulazni otvor bubrega prolaze krvni sudovi i živci bubrega, kao i dio izvodnih mokraćnih kanala. U bubrežnoj duplji nalaze se bubrežna karlica, bubrežne čašice i bubrežni krvni sudovi. Gornji pol (*extremitas superior*), širi je od donjeg pola i na njemu leži odgovarajuća nadbubrežna žlijezda. Donji pol je uži od gornjeg pola [20].



Slika 1. Poprečni presjek bubrega

Izvor:[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/d/d6/Blausen\\_0592\\_KidneyAnatomy\\_01.png/250px-Blausen\\_0592\\_KidneyAnatomy\\_01.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/d/d6/Blausen_0592_KidneyAnatomy_01.png/250px-Blausen_0592_KidneyAnatomy_01.png)

### **1.3.2 Odvodni mokraćni putevi**

U odvodne mokraćne puteve ubrajaju se male i velike čašice, pijelon i ureter. Na ureteru postoje tri fiziološka suženja između kojih se nalaze dva proširenja, slabinsko i pelvično vretenasto proširenje. Gornje suženje odgovara pijeloureteralnom spaju (promjer 2 mm), srednje suženje uretera odgovara ukrštanju ilijačnih krvnih sudova (promjer 4 mm) i intramuralni dio uretera predstavlja donje suženje (promjer 1–5 mm). Ova tri fiziološka suženja su mjesto najčešćeg zaustavljanja kamenaca i opstrukcije odvodnih mokraćnih puteva [21].

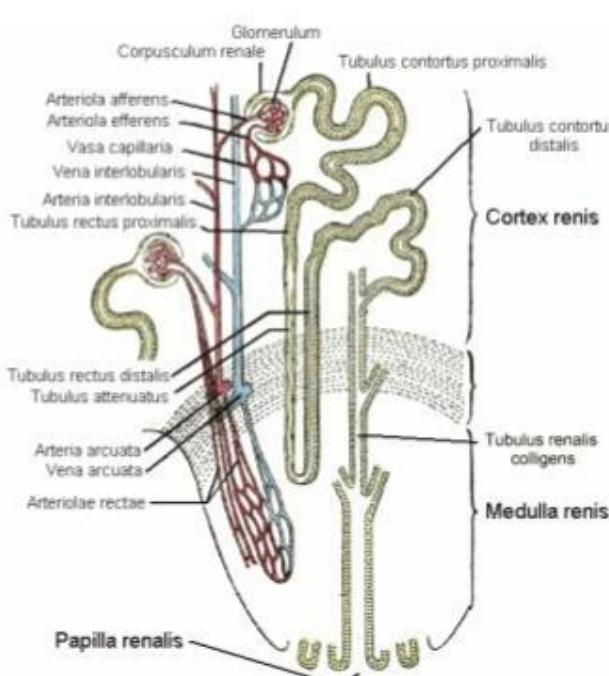
Ureteri primaju preganglionna simpatička vlakna od desetog torakalnog do drugog lumbalnog segmenta. Postganglionarna vlakna dolaze iz nekoliko ganglija, aortorenalnog, tegornjeg i donjeg hipogastričnog autonomnog pleksusa. Međutim, tačna uloga ureteralne autonomne funkcije nije jasna. Normalna ureteralna peristaltika ne zahtijeva vanjski autonomni impuls, već je impuls vjerovatno nastao u unutrašnjem pejsmejkeru (*pacemakeru*), u glatkoj muskulaturi, u malim čašicama renalnog kolektornog sistema. Autonomni nervni sistem može samo vršiti modulaciju ovog procesa [22].

### **1.3.3 Fiziološka anatomija bubrega**

Na uzdužnom presjeku bubrega vidi se vanjsko područje koje se naziva kora (*cortex*) i unutrašnje područje pod nazivom srž (*medula*). Srž je podijeljena na tvorbe piridalnih oblika, bubrežne piramide. Svaka piramida započinje bazom, a završava kao bradavica (*papila*), što strši u prostor nakapnice. Vanjski rub nakapnice podijeljen je u veće vrećice, odnosno velike vrčeve, a oni se dijele u manje vrećice ili male vrčeve koji skupljaju mokraću iz svih sabirnih cijevi pojedinih bradavica. Bubrežna arterija ulazi u bubreg i grana se do aferentnih arteriola, koje se nastavljaju u glomerularne kapilare. Distalni krajevi kapilara u svakom glomerulu udružuju se i čine eferentnu arteriolu koja se nastavlja u peritubularne kapilare što okružuju bubrežne kanaliće.

Svaki se bubreg sastoji od približno milion nefrona. Svaki nefron ima splet glomerularnih kapilara, glomerul i dugački kanalić, odnosno tubul. Glomerul je uložen u Bovmanovu (Bowmanovu)čahuru. Tečnost koja se filtrira iz glomerularnih kapilara ulijeva se u Bovmanovu čahuru, a zatim u proksimalni kanalić. Iz proksimalnog kanalića tečnost otiče u

Henleovu petlju (loop of Henle). Svaka petlja se sastoji od silaznoga i uzlaznoga kraka. Silazni krak i početni dio uzlaznoga kraka zovu se tanki segment Henleove petlje, a završni dio uzlaznog kraka debeli segment Henleove petlje. Na kraju debelog uzlaznog kraka nalazi se kratki segment sa zadebljanjem u stijenci koje se zove *macula densa*. Dalje, tečnost otiče u distalni kanalić. Slijedi spoljni kanalić te kortikalni sabirni kanalić. Ta se dva segmenta nazivaju završni distalni kanalić. Kortikalni sabirni kanalić nastavlja se u kortikalnu sabirnu cijev. Početni dijelovi, 8 do 10 kortikalnih sabirnih cijevi, se udružuju u veću sabirnu cijev, tzv. medularnu sabirnu cijev. Medularne sabirne cijevi udružuju se u veliku sabirnu cijev, tzv. Belinijevu (Bellini) cijev koja se kroz vrške bubrežnih bradavica izlijeva u bubrežnu nakapnicu [23].



Slika 2. Glomerul i tubuli

Izvor:[https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fsh.wikipedia.org%2Fwiki%2FProksimalna\\_tubula&psig=AOvVaw1DVXrYnGRXMhY5peCYp5fA&ust=1595441922224000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCODZnrz63uoCFQAAAAAdAAAAABAD](https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fsh.wikipedia.org%2Fwiki%2FProksimalna_tubula&psig=AOvVaw1DVXrYnGRXMhY5peCYp5fA&ust=1595441922224000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCODZnrz63uoCFQAAAAAdAAAAABAD)

### 1.3.4 Interleukin 6 (IL-6)

IL-6 je multifunkcionalni citokin. On reguliše imunološke odgovore, hematopoezu, reakcije akutne faze i upalne reakcije. Prilikom otkrića istog, označen je kao faktor diferencijacije B stanica. IL-6 proizvode mnogi tipovi stanica, kao što su monociti, fibroblasti, endotelne ćelije, T stanice itd. Poremećena proizvodnja IL-6 povezana je s patološkim procesima, uključujući upalne autoimune bolesti, poput reumatoidnog artritisa i karcinoma [24].

Interleukin 6 proizvodi se kao odgovor na infekcije i povrede tkiva, te doprinosi odbrani organizma tako što potiče reakciju akutne faze, hematopoezu i imunološku reakciju. Njegova je ekspresija strogo kontrolisana transkripcijским i posttranskripcijским mehanizmima, ali neregulisana kontinuirana sinteza IL-6 ima patološki učinak. On utiče na hroničnu upalu i autoimuna oboljenja. Nije potpuno razjašnjen mehanizam kontinuirane sinteze IL-6, te još uvijek ne postoji specifičan terapijski pristup, a ni razjašnjena patogeneza određenih bolesti u kojima se IL-6 ponaša kao patogen. Ljudski IL-6 sastoji se od 212 aminokiselina, uključujući signalni peptid od 28 aminokiselina, a njegov gen preslikan je u hromozom 7p21. Iako je jezgreni protein ~20 kDa, glikozilacija čini veličinu prirodnog IL-6 od 21 do 26 kDa [25]. Kada se stvaraju lokalne lezije u njima se sintetiše IL-6 u početnom stadijumu upale. Nakon toga IL-6 se kreće do jetre kroz krvotok, što izaziva aktiviranje širokog spektra proteina akutne faze kao što su C-reaktivni protein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinogen, haptoglobin i  $\alpha$ 1-antitripsin. S druge strane, IL-6 smanjuje proizvodnju fibronektina, albumina i transferina. IL-6 djeluje na regulaciju nivoa željeza i cinka u serumu. On djeluje na podsticanje produkcije hepcidina, a ovaj opet blokira transport željeza (*feroportin 1*) u crijevima i tako smanjuje nivo željeza u serumu. S tim u vezi, IL-6 odgovoran je za anemiju i smanjeni nivo željeza u krvi kod hroničnih upala. Na sličan način, IL-6 smanjuje i nivo cinka u serumu kod upalnih stanja. Kada IL-6 dođe do koštane srži, on podstiče sazrijevanje megakariocita, što dovodi do oslobađanja trombocita. Ove promjene u nivou proteina, te broju eritrocita i trombocita u akutnoj fazi koriste se za procjenu ozbiljnosti upale u rutinskim kliničkim laboratorijskim pregledima [26].

IL-6 je uključen u niz imunoloških reakcija kao što je regulacija ravnoteže Th17/Treg, te tako odgovoran je za poremećaj imunološke tolerancije, potom preko djelovanja na nativne CD4+T stanice učestvuje u povezivanju urođenog sa stečenim imunološkim odgovorom. Preko diferencijacije folikularnih „helper“-stanica i proizvodnje IL-21, u kojima učestvuje, djeluje na sintezu imunoglobulina, posebno IgG4. Takođe, pomaže u pretvaranju B-stanica u plazma stanice koje proizvode antitijela (Ab), a njegova prekomjerna sinteza dovodi do hipergamaglobulinemije i stvaranje autoantitijela. IL-6 pomaže pretvaranje CD8+T stanica u citotoksične T-stanice. Sve to ga čini odgovornim za razvoj autoimunih i hroničnih upalnih bolesti. Dalje, IL-6 utiče na aktivaciju osteoklasta što rezultuje resorpcijom kostiju i osteoporozom. Ovaj citokin, utičući na proizvodnju VEGF-a, dovodi do pojačane angiogeneze i povećane vaskularne propustljivosti koja se javlja u sklopu upalne lezije [27].

IL-6 djeluje i kao posrednik koji obavještava organizam o pojavi nekog urgentnog dešavanja. On nastaje u infektivnoj leziji i šalje signal upozorenja cijelom organizmu. Pojava egzogenih patogena u infektivnoj leziji ostavlja trag na receptorima za prepoznavanje patogena (PRR) na imunološkim stanicama kao što su monociti i makrofagi. To dovodi do stimulacije niza signalnih puteva što povećava transkripciju mRNA upalnih citokina kao što je IL-6, te produkciju faktor nekroze tumora- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i IL-1 $\beta$ . TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  aktiviraju faktore za proizvodnju IL-6. IL-6, takođe, daje signal upozorenja u slučaju oštećenja tkiva. Molekularni uzorci povezani sa oštećenjem (DAMP), koji se oslobađaju od oštećenih ili mrtvih stanica u neinfektivnim upalama, kao što su opeketina ili trauma, direktno ili indirektno podstiču upalu. Tokom (sterilnih) hirurških operacija, porast nivoa IL-6 u serumu prethodi porastu tjelesne temperature i koncentraciji proteina u serumu u akutnoj fazi. Dokazano je da neki virusi pojačavaju aktivnost vezanja na NF- $\kappa$ B i NF-IL-6, što rezultuje povećanjem transkripcije IL-6 mRNA.

Moramo se osvrnuti i na supresore IL-6 kao što su, između ostalih, neki hormonski receptori. Uočeno je povećanje IL-6 nakon menopauze ili nakon ovarijske eksploracije, što se objašnjava suzbijanjem ekspresije IL-6 receptorima estrogena. Takođe, aktivacija glukokortikoidnog receptora može potisnuti IL-6 ekspresiju, što objašnjava protivupalno djelovanje kortikosteroida [28].

Prolazna ekspresija IL-6 nastaje kao odgovor na faktore stresa u okruženju kao što su infekcija i ozljeda tkiva. Tokom stresne situacije dolazi do aktiviranja odbrambenih mehanizama organizma protiv stresa. Nakon uklanjanja stresa iz organizma prekida se IL-6 aktivacija. Međutim, disregulisana i stabilna proizvodnja IL-6, a koja je uglavnom nepoznate etiologije, dovodi do razvoja različitih bolesti, tj. razvoja hroničnih i autoimunih oboljenja i ponekad karcinoma. Na primjer, blokada IL-6 je za rezultat dala smanjenje osjetljivosti na simptome kod Kastlemanove (Castlemanove) bolesti, sistemskog eritematoznog lupusa, sistemske skleroze, upalne miopatije, eksperimentalnog autoimunog uveoretinitisa, eksperimentalnog autoimunog encefalomijelitisa i mnogih drugih bolesti [29].

## **1.4 Glomerularna filtracija**

Veličina izlučivanja pojedinih materija mokraćom zbir je tri procesa koja se odigravaju u bubregu:

1. glomerularne filtracije
2. reapsorpcije tvari iz bubrežnih kanalića u krv
3. sekrecije tvari iz krvi u bubrežne kanaliće

Stvaranje mokraće započinje filtracijom iz glomerulskih kapilara u Bovmanovu čahuru velikih količina tečnosti. Većina plazmatskih materija, osim proteina, slobodno se filtrira pa je njihova koncentracija u glomerularnom filtratu Bovmanove čahure gotovo jednaka kao u plazmi. Kada filtrirana tečnost protiče kroz kanaliće, sastav joj se mijenja zbog reapsorpcije vode i određenih materija u krv, kao i zbog sekrecije drugih materija iz peritubularnih kapilara u kanaliće.

Glomerularna kapilarna membrana ima tri sloja:

1. endotel kapilare;
2. bazalna membrana;
3. sloj epitelnih stanica (podocita);

Kroz glomerularnu kapilarnu membranu filtrira se nekoliko stotina puta više vode i otopljenih materija, nego kroz obične kapilarne membrane, ali ne i proteini plazme.

Veličinu glomerularne filtracije određuju:

1. zbir hidrostatskih i koloidno-osmotskih sila koje djeluju na glomerularnu membranu (neto-filtracijski pritisak);
2. filtracijski koeficijent glomerularnih kapilara;

Neto-filtracijski pritisak uzrokuju:

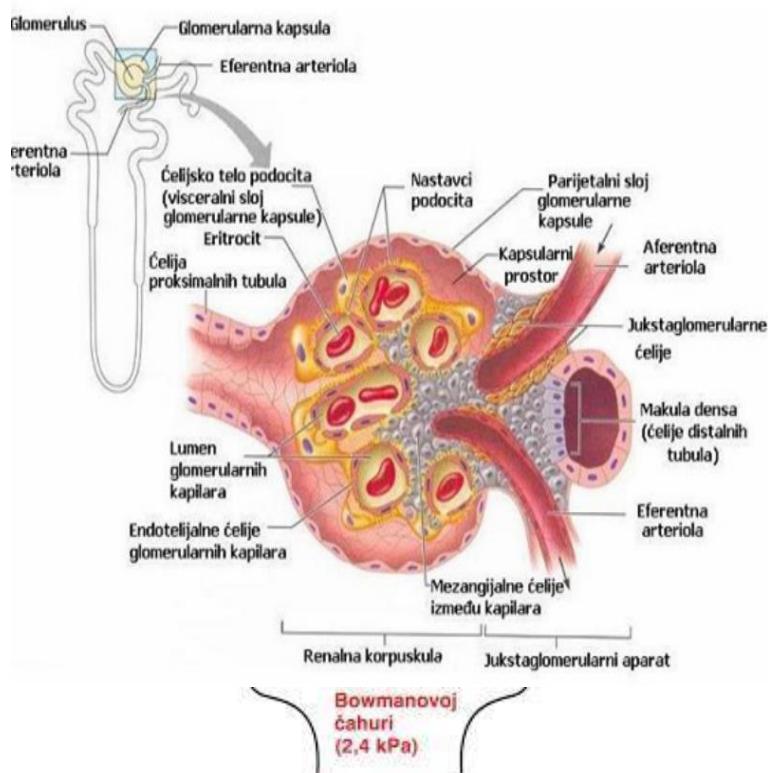
1. hidrostatski pritisak unutar glomerularnih kapilara;
2. hidrostatski pritisak u Bovmanovoj čahuri;
3. koloidno-osmotski pritisak plazmatskih proteina u glomerularnoj kapilari;
4. koloidno-osmotski pritisak proteina u Bovmanovoj čahuri;

Na koloidno–osmotski pritisak u glomerularnim kapilarama utiču:

1. koloidno-osmotski pritisak arterijske plazme;

2. udio plazme koji se filtrira kroz glomerularne kapilare (filtracijska frakcija).

S povećanjem, odnosno, snižavanjem glomerularnoga hidrostatskog pritiska povećava se, odnosno, smanjuje minutna glomerularna filtracija. Velik bubrežni protok krvi pruža dovoljno plazme za održanje velike minutne glomerularne filtracije, koja je potrebna za nadzor nad volumenom tjelesnih tekućina i koncentracijom njihovih sastojaka. Aktivacija bubrežnih simpatičkih živaca, hormoni noradrenalin i adrenalin smanjuju bubrežni protok krvi i minutnu glomerularnu filtraciju.



$$\text{neto-filtracijski tlak} = \frac{\text{glomerularni tlak u hidrostatski tlak}}{(1,3 \text{ kPa})} - \frac{\text{Bowmanovoj čahuri}}{(8,0 \text{ kPa})} - \frac{\text{glomerularni koloidno-osmotski tlak}}{(4,3 \text{ kPa})}$$

Slika 3. Glomerul i raspored pritiska u glomerulu

Izvor:

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fdokumen.tips%2Fdocuments%2Fninnicafleswordprescom-nbspdockfileweb-viewizmedu.html&psig=AOvVaw01BwRcJnvFgSayJmptFBE&ust=1595442182130000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCLi41r773uoCFQAAAAAdAAAAABAE>

### **1.4.1 Stvaranje mokraće u bubrežima - obrada glomerularnog filtrata u kanalićima**

#### *Proksimalni kanalić*

Proksimalni kanalići reapsorbuju oko 65% filtriranog natrijuma, hlorida, hidrogenkarbonata i kalijuma, te praktično svu glukozu i aminokiseline. U prvoj polovini proksimalnoga kanalića natrijum se reapsorbuje u kotrasportu s glukozom, aminokiselinama i drugim otopljenim materijama, a u drugoj polovini zajedno s hloridnim jonima. Proksimalni kanalići secerniraju u tubularni lumen organske kiseline i baze poput žučnih soli, oksalata, urata i katekolamina, te vodikove jone.

#### *Henleova petlja*

Silazni krak tankog segmenta Henleove petlje veoma je propustan za vodu, a umjereno propustan za većinu otopljenih materija, uključujući ureju i natrijum. Približno 20% filtrirane vode reapsorbuje se u tankom silaznom kraku. Tanki i debeli dio uzlaznog kraka praktički su, nepropusni za vodu, što je važno za stvaranje koncentrisane mokraće. Debeli segment Henleove petlje reapsorbuje oko 25% filtriranog natrijuma, hlorida i kalijuma, te zнатне količine kalcijuma, hidrogenkarbonata i magnezijuma. Ovaj segment secernira vodikove jone. Reapsorpcijska moć tankog segmenta uzlaznog kraka mnogo je manja nego debelog segmenta.

#### *Distalni kanalić i kortikalna sabirna cijev*

Početni distalni kanalić reapsorbuje natrijum, hlorid, kalcijum i magnezijum, a uopšte ne propušta vodu i ureu. Završni distalni kanalić i kortikalnu sabirnu cijev izgrađuju dvije različite vrste stanica, glavne stanice i umetnute stanice. Glavne stanice reapsorbuju natrijumove jone iz lumena i izlučuju kalijumove jone u lumen. Umetnute stanice reapsorbiraju kalijumove i hidrogenkarbonatne jone iz lumena i izlučuju vodonikove jone u lumen. Reapsorpciju vode iz tog segmenta nadgleda nivo antidiuretskog hormona (ADH). Kad je nivo ADH visoka ti su tubularni segmenti propusni za vodu, ali kad nema ADH oni uopšte ne propuštaju vodu. Na taj način se nadgleda stepen razrjeđivanja ili koncentrisanja mokraće.

### *Medularna sabirna cijev*

Medularne sabirne cijevi aktivno reapsorbuju natrijumove i aktivno secerniraju vodonikove jone. Unutrašnja medularna sabirna cijev propusna je za ureu koja se reapsorbuje. Reapsorpciju vode iz medularnih sabirnih cijevi nadzire nivo antidiuretskog hormona (ADH).

### *Nadzor nad reapsorpcijom u kanalićima*

Neto-reapsorcijska sila zbir je hidrostatskih i koloidno–osmotskih sila koje pogoduju reapsorpciji kroz zid peritubularnih kapilara ili joj se opiru. Te sile obuhvataju:

1. hidrostatski pritisak unutar peritubularnih kapilara koji se opire reapsorpciji;
2. hidrostatski pritisak u bubrežnom intersticiju koji pogoduje reapsorpciju;
3. koloidno–osmotski pritisak plazmatskih proteina u peritubularnim kapilarama koji pogoduje reapsorpciju;
4. koloidno–osmotski pritisak proteina u bubrežnom intersticiju koji se opire reapsorpciji;

Sile koje povećavaju reapsorpciju u peritubularne kapilare, povećavaju i reapsorpciju iz bubrežnih kanalića. Hemodinamske promjene koje koče reapsorpciju u peritubularne kapilare koče i tubularnu reapsorpciju vode i otopljenih materija. Aldosteron povećava reapsorpciju natrijuma i sekreciju kalijuma, te djeluje prije svega na glavne stanice završnoga distalnoga kanalića i sabirne cijevi. Aktivacija simpatičkoga nervnog sistema povećava reapsorpciju natrijuma. ADH povećava reapsorpciju vode povećavajući propusnost završnoga distalnoga kanalića i sabirne cijevi. Kad nema ADH mala je propusnost završnih distalnih kanalića i sabirnih cijevi za vodu, pa bubrezi izlučuju velike količine razrijeđene mokraće. Angiotenzin II povećava reapsorpciju natrijuma i vode. Angiotenzin II pospješuje lučenje aldosterona. Angiotenzin II vrši konstrikciju eferentnih arteriola, te direktno pospješuje reapsorpciju natrijuma u proksimalnim kanalićima, Henleovim petljama i distalnim kanalićima.

#### **1.4.2 Nadzor nad osmolarnošću vanstanične tečnosti**

Antidiuretski hormon nadgleda koncentraciju mokraće. Kad je osmolarnost tjelesnih tečnosti veća od normalne vrijednosti, zadnji režanj hipofize luči više ADH, a on povećava propusnost završnih distalnih kanalića i sabirnih cijevi za vodu. To omogućuje reapsorpciju velike količine vode i smanjuje volumen mokraće, a da se pritom znatnije ne promijeni brzina izlučivanja otopljenih tvari. Kad je u tijelu smanjena osmolarnost vanstanične tečnosti,

smanjuje se lučenje ADH, čime se smanjuje propusnost za vodu u završnim distalnim kanalićima i u sabirnim cijevima, zbog čega se izlučuje velika količina razrijeđene mokraće.

#### **1.4.3 Bubrežni mehanizmi izlučivanja razrijeđene mokraće**

U uzlaznom kraku Henleove petlje tubularna tečnost postaje veoma razrijeđena. U distalnom kanaliću i sabirnoj cijevi tubularna se tekućina i dalje razrjeđuje zbog reapsorpcije natrijumovog hlorida i nemogućnosti reapsorpcije vode kad je nivo ADH veoma nizak. Nemogućnost reapsorpcije vode uz nastavljenu reapsorpciju otopljenih materija proizvodi veliki volumen razrijeđene mokraće.

#### **1.4.4 Bubrežni mehanizmi izlučivanja koncentrisane mokraće**

Tečnost koja napušta Henleovu petlju razrijeđena je, ali postaje koncentrisana kada se voda reapsorbuje iz završnog distalnog kanalića i sabirne cijevi. Kada je nivo ADH visok, osmolarnost mokraće približno je jednaka osmolarnosti u bubrežnom medularnom intersticiju bradavice. Urea koja se iz unutrašnje medularne sabirne cijevi reapsorbovala u intersticijsku tečnost ulazi u Henleovu petlju, a zatim se kroz distalni kanalić, te kroz kortikalnu i vanjsku medularnu sabirnu cijev vraća u unutrašnju medularnu sabirnu cijev. Recirkulacija uree omogućuje da se urea zarobi u bubrežnoj srži, te doprinosi hiperosmolarnosti bubrežne srži.

#### **1.4.5 Povratna sprega „bubrezi–tjelesne tečnosti“, kojom se reguliše volumen tjelesnih tečnosti i arterijski pritisak**

Mehanizam povratne sprege „bubrezi–tjelesne tečnosti“ djeluje tako da sprečava trajno nakupljanje soli i vode u tijelu, prilikom njihovog povećanog unosa. Sve dok je funkcija bubrega normalna, velike promjene unosa soli i vode uzrokovali samo male promjene volumena krvi, volumena vanstanične tečnosti, srčanoga minutnog volumena i arterijskog pritiska. U slučaju kada je unos tečnosti manji od normalnog, postoji sklonost smanjenju volumena krvi i volumena vanstanične tečnosti, te sniženju krvnog pritiska. Čak i malo sniženje krvnog pritiska uzrokuje veliko smanjenje izlučivanja mokraće, a to omogućava održavanje ravnoteže tečnosti, uz minimalne promjene krvnog pritiska, volumena krvi i volumena vanstanične tečnosti.

U kliničkoj praksi, za određivanje glomerularne filtracije kao pokazatelja funkcionalne sposobnosti bubrega, koristi se koncentracija kreatinina u serumu i klirensa kreatinina.

Kreatinin nije idealan filtracijski pokazatelj, a na njegov metabolizam mogu uticati razni faktori. Na brzinu stvaranja kreatinina utiču mišićna masa i tjelesna težina, dob i pol, te dvije prehrambene komponente kao što su kreatin i proteini [23].

#### **1.4.6 Serumski cistatin C**

Serumski cistatin C (Cystatin C) pokazao se kao obećavajući marker glomerularne filtracije (GFR) kod odraslih i veće djece. Mjerenje nivoa cistatina C u serumu je korisna, praktična i neinvazivna tehnika za procjenu bubrežne zahvaćenosti i može biti povezana sa rizikom od kardiovaskularnih događaja kod pacijenata bez nefropatije, posebno u bolesnika s normoalbuminurijom [30].

Cistatin C je molekula male molekularne mase koja djeluje kao inhibitorcistein–proteaze. Zbog svoje male molekularne mase i visoke izoelektrične tačke ( $pI=9,1$ ) slobodno prolazi glomerularnu membranu, te se poslije reapsorbuje u proksimalnim tubulima. Koncentracija cistatina C u serumu u cjelini zavisi od brzine glomerularne filtracije, a nakon prve godine života je konstantna. Danas se smatra mnogo osjetljivijim pokazateljem brzine glomerularne filtracije, nego što je to koncentracija kreatinina ili klirens kreatinina, a posebno u stanjima početnog slabljenja bubrežne funkcije. Prednost je i u jednostavnosti određivanja ove pretrage osjetljivim imunonefometrijskim ili imunoturbidimetrijskim metodama. Posebno je pogodna za određivanje glomerularne filtracije kod djece i osoba sa umjerenim smanjenjem GR (između 80 i 40 mL/minuti) [31].

### **1.5 Patofiziologija urolitijaze**

Još uvijek nisu potpuno jasni mehanizmi koji učestvuju u patogenezi kalkulozeurinarnog trakta. Postoje 3 teorije (prve dvije imaju istorijski značaj):

1. Teorija kristalizacije,
2. Teorija matriksa,
3. Teorija inhibitora kristalizacije.

Inhibitor je, prema definiciji, supstanca koja sprečava ili usporava nukleaciju i/ili rast i/ili agregaciju kristala, djelujući direktno na površinu kristala, ne utičući na koncentraciju jona koji stvaraju kristal. Prema teoriji inhibitora kristalizacije, stvaranje kamenaca je posljedica odsustva, smanjene količine i/ili smanjenja potencijala inhibitora kristalizacije u urinu. U ovoj teoriji leži objašnjenje zašto se i u stanjima transporta jona (idiopatska hiperkalciurija,

hipercistinurija, hiperparatiroidizam) ne stvaraju novi agregati kristala, niti dolazi do rasta postojećih. Urin sadrži snažne inhibitore nukleacije, rasta i agregacije za kalcijum-oksalat i kalcijum-fosfat, ali ne i za mokraćnu kiselinu, cistin i struvit. Fiziološki inhibitori, koji su normalno prisutni u urinu, mogu biti organske i neorganske prirode [32].

### **1.5.1 Organski fiziološki inhibitori**

Organski fiziološki inhibitori su:

1. citrat
2. makromolekularni glikozaminoglikan
3. kiseli glikoproteini [33].

### **1.5.2 Neorganski fiziološki inhibitori**

Neorganski fiziološki inhibitori su supstance male molekulske mase:

1. pirofosfat,
2. magnezijum,
3. cink,
4. berilijum,
5. bakar,
6. stroncijum,
7. molibden (elementi u tragu)
8. Fosfor se resorbuje na nivou proksimalnog dijela [34,35].

### **1.5.3 Metabolički i nemetabolički poremećaji koji dovode do stvaranja kamenaca u urinarnom traktu**

Tabela 1. Najčešći patogenetski poremećaji (metabolički i nemetabolički) stvaranja kamenca u urinarnom traktu:

<b>Poremećaj učestalosti(%)</b>	
Apsorptivna hiperkalciurija	20
Idiopatska hiperkalciurija	15
Renalna hiperkalciurija	5
Primarni hiperparatiroidizam	3
Hiperurikozurijska kalcijumska nefrolitijaza	10
Uratna dijateza	15
Hiperoksalurija	2
Cistinurija	<1
Hipocitraturija	10
Hipomagnezurija	5
Infekcija (struvitni kamenci)	1
Mala zapremina urina	10

#### ***Hiperkalciurija***

Hiperkalciurija je najčešći metabolični poremećaj koji se sreće kod oko 60% bolesnika s bubrežnim kamencima, a posljedica je različitih poremećaja. Povećano izlučivanje kalcijuma urinom povećava zasićenost urina solima kalcijuma, što omogućava iniciranje procesa stvaranja kamenca. Prema etiopatogenezi, hiperkalciurija se može svrstati u sljedeće grupe:

*a. Idiopatska (apsorptivna ili renalna):*

- apsorptivna hiperkalciurija – povećana apsorpcija kalcijuma iz crijeva
- renalna – uslijed nesposobnosti tubula da reapsorbuju kalcijum

*b. Simptomatska*

- Primarni hiperparatiroidizam: kao posljedica adenoma, hiperplazije ili karcinoma paratiroidnih žljezda koji dovode do povišene vrijednosti parathormona i povećanja koncentracije Ca u serumu i urinu, takođe pada i nivo fosfora u serum i povećane ekskrecije u urinu. Oboljenje je u 50% slučajeva asimptomatsko, a jedan od simptoma je bubrežna kalkuloza i to kod 47% pacijenata [32].

*c. Primarna hiperprodukcija 1,25 dihidroksiholekalciferola*

- d. *Hiperfosfaturija* [19].
- e. *I ostale:* intoksikacija vitaminom D3, sarkoidoza, multipli mijelom, hipertiroidizam, metastaze u kostima, milk–alkalni sindrom, leukemija, limfomi, miksedema, Kušingov sindrom, imobilizacija [36].

### ***Hipocitraturija***

Hipocitraturija je poremećaj u kome je izlučivanje citrata manje od 320 mg/dan (1,7 mmol). Javlja se kod približno 50% bolesnika sa kalcijumskim kamencima [32].

Osnovni uzrok hipocitraturije je acidoza ili retencija kiselina. Ovi mehanizmi su odgovorni za hipocitraturiju u distalnoj renalnoj acidozi, hroničnim dijarejama, hipokalemiji uzrokovanoj tiazidima, stanjima poslije dugotrajne fizičke aktivnosti (laktatna acidoza) kao i kod urinarnih infekcija. Kod većine bolesnika uzrok hipocitraturije je nepoznat. Hipocitraturija može biti i posljedica velikog unosa natrijuma, što dovodi do metabolične acidoze i redukcije ekskrecije citrata. Takođe, obilan unos proteina životinjskog porijekla može doprinijeti opterećenju kiselinama čime se snižava ekskrecija citrata [5,37].

### ***pH urina***

Održavanje acidobazne ravnoteže jedna je od najvažnijih funkcija bubrega, pa pH vrijednost urina zavisi od toga da li treba ukloniti višak kiselih ili alkalnih jedinjenja. Rastvorljivost različitih komponenata kalkulusa, kao što su mokraćna kiselina, fosfati, amonij-urat kao i cistin zavisi od pH vrijednosti urina. Fosfati i amonij-urat bolje se rastvaraju u kiselim urinu, dok mokraćna kiselina, pogotovo cistin, u alkalnoj. Ovo je posebno važno u liječenju cistinske i uratne kalkuloze gdje se davanjem alkalija ovi kalkulisi mogu hemijskim putem rastvoriti. Međutim, alkalizacija urina uvijek nosi opasnost od taloženja fosfata. U slučaju da je pH vrijednost urina manja od 5,5 postoje povoljni uslovi za kristalizaciju mokraćne kiseline i stvaranja uratne kalkuloze. Kristali mokraćne kiseline mogu postati jezgro za kristalizaciju i kalcijum-oksalata, pa prema tome, dugotrajna povećana kiselost urina može dovesti do stvaranja kako uratnih, tako i kalcijumskih kamenaca.

Nizak pH urina mogu uzrokovati spoljašnji uzroci (dehidratacija, pretjerani fizički napor, ishrana bogata bjelančevinama životinjskog porijekla) ili može nastati zbog metaboličkih poremećaja, kao što je urična dijateza ili kao posljedica hronične dijareje. Hronična stanja sa dijarejom mogu dovesti do intestinalnog gubitka alkalija i niskog pH urina ( $\text{pH} < 5,5$ ). Prateće

pojave su mala zapremina urina (zbog intestinalnog gubitka tečnosti), metabolička acidozna i hipocitraturija.

pH urina iznad 7,5 ukazuje na prisustvo bakterija koje razlažu ureu. Često je prisutna proteinurija, leukociturija, bakteriurija i eritrociturija. Mikrohematurija je najčešći znak kalkuloze, čak i u mirnim periodima bolesti, praćena lakom ili izrazitom piurijom. Pored znakova infekcije koja se potvrđuje urinokulturom, u urinu se često mogu naći i kristali konkremenata koji imaju karakterističan izgled, a mogu biti u vezi s hemijskim sastavom kamena. Vrijednost pH u urinu utiče i na djelovanje pojedinih inhibitora kristalizacije. Inhibitorni potencijal pirofosfata i citrata za kalcijum–oksalatne (CaOx) kristale najveći je pri pH vrijednostima od 6 do 7, jer su tada u najvećoj mjeri u aktivnoj jonskoj formi. Međutim, u inhibiciji kalcijum-fosfatnih (CaP) kristala, isti inhibitori su najaktivniji pri nižim pH vrijednostima [37,38,].

Tabela 2.Uticaj pH urina na rastvorljivost kristalizujućih supstanci u urinu:

<b>Vrsta kamenca</b>	<b>pH</b>	<b>Nalaz u urinu</b>
Cistinski	Kiseo	Povišen cistin
Uratni	5,0 – 5,5	povišena mokraćna kiselina
Kalcijum-fosfatni	> 6,6	povišen Ca, povišeni PO <sub>4</sub>
Kalcijum-oksalatni	5,6–6,5	povišen Ca, povišeni oksalati
Magnezijum-amonijum fosfatni	> 7,2	pov. Mg, pov. NH <sub>4</sub> , pov. PO <sub>4</sub>

#### ***Distalna renalna tubularna acidozna (RTA)***

U ovom poremećaju, lociranom u predjelu distalnog nefrona, ne može se uspostaviti normalan pH gradijent izmjenu urina i krvi, što dovodi do hiperhloremijske acidoze. Dijagnoza se postavlja na osnovu pH urina iznad 5,5 i postojanja sistemske acidoze. Ukoliko je dijagnoza pod sumnjom zbog veoma blagih metaboličkih poremećaja, dijagnoza se postavlja na osnovu pozitivnog testa acidifikacije. Hiperkalciurija, alkalni urin i nizak citrat u urinu uzrokuju prezasićenost urina kristalima kalcijum-fosfata. Formiraju se kamenci kalcijum-fosfata, a mogu se javiti osteomalacija ili rahitis. Oštećenje bubrega je često i stepen glomerularne

filtracije opada postepeno. Liječenje alkalijama popravlja hiperkalciuriju i ograničava stvaranje novih kamenaca [39,40].

### ***Hiperurikozurija***

Hiperurikozurija definiše se kao izlučivanje više od 750 mg (4,46 mmol) mokraćne kiseline dnevno za žene, odnosno 800 mg (4,76 mmol) na dan za muškarce. Kod 10% pacijenata s kalcijumskim kamencima hiperurikozurija je jedini uzrok nefrolitijaze [32]. Može biti uzrokovana ili povećanom produkcijom urata (urična dijateza, mijeloproliferativne bolesti, maligniteti) ili ishranom bogatom purinima (iznutrice, riba). Uratna dijateza je entitet u kojem se opisuje stvaranje kamenaca kod bolesnika s primarnim gihtom. Postoje tri metabolička poremećaja u primarnom gihtu:

1. povećan aciditet nepoznate etiologije (kod svih bolesnika),
2. prekomjerna produkcija mokraćne kiseline (kod nekih) i
3. smanjeni klirens mokraćne kiseline (kod nekih).

Bolesnici sa posljednja dva poremećaja skloni su razvijanju hiperurikemije, artritisa i kamenaca u sklopu gihta. Pri niskoj vrijednosti pH, hiperurikozurija može dovesti do formiranja uratnog kamena, kao rezultat povećanog aciditeta urina. Pri normalnoj pH urina ( $>5,5$ ) hiperurikozurija može prouzrokovati stvaranje kalcijum-oksalatnih kamenaca. Kod pacijenata bez hiperurikozurije i hiperurikemije, a sa prisutnim uratnim kamenom, smatra se da je krivac jako nizak pH urina od 4,8 do 5,5. Ispitivanja su pokazala da oko 20% bolesnika sa kamencima kalcijum-oksalata ima hiperurikozuriju, prvenstveno zbog pretjeranog unosa purina iz mesa [41].

Mehanizam stvaranja kamenaca najvjerovaljnije je zbog heterogene kristalizacije kalcijum-oksalata uratom. Najpoznatiji urikozurični agensi su: askorbinska kiselina, adrenokortikotropni hormon, adrenokortikosteroidi, aspirin više od 4g/24h, azapoprazon, benzborazon, dikumarol (53). Pacijentima se preporučuje dijeta sa smanjenim unosom purina i terapija alopurinolom (100 mg dnevno) [42].

### **Hiperoksalurija**

Normalno se izlučuje 15–50 mg oksalata dnevno, a njegovo prekomjerno izlučivanje uzrokuje stvaranje kamenaca od kalcijum-oksalata. Hiperoksalurija može biti primarna ili sekundarna. Primarna hiperoksalurija je nasljedni metabolički poremećaj, koji odlikuje povećano stvaranje i izlučivanje oksalata, što za posljedicu ima stvaranje kalcijum-oksalatne kalkuloze i nefrocalcinoze. Zbog visoke ekskrecije prekurzora oksalata, kalcijum-oksalatni kristali se talože i u drugim organima – oksaloza. Sekundarna hiperoksalurija najčešće je posljedica povećane apsorpcije oksalata u crijevima (povećani unos putem hrane - zeleno povrće, naročito špinat, čaj, čokolada, instant kafa, gazirana pića, orasi) ili prekursora oksalata (askorbinska kiselina) što izaziva blagu ili srednju hiperoksaluriju, te trovanja oksalatnom kiselinom, kao i regionalni ileitis, kolitis, resekcija crijeva [43,44].

### **Hipomagnezurija**

Magnezijum, kao slab inhibitor kristalizacije, sa oksalatima stvara rastvorljivo jedinjenje itako sprečava stvaranje kamenaca kalcijum–oksalata. Hipomagnezijemija i hipomagneziurija se javlja kod bolesnika s hroničnom dijarejom i sindromom malapsorpcije zbog njegove smanjene apsorpcije u crijevima. Bez oboljenja crijeva, hipomagnezurija može biti prisutna kod 10% bolesnika s urolitijazom, najvjerojatnije zbog smanjenog unosa hranom [12].

### **Infekcije mikroorganizmima koji proizvode ureazu**

Hronične infekcije urinarnog trakta s mikroorganizmima (*Proteusom sp, Pseudomonas*), koje imaju ureazu, enzim koji razlaže ureu, mogu pogodovati stvaranju kalkulusa kao što su struvit (magnezijum-amonij-fosfat) ili karbonat-apatit. Infekcije nakon uroloških intervencija ili operacija, posebno dugotrajno lijeчењe antibioticima, stvaraju uslove za stvaranje, tzv. infekcijskih kalkulusa. Ureaza razlaže ureu na NH<sub>3</sub> i CO<sub>2</sub>. NH<sub>3</sub> hidrolizuje na NH<sub>4</sub><sup>+</sup> i povećava pH urina iznad 8. CO<sub>2</sub> se pretvara u H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, a potom disocira do CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, koji se taloži sa kalcijumom kao CaCO<sub>3</sub>. NH<sub>4</sub><sup>+</sup> taloži PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> i Mg<sup>2+</sup> i formira MgNH<sub>4</sub>PO<sub>4</sub> (struvit). Rezultat ovih reakcija je kamenac od kalcijum–karbonata pomiješan sa struvitom [45].

### ***Cistinurija***

Cistinurija se javlja kao posljedica nasljednog defekta u transportu aminokiselina cistina, lizina, arginina i ornitina u proksimalnim tubulima. Urinom se zato izlučuju cistin, ornitin, arginin i lizin, sa napomenom da je samo cistin slabo rastvorljiv. Kamen se javlja kod 5–50% cistinuričara [32]. Zbog poremećaja u transportu cistina, urin je prezasićen cistinom čija rastvorljivost je mala, naročito u kiselom urinu, pa se taloži i stvara cistinski kamenac. Normalno se urinom izlučuje 100 mg cistina dnevno. Bolesnici s različitim podtipovima heterozigotne cistinurije izlučuju do 300 mg cistina na dan, dok oni s homozigotnom cistinurijom, koja zahvata 1 od 1.000 osoba, izlučuju i preko 600 mg cistina mokraćom dnevno [46]. Pored lučenja ovih aminokiselina, često postoji poremećaj kao što je hiperkalciurija, hiperosalurija i hiperurikozurija, tako da se ove materije javljaju u sastavu kamena. Najčešća kombinacija cistina javlja se sa kalcijum-oksalat monohidratom ili sa apatitom. Veliki broj najnovijih metaboličkih analiza ukazuje na izražen porast metaboličkih abnormalnosti [47].

## 1.6 Hemijski sastav urinarnih kamenaca

Tabela 3. Sastav kamena:

Chemical name	Mineral name	Chemical formula
Calcium oxalate monohydrate	Whewellite	CaC <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O
Calcium oxalate dihydrate	Whedelite	CaC <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O
Basic calcium phosphate	Apatite	Ca <sub>10</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> .(OH) <sub>2</sub>
Calcium hydroxyl phosphate	Carbonite apatite	Ca <sub>5</sub> (PO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (OH)
b-tricalcium phosphate	Whitlockite	Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>
Carbonate apatite phosphate	Dahllite	Ca <sub>5</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> OH
Calcium hydrogen phosphate	Brushite	CaHPO <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O
Calcium carbonate	Aragonite	CaCO <sub>3</sub>
Octacalcium phosphate		Ca <sub>8</sub> H <sub>2</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> .5H <sub>2</sub> O
Uric acid	Uricite	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
Uric acid dehydrate	Uricite	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> O <sub>3</sub> -2H <sub>2</sub> O
Ammonium urate		NH <sub>4</sub> C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
Sodium acid urate monohydrate		NaC <sub>5</sub> H <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> .H <sub>2</sub> O
Magnesium ammonium phosphate	Struvite	MgNH <sub>4</sub> PO <sub>4</sub> .6H <sub>2</sub> O
Magnesium acid phosphate trihydrate	Newberyite	MgHPO <sub>4</sub> .3H <sub>2</sub> O
Magnesium ammonium phosphate monohydrate	Dittmarite	MgNH <sub>4</sub> (PO <sub>4</sub> ).H <sub>2</sub> O
Cystine		[SCH <sub>2</sub> CH(NH <sub>2</sub> )COOH] <sub>2</sub>
Xanthine		
2,8-Dihydroxyadenine		
Proteins		
Cholesterol		
Calcite		
Potassium urate		
Trimagnesium phosphate		
Melamine		
Matrix		
Drug stones	Active compounds crystallising in urine Active compounds crystallising in urine Substances impairing urine composition (Section 4.11)	

Izvor: European Association of Urology. Guidelines 2019 edition. Dostupno na:<https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/#3>

### Anorganski kamenci:

1. Kalcijum–oksalat monohidrat,
2. kalcijum–oksalat dihidrat,
3. kalcijum–hidrogenfosfat dihidrat,
4. kalcijum–hidroksikarbonat fosfat,
5. trikalcijum–fosfat,
6. magnezijum–amonijum fosfat heksahidrat.

Kalcijumski kamenci čine oko 70% svih mokraćnih kamenaca. Svi anorganski kamenci daju zasjenjenje na RTG snimcima.

### **Organski kamenci:**

1. mokraćna kiselina,
2. mokraćna kiselina dihidrat,
3. amonij-hidrogenurat,
4. natrijum-hidrogenurat,
5. cistin.

Organski kamenci su nevidljivi na nativnim RTG snimcima, osim cistinskih kamenaca koji daju poluzasjenjenje zbog prisutnosti atoma sumpora. U zemljama zapadne hemisfere kamenci se uglavnom sastoje od soli kalcijuma, mokraće kiseline i cistina. Najčešći su kalcijumski kamenci koji čine oko 75% svihkamenaca, a sastavljeni su od kristala kalcijum-oksalata i/ili kacijum-fosfata. Među nekalcijumskim kamencima najčešći su uratni, struvitni ( $Mg-NH_4-PO_4$ ) i cistinski, aritetko kamenci od 2,8 dihidroksiadenina ili silikata [48].

## **1.7 Faktori rizika za nastanak kamenca**

### **1.7.1 Šta je dovelo do pojave kamenca i da li će se ponovno stvoriti?**

I pored brojnih provedenih istraživanja, te istraživanja koja se svakodnevno provode, mi nismo u mogućnosti uvijek i sa sigurnošću odgovoriti na to pitanje. Možemo govoriti o konceptu prema kojem stvaranje kamenca nastaje kao posljedica povećanog broja faktora rizika, ako faktor rizika definišemo kao urinarni parametar koji ima i teoretsku mogućnost povećanja ili smanjenja vjerovatnoće nastanka kamenca. Rajali Maršal (Ryalli Marshall) još 1990. govorio o faktorima koji utiču na stepen zasićenosti urina kalcijum-oksalatom i kalcijum-fosfatom, koncentracija kalcijuma, oksalata, pH vrijednost urina, te o drugoj grupi urinarnih inhibitora, GAG-i, koji usporavaju ili zaustavljaju proces kristalizacije i mokraćna kiselina. On stvara matematičku formulu kojom dobija indeks kao eventualni screening test za kliničku evaluaciju bolesnika [32].

Nasuprot tome, rezultati Rajala (Ryalla) i saradnika 1987. nisu pokazali značajne razlike u vrijednosti kalcijuma, oksalata, *GAG-a*, pH i urata u urinu osobe s kalcijum-oksalatnom kalkulozom u poređenju sa zdravima [49,32]. Proteini, kao što su uromodulin i albumi, često budu otkriveni u kamencima urinarnog trakta bez obzira na kristalnu komponentu. Međutim, osteopontin, protrombin i protein S i Z identifikovani su proteini, posebno u kalcijum-oksalatnom kalkulozi. Dalje, imunoglobin G (immunoglobin G) fragmenti otkriveni su u kamencima mokraćne kiseline. Uloga tih specifičnih proteina u različitim vrstama kamenaca može biti od posebnog interesa [5].

### **1.7.2 Kada možemo očekivati recidivirajuće urinarne kamence?**

Recidivirajuće urinarne kamence možemo očekivati kod:

1. pojavljivanja tri ili više kamenaca u tri godine,
2. inficiranih kamenaca,
3. kamenaca od urične kiseline i ureteralnih kamenaca (giht),
4. pojavljivanja kamenaca kod djece i omladine,
5. kamenaca determinisanih u sklopu genetskih oboljenja,
6. cistinurije,
7. primarne hipereoksalurije,
8. RTA Tip I,
9. 2,8 dihidroksiadenin kamenci,
10. ksantinski kamenci,
11. cistična fibroza,
12. „brušitni“ kamenci,
13. Hiperparatireoidizam,
14. gastrointestinalna oboljenje (Cronova bolest, malapsorpcija i kolitis),
15. solitarni bubreg,
16. postojanje rezidulanih fragmenata kamenaca 3 mjeseca nakon terapije,
17. nefrokalcinoza,
18. bilateralni veliki kamenci („Bilateral vast stone burden“),
19. pozitivna porodična anamneza [9] .

## **1.8 Dijagnoza bubrežne/ureteralne kolike**

### **1.8.1 Klinička slika**

Renalna kolika je akutni sindrom u kome dominira jednostrani veoma jak, probadajući bol lokalizovan u slabinskom predjelu, koji počinje naprijed i širi se ka preponi i spoljašnjim genitalijama, nerijetko praćena povraćanjem i/ili groznicom. Pacijenti sa ureteralnim kamenjem mogu takođe biti asimptomatski [50, 51]. Kada je kalkulus lociran u distalnoj trećini uretera moguće je i poremećaj mokrenja, kao što su dizurične smetnje i učestalo mokrenje. Kod nekih bolesnika moguća je difuzna abdominalna bol, koja maskira kliničku sliku i dovodi do dijagnostičkih zabluda [9].

Osnovni patogenetski mehanizam bubrežnog napada je rastezanje nervnih završetaka, provočirano povišenim intraluminalnom pritiskom kolektornog sistema i pojačanim tonusom (napetošću) zida, uzrokovanih akutnom parcijalnom ili kompletnom uroopstrukcijom (stazom urina). Osim toga, ureteralna hiperperistaltika ili spazam sa prolongiranim izotoničnom kontrakcijom, obično izazvanom ukliještenim kamenom, proizvodi inflamatornu kaskadnu aktivaciju i mišićnu ishemiju sa oslobađanjem prostaglandina i cistokina, te iritacijom A delta ( $A\delta$ ) i S-niti, koji pojačavaju bol, dok iritacija sluzokože i aktivacija hemoreceptora, najvjerojatnije, igraju manje značajnu ulogu.

Većina mokraćnih kamenaca sa akutnim napadom bola posljedica je nagle ili akutne opstrukcije i distenzije gornjeg dijela mokraćnog sistema. Intenzitet i lokacija bola može varirati od bolesnika do bolesnika, što prije svega zavisi od veličine i lokalizacije kamenca, stepena opstrukcije, akutnosti opstrukcije i varijacija u individualnoj anatomiji mokraćnog sistema (npr. intrarenalni i ekstrarenalni pelvis).

Veličina kamenca ne korelira sa intenzitetom simptoma. Mali ureteralni kamenci češće su praćeni intenzivnim bolom, dok veliki koraliformni kamenci uzrokuju tupi bol ili nelagodnost u slabinskom predjelu [52,53].

### **1.8.2 Laboratorijske analize**

Kada govorimo o laboratorijskoj evaluaciji pacijenta sa kalkulozom, ista se odvija u dvije faze:

1. Ispitivanje tokom akutne faze bolesti
2. Utvrđivanje etiologije kalkuloze [54,55]

U akutnoj fazi bolesti treba uraditi sljedeće dijagnostičke pretrage:

*Urin*

1. sediment urina sa određivanjem broja leukocita, broja eritrocita, nivoa nitrata, Ph urina
2. uraditi nalaz urinokultura

## *Krv*

1. vrijednosti uree i kreatinina
2. nivo mokraćne kiseline
3. nivo jonizovanog kalcijuma
4. nivo natrijuma
5. nivo kalijuma
6. kompletna krvna slika
7. C- reaktivni protein ( CRP)

Kod sumnje na razvijanje urosepspe posebno moramo naznačiti praćenje laboratorijskih nalaza kao što je kompletna krvna slika, sedimentacija, fibrinogen, CRP, urinokulture i hemokulture. Ukoliko se planira aktivni urološki tretman uraditi nalaz faktora koagulacije-INR i APTT.

Kod pacijenata kojima se prvi put javlja kalkuloza uraditi hemijsku analizu konkrementa infracrvenom spektroskopijom ili difrakcijom X zracima.

Ponoviti neku od navedenih hemijskih analiza kod:

1. pacijenata koji imaju recidivirajuću kalkulozu uprkos prepisanoj medikamentoznoj terapiji
2. pacijenata kojim se javlja rani recidiv kalkuloze nakon kompletno odstranjene kalkuloze
3. pacijenata kojima se javlja kasni recidiv kalkuloze nakon dugog perioda bez nje, zbog sumnje da nije došlo do promjene sastava kamenaca [9].

Tek nakon liječenja akutne faze bolesti analizira se dvadesetčetverosatni urin da bi se pokušao odrediti rizik od nastanka kalkuloze, te dijagnosticirati neki od metaboličkih poremećaja koji mogu biti razlog nastanka kalkuloze. Analiza dvadesetčetverosatnog urina se ne preporučuje u akutnoj fazi bolesti radi disbalansa koji mogu nastati radi povraćanja, dehidracije, oligurije, retencije urina i drugih poremećaja koji se javljaju u sklopu kliničke slike bubrežne kolike.

U urinu koji je stajao 24 sata potrebno je ispitati:

1. volumen urina
2. pH vrijednost urina

3. nivo kalcijuma
4. nivo mokraćne kiseline
5. nivo kreatinina
6. nivo natrijuma
7. nivo oksalata
8. nivo citrata
9. nivo cistina [56]

Analizu dvadesetčetvoročasovnog urina potrebno je uraditi u dva do tri navrata, a poslije smirivanja akutne faze bolesti i kada je bolesnik bez terapije, te pri uobičajenim dnevnim aktivnostima pacijenta.

Analizom seruma je potrebno odrediti kalcijum, fosfor, magnezijum, mokraćnu kiselinu, alkalnu fosfatazu, bikarbonate i kreatinin. U nekim situacijama je potrebno odrediti koncentraciju paratiroidnog hormona, nivo vitamina D, vitamina B6 i oksalata [57].

U svrhu određivanja etiologije kalkuloze poslije spontane eliminacije ili hirurške intervencije kalkuloze koristi se metoda detekcije – infracrvena spektroskopija i difrakcija X zracima. Hemijska analiza eliminisanog konkrementa nije pouzdana radi mogućnosti velike greške. U slučaju recidiva kalkulusa nakon sprovedenog konzervativnog ili hirurškog liječenja ili eventualne spontane eliminacije konkrementa, potrebno je ponoviti analizu sastava istog jer se on može mijenjati [58,53].

### **1.8.3 Radiološka evaluacija**

Radiološke dijagnostičke procedure indicirane su kod bolesnika sa manifestnom urolitijazom, odnosno kod bolesnika kod kojih se sumnja na postojanje ove bolesti, kod pacijenata sa solitarnim bubregom i kada je prisutan infektivni status, kao i kod pacijenata kod kojih je indicirana primjena metoda za aktivno uklanjanje kamena. Bitna su i praćenja bolesnika poslije primijenjenog konzervativnog ili hirurškog liječenja, kao i za utvrđivanje eventualne rekurentnosti bolesti. Upoznavanje sa morfološkom urinarnog trakta presudno je u definisanju i eventualne predispozicije za nastanak kalkulusa kod bolesnika sa izvjesnim anatomske anomalijama urinarnog trakta [57].

### *UZ urotrakta*

Ultrazvučni (UZ) pregled treba koristiti kao inicijalnu dijagnostičku metodu i predstavlja morfološku dijagnostičku proceduru. Ultrazvuk je siguran (bez rizika od zračenja), široko dostupan i ekonomski prihvatljiv (niska cijena koštanja). UZ pregled može identifikovati kamence bilo kojeg hemijskog sastava locirane u bubregu i subpijeličnom dijelu uretera kao i intramuralnom i juxta-vezikalnom dijelu uretera, te dilataciju gornjeg dijela urinarnog trakta (ureterohidronefrozu), kao i kamence u mokraćnoj bešici. Ultrazvuk ima osjetljivost od 45% i specifičnost 94% za ureteralne konkremente, a osjetljivost 45% i specifičnost 88% za bubrežno kamenje [59].

### *Nativni RTG snimak urotrakta*

Ova dijagnostička metoda često je u mogućnosti da detektuje kamence, njihovu veličinu, formu i poziciju. Visoku gustoću imaju CaOx i CaP, a nisku gustoću imaju struvitni, cistinski i miješani konkrementi. RTG nativni snimak (KUB-kidney, ureter, bladder) je dijagnostička metoda izbora u praćenju pacijenta nakon tretmana ekstrakorporalne litotripsije (ESWL). Sa ovom vrstom pretrage nije moguće sa sigurnošću razlikovati da li kalcifikacija pripada kolektornom bubrežnom sistemu, ili se nalazi u okolnim strukturama. Radiolucentni kamenci se ne mogu detektovati na ovaj način, kao ni ekstremno mali kamenci, kao i kamenci u superpoziciji sa koštanim strukturama.

Tabela 4. X-ray characteristics:

Radiopaque	Poor radiopacity	Radiolucent
Calcium oxalate dehydrate	Magnesium ammonium phosphate	Uric acid
Calcium oxalate monohydrate	Apatite	Ammonium urate
Calcium phosphates	Cystine	Xanthine 2,8-Dihydroxyadenine Drug-stones (Section 4.11)

### *Intravenska urografija (IVU)*

Osjetljivost i specifičnost IVU je 44–77% [49].

IVU ne treba izvoditi ako je planirana spiralna kompjuterizovana tomografija. Međutim, IVU je korisna u razlikovanju između radiolucentnih i radiopakcijskih kamenaca i treba je koristiti za upoređivanje tokom praćenja. Intravenozna urografija može pružiti informacije o funkciji bubrega, anatomiji kolektorskog sistema i stepenu opstrukcije, odnosno ista predstavlja morfološku i funkcionalnu dijagnostičku proceduru.

### *CT urotrakta*

Spiralna kompjuterizovana tomografija, odnosno nekontrastni CT(*non-contrast-enhanced computed tomography*, NCCT) postala je standard za dijagnozu akutnog bola i zamjenila je intravenoznu urografiju. Spiralna kompjuterizovana tomografija može utvrditi veličinu kamenja i njegovu gustoću. U procjeni bolesnika sa sumnjom na akutnu urolitijazu znatno je tačniji od IVU.

Kompjuterizovana tomografija bez kontrasta može detektovati kamence mokraćne kiseline i ksantinsko kamenje, koji su radiolucentni na običnim RTG filmovima, ali ne i indinavirske kamence [9]. Kontrastno poboljšani CT može odrediti gustoću kamena, unutrašnju strukturu kamena, udaljenost od kože do kamena i okolnu anatomiju; sve što utiče na odabir načina liječenja [60].

Tabela 5. Efektivne doze zračenja tijekom IVU i CTU i NCCT:

<b>3 snimka</b>	<b>IVU</b>	<b>CTU</b>	<b>NCCT</b>
<b>Efektivna doza (mSv)</b>	1,3–1,5	13	2,8–4,5

Izvor: . <https://epos.myesr.org/poster/esr/ecr2013/C-0132>

## **1.9 Liječenje urolitijaze**

### **1.9.1 Medikamentozno liječenje ureteralnih kamenaca**

Primarni, konačni cilj, u rješavanju urinarnih kamenaca, ukoliko je to moguće, je olakšati bol i emisiju kamenca. Nakon radiološkog pregleda i objektivizacije kamena, moguće je učiniti procjenu da li će moći uslijediti spontana emisija kamena ili je potrebno primijeniti aktivni tretman (metode aktivnog uklanjanja kamena).

### **1.9.1.1 „Pain-relief“ terapija**

Po uputstvima *EAU Guidelines 2019.* lijekovi koji treba da se uključe u kupiranju bola pri očekivanoj spontanoj emisiji kalkulusa mokraćnog trakta i liječenju renalnih i ureteralnih kolika su:

Nesteroidni protivupalni lijekovi (uključujući metamizol) i paracetamol djelotvorni su kod bolesnika s akutnim bubrežnom kolikom i imaju bolju analgetičku učinkovitost od opioida. Administracija spazmolitika sa nesteroidnim protivupalnim lijekovima ne dovodi do bolje kontrole боли. Treba uzeti u obzir da administracija diklofenaka i ibuprofena može da izazove koronarna dogadanja. Diklofenak je kontraindikovan kod bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca (*New York Heart Association klasa II-IV*), ishemijskim bolestima srca i perifernim arterijskim i cerebrovaskularnim bolestima. Pacijentima sa povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti treba dase liječe diklofenakom samo nakon pažljivog razmatranja. Budući da se rizik povećava s dozom i trajnošću, treba biti korištena najniža efektivna doza i to u najkraćem trajanju [9].

Za bolesnike s ureteralnim kamencima za koje se očekuje spontana emisija, antiinflamatorne protivuplane tablete ili supozitoriji (npr. Diklofenak natrijum, 100–150 mg/dan, 3–10 dana) mogu pomoći pri smanjenju upale i riziku od rekurentne боли. Iako diklofenak može utjecati na funkciju bubrega u bolesnika s već smanjenom funkcijom, nema funkcionalnog učinka kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Opijati su povezani sa visokom stopom povraćanja upoređujući ih sa nesteroidnim protivupalnim lijekovima i imaju veću vjerovatnoću dalje analgezije koja je potrebna. Isti predstavljaju drugu liniju antidolorozne terapije. [9, 61].

Konkrementi veličine 5 mm ili manji, imaju veliku vjerovatnoću da uslijedi spontana emisija iz urinarnog trakta, mada se može očekivati da vrijeme potrebno za emisiju traje i do 40 dana. Spontana pasaža glatkih konkremenata može se očekivati i kod dijametara od 9 i 10 mm. Pri tome je potrebno informisati pacijente kako da „uhvate“ konkrement, a koji nakon toga treba proslijediti na hemijsku analizu.

Čekanje spontane pasaže opravdano je ukoliko ultrasonografsko ili radiografsko praćenje pokazuje odsustvo opstrukcije ili pogoršanja bubrežne funkcije i ukoliko nema znakova urinarne infekcije. U suprotnom, izražena dilatacija kanalnog sistema bubrega, stanje urosepsse

ili opstrukcija solitarnog, odnosno jedinog funkcionalnog bubrega traži intervenciju. U slučaju razvoja, prethodno pomenutog, urinarnog infekta praćenog povišenom tjelesnom temperaturom mora se odmah reagovati u smislu aktivnog urološkog tretmana, odnosno hitne dekomprezije kanalnog sistema putem plasiranja JJ stenta ili perkutanog nefrostomskog katetera, a sve u prevenciji urosepsse, koja predstavlja urgentno stanje u urologiji. Takođe, za konkremente koji su fiksirani u dužem vremenskom periodu – duže od 4 sedmice, aktivni tretman se mora razmotriti. Tako fiksirani konkrement izaziva inflamatornu reakciju okolnog tkiva, odnosno tzv. „stone-bite“.

Imajući u vidu prethodno navedeno, ne može se govoriti o striktnom protokolu u rješavanju urinarnih konkremenata, jer on zavisi od stepena podnošljivosti bola pacijenta, učestalosti bolova po tipu bubrežnih kolika, prisustva urinarne infekcije, solitarnog bubrega, ali i o pacijentovoj profesiji. Odluke se donose „u hodu“ [9,59,62].

### 1.9.1.2 MET terapija

*SR i MA Hollingsworth et al.* zaključili su da se medicinska ekspulzivna terapija (MET) čini djelotvornom u smanjenju epizoda bola pacijenata s kamencima uretera [9]. Ukoliko su pacijenti afebrilni, normotenzivni, klinički stabilni, bez znakova infekcije, uključujući i odsustvo nitrita i bakterija u analizi urina, može biti razmatrana medikamentozna (medikalna) ekspulzivna terapija (MET). MET djeluje djelotvorno u smanjenju epizoda boli, ali i ekspulziji kamena kod pacijenata s ureteralnim kamencima. Pacijenti koji su odabrani za spontanu emisiju ureterolita ili MET moraju imati dobro kontrolisanu i kupiranu bol, bez kliničkih znakova septičnog stanja, te adekvatnu funkcionalnu bubrežnu rezervu. Trajanje MET-a je do 1 mjesec. Trenutna literatura sugerira da MET pruža efikasan i efektivan metod tretmana pacijenata sa nekomplikovanim ureteralnim kamencima, kada nije indicirano aktivno uklanjanje kamena [63].

Medikamentozna terapija kortikosteroidima (25 mg/day methylprednisolon ili 30 mg/day deflazacort u trajanju do 10 dana), blokatorima kalcijumskih kanala (nifedipin), blokatorima alfa adrenergičkih receptora za izbacivanje kamena, te i inhibitorima fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), (tadalafil), predstavlja afirmisani i komplementarni pristup, koji smanjuje korištenje analgetika, kao i potrebu za invazivnim procedurama, ili vodi poboljšanju efikasnosti pojedinih invazivnih metoda [9]. Ovi lijekovi neposredno djeluju na ureter, odnosno na

njegovu kontraktilnu aktivnost. Interventni postupci aktivnog uklanjanja kamena nose svoje rizike, koji u krajnjoj liniji zahtijevaju i duži oporavak. Tamsulosin pokazao je sveukupnu superiornost u odnosu na nifedipin za ureteralne kamence u distalnoj trećini uretera[64]. Napominjem da postoje studije koje prikazuju ograničenu ili nikakvu koristi od alfa-blokera, osim neke prednosti za distalni ureteral kamen > 5 mm [9].

Zaključak je da MET izgleda efikasan u liječenju pacijenata s ureteralnim kamencima koji su podložni konzervativnom liječenju, a najveći benefit imaju pacijenti sa distalnim ureteralnim kamenjem manjim od 5 mm. MET je indiciran samo kod informisanih bolesnika, ako nije indicirano aktivno uklanjanje kamena. Liječenje treba prekinuti ako se pojave komplikacije (infekcija, refraktorna bol, pogoršanje funkcije bubrega). Kada se koriste  $\alpha$ -blokatori za MET, moguće nuspojave uključuju retrogradnu ejakulaciju i hipotenziju. Pacijenti koji su liječeni  $\alpha$ -blokatorima, inhibitorima kalcijumovih kanala (nifedipin) i inhibitorima fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5) (tadalafil) imaju češće spontanu eliminaciju konkrementa sa manje bola od onih koji ne primaju takvu terapiju. Na temelju studija s ograničenim brojem pacijenata, ne može se dati preporuka za administriranje PDE-5 inhibitora ili kortikosteroida u kombinaciji s  $\alpha$ -blokatorima u MET [65,9]. Veoma je bitno regulisati normalnu peristaltiku crijeva, jer je ona povezana sa peristaltikom uretera. Potrebna je i povećana diureza kod pacijenata bez bolova, sa prijedlogom unosa 2-3 L/24h [32].

### **1.9.1.3 Litolitička terapija**

Opštu terapiju predstavlja povećanje diureze u cilju smanjenja stepena zasićenosti urina i skraćenja vremena zadržavanja malih kristala. Preporučuje se uzimanje po 2,5 dl vode svaka dva sata, uzimanje tečnosti prije odlaska u krevet i nakon svakog mokrenja. Posebna terapija zavisi od utvrđenog metaboličnog poremećaja. Lijek izbora kod hiperparatiroidizma je isključivo operativni-paratireidektomija, nakon čega su pacijenti u 90% slučajeva bez recidiva kalkuloze. U medikamatoznu terapiju spadaju: tijazidni diuretici, koji djeluju na nivou distalnih tubula, imajući natriuretski efekat i smanjuju ekskreciju kalcijuma, potom nesteroidni antireumatici, odnosno prostaglandin sinteza inhibitori, magnezijum oksid, alupurinol [32,66]. Za liječenje hiperoksalurije preporučuje se vitamin B6, kao esencijalni kofaktor za sve tjelesne aminotransferaze, alkalni citrati ili magnezijum kao njegova alternativa, tijazidni diuretici, te DEAE – dietilamino etanol celuloza, koja se veže za interstinalne oksalate smanjujući njihovu apsorpciju.

Citri i magnezijum su dva najbitnija inhibitora kristalizacije kalcijumskog kamenja. Niska ekskrecija citrata udružena je s visokim rizikom stvaranja kalkuloze. Njena smanjena ekskrecija je dokazana kod više od 50% pacijenata sa kalcijum-oksalatnim kamenom. Nizak pH urina vjerovatno je povezan sa povećanom incidencijom ovih kalkuloza. Stoga se preporučuje mineralna voda bogata hidrogen karbonatom  $\text{HCO}_3^-$ , a siromašna u kalcijumu, te citrusni sokovi razrijeđeni vodom, ograničenje unosa kafe, crnog i zelenog čaja i mlijeka. Takođe, predlaže se izbjegavanje konzumiranja zaslađenih sokova i alkohola koji dovodi do pada pH urina [32,67,68].

#### **1.9.1.3.1 Preporučena terapija za kalcijumfosfatnu kalkulozu**

Kod ekskrecije kalcijuma veće od 8, prema nekim autorima, 5 mmol/24h preporučuje se davati *Thiazide*. Ukoliko je urinarni pH konstantno veći od 6,2 preporučena terapija je *L-Methionine* i *Ammonium chloride*, a kada je ekskrecija fosfata veća od 35 mmol/24h terapija je *Aluminium hydroxide* koji stvara amonijum-fosfatni nesolubilni kompleks [32,69].

#### **1.9.1.3.2 Preporučena terapija za liječenje kamenaca mokraćne kiseline**

Liječenje ove vrste kalkuloze je najlakše. U cilju sprečavanja recidiva ili pokušaja samog rastvaranja, odnosno litolize nastalog kamenja, koriste se tri principa:

1. Smanjenje izlučivanja mokraćne kiseline

Hiperurikemija endogenog porijekla nastaje uz oboljenja koja prate destrukciju ćelija i njihovog nuklearnog materijala (mijeloproliferativna oboljenja, hemoterapija, zračenje solidnih tumora). Lijek koji se koristi kod ove vrste hiperurikemije je Alopurinol koji je blokator ksantin oksidaze. Egzogena hiperurikemija vezana je obično uz vrstu prehrane i najlakše se koriguje balansiranjem ishrane [70,71].

2. Neutralizacija urina

Neutralizacija urina podrazumijeva smanjenje kiselosti urina i dovođenje do neutralne vrijednosti pH 7,0. Dalje alkalizovanje urina se ne predlaže, jer može dovesti do taloženja fosfatnog kamenja. Kod lakih hiperurikemija preporučuje se konzumiranje narandži, limuna ili grejpfruta, te mineralnih voda bogatih bikarbonatima ili se uključuju medikamenti (Alkaline citrat ili Sodium bicarbonate) i kod redukovane bubrežne funkcije Calcium citrate.

### 3. Povećanje diureze

U cilju povećanja diureze preporučeni unos tečnosti iznosi 2-3 l dnevno [32].

#### **1.9.1.3.3 Preporučena terapija za liječenje struvitnih kamenaca**

U medikamentoznu terapiju ove vrste kalkuloze spadaju:

1. Ureaza inhibitori – acetohisroksaminska kiselina (*Lithostat R*) inhibira ureazu
2. Hidroksiurea
3. Rastvaranje kamena irigacijom pijelona *Renacidinom*, a koja se provodi kod pacijenata gdje postoji kontraindikacija za radikalnije metode. Postupak traje do dva mjeseca ubrizgavanjem preparata kroz ureteralni kateter ili nefrostomu. Navodi se uspješnost i do 80%.

U medicinski tretman treba uključiti i sljedeće:

1. U opšte terapijske mjere spada povećani unos tečnosti, a preporučuju se i posebne terapijske mjere:
  - dugotrajna antibiotska terapija
  - acidifikacija urina – *L-Methionine, Amonium chloride*, te kod povišene ekskrecije fosfata (veće od 35 mmlo/24 h) – *Aluminum hydroxid* [72,73].

#### **1.9.1.3.4 Preporučena terapija za liječenje ksantinskih kamenaca**

Terapija u vidu hemolitolize ksantinskih kamenaca gotovo da i ne postoji. Ovo je konkrement koji brzo raste, te se u momentu otkrivanja najčešće zahtijeva invazivno liječenje. U sklopu opštih mjera, preporučuje se povećanje diureze.

#### **1.9.1.3.5 Preporučena terapija za liječenje 2,8 dihidroxyadeninskih kamenaca (2,8 DHA)**

U terapiji se koristi *Alopurinol* koji inhibira ksantinoksidazu, čime posljedično nivo 2,8 DHA drastično pada.

#### **1.9.1.3.6 Preporučena terapija za liječenje amonijhidrogenuratnog kamenca**

Hemolitoliza kamena ovog hemijskog sastava nije moguća. U svakom slučaju, zavisno od veličine kamena može uslijediti spontana emisija ili je preporučena primjena neke od metoda aktivnog uklanjanja kamena [32,51].

## **1.9.2 Metode aktivnog uklanjanja kamena u ureteru**

Indikacije za aktivno uklanjanje ureteralnih kamenaca je: perzistentna bol i pored adekvatne analgettske terapije, perzistentna opstrukcija, renalana insuficijencija (HBI, bilateralna obstrukcija, solitaran bubreg).

Ako se medikamentoznom terapijom ne može kupirati bol renalne kolike pristupa se drenaži (dekompresiji):

1. plasiranjem ureteralnog JJ stenta,
2. perkutanom nefrostomijom i/ili,
3. aktivnom uklanjanju ureteralnog kamena.

Pod aktivnim uklanjanjem ureteralnog kamena podrazumijevamo:

1. Ekstrakorporalnu litotripsijsku,
2. Endokorporalnu litotripsijsku,
3. Otvorenu ili laparaskopsku ureterolitotomiju [9]

### **1.9.2.1 Ekstrakorporalna litotripsijska (*ESWL – extracorporeal shock wave lithotripsy*)**

To je neinvazivna metoda za tretman kamenca urinarnih puteva i njenim otkrićem došlo je do kompletne promjene u terapijskoj strategiji urolitijaze. Litotripsijska ekstrakorporalnim udarnim talasima (*ESWL–EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE LITHOTRIPSY*) je metoda neoperativne dezintegracije i destrukcije kalkulusa urinarnog traktadejstvom na kalkulus vantjelesno proizvedenih i kroz tkiva organizma transmitovanih i fokusiranih udarnih talasa [69].

Koncept korištenja udarnih talasa za fragmentiranje kamena notiran je 1950. godine u Rusiji. To se desilo tokom istrage na supersoničnom avionu kada je *Dornie*, njemačka aviomarka, otkrila da udarni talasi koji dolaze od prolazećih krhotina u atmosferi mogu razlomiti nešto čvrsto, tj. nametnuo se zaključak da u tijelu koje se sudari sa drugim tijelom, čija je brzina kretanja veća od brzine zvuka, nastaju udarni ili vibracioni talasi.

Prvi eksperimentalni radovi na polju dezintegracije konkrementa sa ekstrakorporalno proizvedenim udarnim talasima (*shock waves*) urađeni su u Minhenu 1972. godine. Poslije ispitivanja *in vitro*, te eksperimenata na životinjskom modelu, dokazano je da udarni talasi

mogu dezintegrisati konkrente na sitne djeliće podobne za spontanu eliminaciju, a da pri tome udarni talasi ne stvaraju smetnje u stvaranju limfocita, ne izazivajući ireverzibilna oštećenja na parenhimatoznim organima i mišićima, ne dovodeći do frakturna kostiju, ne dovodeći do promjene na kanalnom sistemu urinarnog trakta, koje bi izazvalo otežano izlučivanje dezintegriranih kamenaca, kao i ne dovodeći do promjena na praznim crijevima u smislu nastanka petehija. Ova istraživanja su kao usputni nalaz pokazala i postojanje citotoksičnosti udarnih talasa na ćelije karcinoma, što može u budućnosti usmjeriti rad ovih talasa i na druge medicinske dimenzije [20].

Februara 1980. godine, zahvaljujući radovima ljekara Urološkog odjeljenja Univerziteta u Minhenu, uvedena je u kliničku praksu metoda *ESWL* (*Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy*). Tokom 1984. i 1985. godine brojne zemlje u Evropi, Americi i Aziji počele su da koriste aparate za ESWL, te se i na našoj Klinici za urologiju KCUS, ovaj aparat počinje koristiti u oktobru 1988. godine. Prvih deset godina ESWL se izvodio na aparatu *Dornier MPL 9000* koji je imao samo ultrazvučno navođenje i nemogućnost razbijanja kamenaca u ureteru, a od 1998. godine se koristi aparat *Simens Model „Lithostar Multiline“*, na kome je moguće izvoditi i dezintegriranje kamenaca u ureteru, zahvaljujući mogućnosti pozicioniranja izvora udarnih talasa u položaju supinacije i pronacije, a u skorije vrijeme radimo na aparatu *Dornier Delta II*, koji ima kombinovano ultrasonografsko i fluoroskopsko prikazivanje. Ova metoda je drastično promijenila način liječenja kalkuloze u bubrežima i gornjim mokraćnim putevima i bez pretjerivanja se može reći da predstavlja revolucionarni događaj u liječenju ove vrste oboljenja. Ova metoda je jednostavna, sigurna i efikasna [51].

Po određivanju mesta gdje je kamenac smješten, sa hiljadama udarnih valova litotriptorom se razbija isti, sa naglaskom na prostorno žarišno područje, što dovodi do njegovog raspadanja u komadiće. Korištenjem udara ESWL, koji i kamence fragmentiraju u „zrnca“ veličine 1-2 mm, ista se zatim spontano eliminišu urinom. Relaksiranje glatke muskulature uretera može se prije intervencije postići α-adrenergičnim blokatorima ili antagonistima kalcijuma [74]. Najčešća komplikacija ESWL tretmana je bol poput boli kolike, a kontraindikacije za primjenu iste su:

1. Trudnoća, radi eventualnog uticaja na fetus
2. Krvarenja. Nadoknada krvnim derivatima treba da bude najmanje 24 sata prije tretmana i 48 sati nakon tretmana

3. Nekontrolisana urinarna infekcija
4. Teške skeletne anomalije i teška gojaznost koji onemogućavaju adekvatno pozicioniranje konkremenata
5. Arterijska aneurizma u blizini konkrementa
6. Anatomska opstrukcija distalno od kamena [9].

U posljednje vrijeme izvještava se i o mogućim neželjenim hroničnim efektima liječenja ovom metodom: češćem razvoju dijabetesa i arterijske hipertenzije kod osoba liječenih ESWL-om u poređenju s kontrolnim grupama, što ipak traži dodatnu potvrdu narednim istraživanjima [15]. U svakom slučaju indikacije i uspješnost za primjenu *ESWL* su predodređene sa nekoliko faktora, uključujući prvenstveno veličinu kamena. Taraneh (Tarawneh) i saradnici su dokazali statistički značajnu pozitivnu korelaciju između veličine kamena i broja apliciranih tretmana sa *ESWL*. U skladu sa rezultatima Tarawneh-a i druge studije su potvrdile da je veličina kamena direktno u korelaciji sa stopom ponovljenog *ESWL* tretmana [75]. Li (Lee) i saradnici su kod krupnih inklaviranih kamenaca lumbalnog dijela uretera kod svih (100%) bolesnika nakon *ESWL* morali izvoditi dodatne procedure [76].

Pored veličine kamena uočeno je da je pretilost, takođe, identifikovana kao ograničavajući faktor za uspješnost *ESWL* tretmana [74]. Lokalizacija kamena jedan je od najvažnijih parametara koji određuje uspješnost *ESWL* tretmana. Kamenci u urinarnom sistemu prema lokalizaciji klasifikujuse kao kamenci uretera (proksimalni, srednji, distalni) i bubrežni kamenci (smješteni u pelvis renalisu ili kaliksima) [69]. Eglimez (Egilmez) i saradnicipokazali su da za uklanjanje kamenaca promjera ispod i iznad 20 mm, a koji su lokalizovani u bubregu, uspješnost *ESWL* tretmana za manje kamence je iznosila 66-99%, a 45–60 % za veće kamence [77]. Taraneh i saradnici pokazali su da lokalizacija kamena itekako utiče na uspješnost *ESWL*, te da uspjeh fragmentiranja i eliminiranja kamena smještenog u kaliksima je niža u odnosu na druge lokacije [75].

Sastav kamena je takođe nezavisna varijabla koja može biti od velike koristi za predviđanje uspješnosti *ESWL*. Sastav kamena određuje njegovu gustinu, tvrdoću, a ujedno time i njegovu senzitivnost za *ESWL* tretman. Na primjer, kamence izrađene od kalcijum–oksalat dihidrata ili porijekлом od magnezijuma je lakše razbijati u odnosu na ksantinski i cistinske kamence. Kamenci koji potiču od mokraćne kiseline su teški za razbijanje, ali uz korištenje više energije moguće ih je razbiti u male komadiće [60,78,79].

U generatorima električne struje između dvije elektrode koje se nalaze u vodenoj sredini impulsi velike voltaže obrazuju električni luk. Tada nastaje eksplozivno isparavanje vode i nastaju udarni talasi (*shock wave*). Oni se odbijaju od zidova elipsoidnog reflektora i usmjeravaju se na fokus.

Ovi udarni talasi visoke energije se, dakle, generišu u vantjelesnom izvoru i potom pod kontrolom rentgena ili ultrazvuka usmjeravaju na kamen. Udarni talasi prolaze kroz većinu ljudskih tkiva bogatih vodom i gube minimalnu količinu energije. Ponašaju se destruktivno kada najdu na materiju sa različitim akustičnim svojstvima, kao što je kamen. Dezintegracija kamena dešava se kada tenziona sila prevaziđe kohezionu snagu kamena. Udarni talasi mogu biti elektrohidraulički, elektromagnetni ili piezoelektrični, a svi oni po prelasku iz sredine manje gustine (meka tkiva) u sredinu veće gustine (konkrement) oslobađaju veliku količinu energije koja dezintegriše konkrement u sitne dijelove koji se potom spontano izmokravaju.

U poređenju sa aparatima koji koriste tačkasti izvor energije, piezoelektrični i elektromagnetski litotriptori su manje efikasni. [49]. Imajući u vidu da više faktora određuje kako indikaciju tako i uspješnost ESWL tretmana, važno je ispitati i predvidjeti sve prediktorne faktore koji mogu uticati na učinkovitost ovog tretmana. U situacijama infektivnih kamenaca ili bakteriurije, neophodna je administracija antibiotika prije ESWL tretmana.

Po određivanju mesta gdje je kamenac smješten, sa hiljadama udarnih valova litotriptorom se razbija isti, sa naglaskom na prostorno žarišno područje, što dovodi do njegovog raspadanja u komadiće. Vremenski interval trajanja tretmana je najčešće od 30 do 40 min. Korištenjem udara ESWL, koji i kamence fragmentiraju u „zrnca“ veličine 1–2 mm, ista se zatim spontano eliminišu urinom. Relaksiranje glatke muskulature uretera može se prije zahvata postići α-adrenergičnim blokatorima ili antagonistima kalcijuma. Komplikacija ovog zahvata je bol poput boli kolike, te se može suprimirati preoperativno datom analgetskom terapijom [13].

### **1.9.2.2 Intrakorporalna (endokorporalna)litotripsijs**

Ureteroskopija je još uvijek relativno novi urološki postupak. Prvi je put prikazana 1912. godine, ali nije se rutinski izvodila do kasnih 1970-ih godina. Ureterorenoskopija (URS) je endoskopska metoda koja se primjenjuje u dijagnostici i liječenju bolesti uretera i dostupnih dijelova bubrežnog kanalnog sistema. Prije svega, koristi se u liječenju ureteralne litijaze. Prvi endoskopski pregled uretera uradio je Junga (Younga) 1912. godine, potom Maršal (Marshalla) 1964. godine i Lajona (Lyona) 1978. godine. Nakon što su rigidni ureterorenoskop konstruisali Perez Kastro Elenta (Perez Castro Ellendta) i Martinez Pineora (Martinez Pineiroa) 1980. godine, minimalno invazivno liječenje ureterolitijaze ovom metodom postalo je moguće. Razvoj endourologije rezultirao je konstrukciju i kliničku primjenu sve kvalitetnijih rigidnih, semirigidnih i fleksibilnih ureteroskopa, te novih uređaja za litotripsiju i pomoćnih instrumenata (akcesorija). Operateri stiču iskustvo rada sa istim, sa napomenom da je kriva učenja najviša za rad fleksibilnim ureterorenoskopom, a sve to je rezultiralo da je ureterolitotomija postala rijetkost [80].

Postoje dvije vrste ureterorenoskopa: semirigidni i fleksibilni ureterorenoskopi.

#### **a. Semirigidni ureterorenoskopi**

Semirigidni ureterorenoskopi, zahvaljujući dovoljno elastičnoj matalnoj „košuljici“, mogu savladati određene anatomske krivine, a da ne dođe do oštećenja fiberoptičkih vlakana, čime se omogućava da vizualizacija bude odgovarajuća. Semirigidni ureterorenoskopi su zadovoljavajući za vizualizaciju distalnog uretera, dok je za vizualizaciju proksimalnog uretera znatno teža i zahtijeva veće iskustvo hirurga. Postoje ureterorenoskopi različitih veličina, dijametra i dužine. Konstruisati su tako da je vrh dijametra manji, a pri bazi instrumenta najveći. Savremeni semirigidni ureterorenoskopi imaju dva radna kanala koji omogućavaju istovremenu irigaciju radnog polja, te plasiranje sonde za litotripsiju i ili instrumenta za „hvatanje“ – *stoner basketi*/ili JJ ureteralne sonde[57].

#### **b. Fleksibilni ureterorenoskopi**

Fleksibilni ureterorenoskopi omogućavaju najbolju vizualizaciju proksimalnog dijela uretera i šupljina bubrega zahvaljujući konstrukciji optičkog sistema i sistema radnih kanala instrumenata. Njihova savitljivost je moguća do 270 stepeni, što nam omogućava vizualizaciju svih bubrežnih šupljina, pa i donje čašice. I kod njih, kao i kod semirigidnih ureterorenoskopa dijametar ureterorenoskopa povećava se od vrha instrumenta prema bazi.

Vijek trajanja fleksibilnog ureterorenoskopa u odnosu na semirigidni znatno je kraći zbog složenosti samog aparata. Mogućnosti povrede tkiva prilikom rada sa fleksibilnim ureterorenoskopom su značajno manje u odnosu na rad sa semirigidnim [1].

Na osnovu izvora energije i načina njihovog prenošenja, postoje četiri vrste litotriptora za intrakorporalnu litotripsijsku:

1. Ultrazvučni litotriptori
2. Elektrohidraulični litotriptori
3. Pneumatski (balistički) litotriptori
4. Laserski litotriptori (Holmium: yttrium-aluminium-garnet-laser–ho.YAG)

*Ultrazvučna litotripsijska* je prvi put primijenjena 1953 godine, a kod iste se stvorena vibraciona energija prenosi na vrh sonde litotriptora. Sonda je u neposrednom dodiru sa kalkulusom i prislanjanjem sonde dolazi do njegove dezintergracije. Ovo je siguran metod endokorporalne dezintegracije kalkulusa, s obzirom na to da postoji mali stepen mogućeg oštećenja tkiva. Ultrazvučna endokorporalna litotripsijska koristi se isključivo kod rigidnih ureterorenoskopa [81,82].

*Elektrohidraulična litotripsijska* prvi put primijenjena je dvije godine nakon uvođenja kliničke aplikacije ultrazvučne litotripsijske. Generator energije proizvodi električnu varnicu koja dovodi do formiranja kavitacijskog mjeđura, koji predstavlja dovoljan izvor energije za litotripsijsku. Kod ove metode sonda se postavlja neposredno ispred kalkulusa, a ne na njega. Ovdje postoji lateralno rasipanje energije u radnom polju, te mogućnost oštećenja tkiva. Koristi se kod semirigidnih i fleksibilnih ureterorenoskopa [83].

*Pneumatska litotripsijska* je najčešće primjenjivana metoda endoskopske litotripsijske i smatra se najbezbjednijom za bolesnika. Iz pneumatskog kompresora energija se prenosi do sonde koja u dodiru sa kalkulusom vrši njegovu dezintegraciju. Ovdje su oštećenja minimalna, pošto nema ni termalnog niti kavitacijskog efekta. Obično se koristi sa semirigidnim, ali se može koristiti i sa fleksibilnim ureterorenoskopom [80, 57].

*Laserska litotripsijska* (Holmium:yttrium-aluminium-garnet laser-Ho:YAG) prvi put promovisana je 1992. godine i danas je najsavremeniji vid endokorporalne litotripsijske, jer se smatra najefikasnijom metodom litotripsijske. Ovom metodom uspostavlja se direktna

apsorpcija laserske energije od strane konkrementa, a to rezultuje dezintegracijom konkrementa bez „prštanja“ detritusa u okolinu, s obzirom na to da vrši dezintegraciju kamena u najsitnije partikule. U početku primjene ove vrste energije, laser se koristio za dezintegraciju konkrementa samo u bubregu, ali danas potiskuje druge izvore energije i može se koristiti u bilo kojem segmentu urinarnog trakta. Ovaj pulsni laser ima spektrum talasnih dužina od  $2140 \mu\text{m}$ . Energetski impulsi koji nastaju u opsegu snage od  $0,2 \text{ J}$  do  $2 \text{ J}$  u roku od  $350 \mu\text{s}$  se apsorbuju od strane vode. Termalni efekat se nalazi do dubine od  $0,5 \text{ mm}$ . Laserski zraci, ukoliko nisu strogo usmjereni na konkrement, mogu dovesti do značajnog oštećenja tkiva, tako da ove vrste operativnih zahvata mogu vršiti samo iskusni hirurzi endoskopisti. Ova metoda je efikasna kod svih vrsta i veličine konkremenata [57,84].

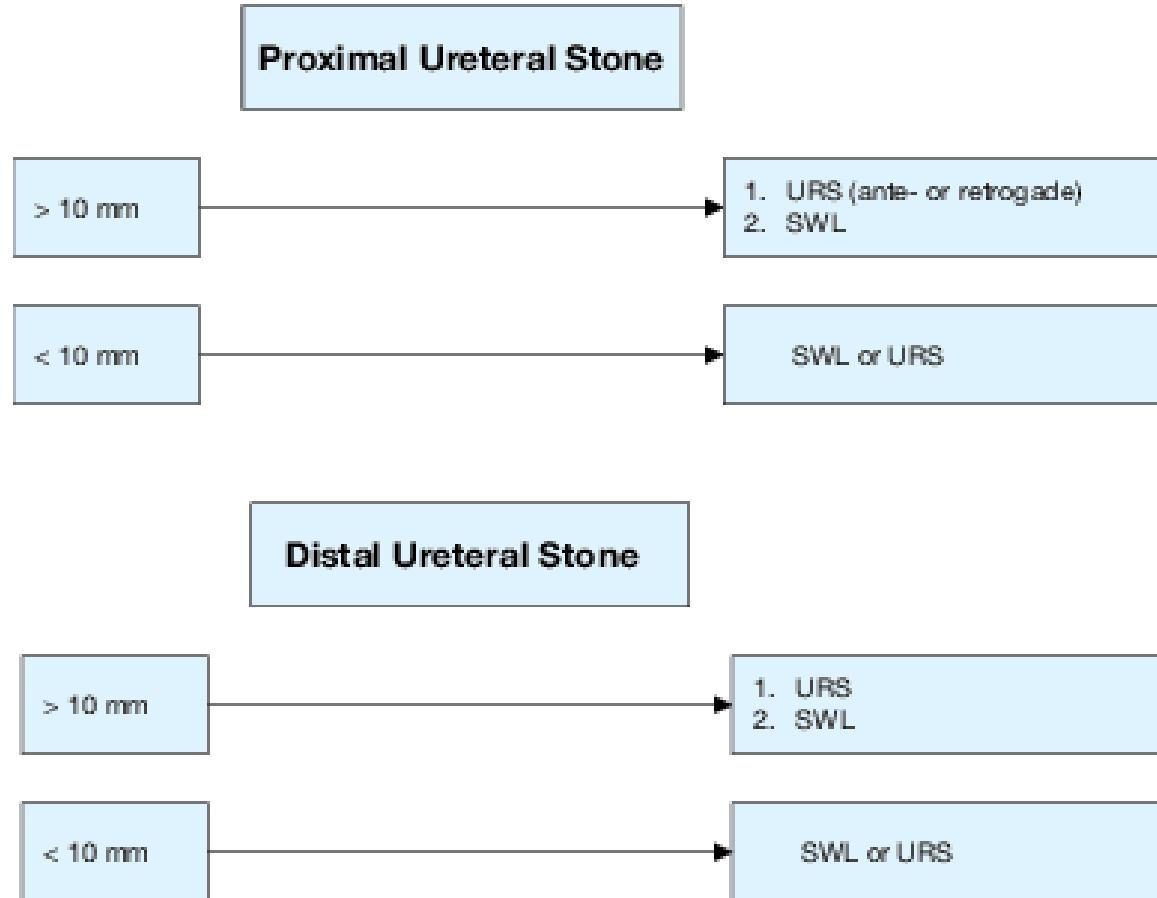
Ureterorenoskopija sa endokorporalnom dezintegracijom kamena zahtjeva primjenu anestezije, te je s tim u vezi pacijentu neophodno uraditi i dodatne dijagnostičke pripreme za anesteziju, uz prevenciju venskog tromoembolizma. U sklopu izvođenja URS preporučuje se postavljanje radnog ili sigurnosnog vodiča (fleksibilni URS), mada ga pojedini endoskopisti ne koriste. Ponekad je potrebno koristiti balonske ili plastične dilatatore, ali i rigidni URS može biti od pomoći za optičku dilataciju nakon čega slijedi fleksibilni URS, ako je potrebno. Tečnost za irigaciju mora biti izotonična i temperature tijela. Ovim se izbjegava hiponatrijemija i hipotermija.

Najefikasniji sistem litotripsije je holmijum:yttrium-aluminium-garnet laser (Ho: YAG) laser, koji je trenutno optimalan standard za URS jer je efikasan za litotripsiju svih hemijskih sastava kamena. Pneumatski i UZ sistemi mogu se koristiti sa visokom efikasnošću dezintegracije kod rigidnog URS. Da bi se spriječila migracija kamena u bubreg pri litotripsiji ureteralnih kamenaca mogu se koristiti i posebna akcesorija. Cilj URS-a je potpuno uklanjanje kamena. Sitniji konkrementi se mogu izvući endoskopskim kliještima ili korpama.

Nakon urađene litotripsije obično plasiramo DJ stent koji je uklanja 1-2 sedmice nakon URS-a, mada je preporuka Evropske Asocijacije Urologa (EAU) da se ne čini insercija JJ stenta kod nekomplikovanih kazusa. Nakon urađene ureterorenoskopske litotripsije preporučujemo uključiti MET-a radi lakše i brže migracije rezidualnih konkremenata.

Ukupna stopa komplikacija nakon URS-a je 9–25% [1]. Većina komplikacija je mala i ne zahtijevaju intervenciju. Avulzija i striktura uretera su rijetki (<1%). Prethodne perforacije su

najvažniji faktor rizika za komplikacije. Ureteroskopija se može izvesti kod pacijenata i sa poremećajima krvarenja, sa umjerenim porastom komplikacija [1].



Slika 4. Algoritam tretmana kamenaca u ureteru po preporukama Vodiča EAU 2019  
Izvor: European Association of Urology. Guidelines 2019 edition. Dostupno  
na: <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/#3>

Otvorenoj ili laparaskopskoj ureterolitotomiji pristupa se u slučaju nemogućnosti rješavanja ureterolitijaze metodama SWL ili URS litotripsije.

## **2. HIPOTEZE**

Radna hipoteza: Postoji značajna razlika u oštećenju bubrežne funkcije prilikom primjene endokorporalne i ekstrakorporalne litotripsijske tretmanu kamenaca  $<10$  mm u gornjoj polovini proksimalne trećine uretera.

Nulta hipoteza: Ne postoji značajna razlika u oštećenju bubrežne funkcije prilikom primjene endokorporalne i ekstrakorporalne litotripsijske tretmanu kamenaca  $< 10$  mm u gornjoj polovini proksimalne trećine uretera.

### **3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Cilj istraživanja je utvrditi da li endokorporalna i ekstrakorporalna litotripsija kamenaca veličine  $<10$  mm u gornjoj polovini proksimalne trećine uretera dovode do nastanka akutnog i/ili hroničnog oštećenja funkcije bubrega ispitujući sljedeće parametre:

- utvrditi da li nastaje akutno oštećenje bubrežne funkcije koristeći određivanje interleukina 6
- utvrditi da li nastaje hronično oštećenje bubrežne funkcije putem određivanja stepena glomerularne filtracije bubrega koristeći cistatin C
- utvrditi da li nastaje hronično oštećenje bubrežne funkcije putem dinamske scintigrafije bubrega
- utvrditi da li nastaju morfološke promjene bubrega putem ultrazvučne dijagnostike i/ili kompjuterizovane tomografske (CT) dijagnostike.

## **4. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA**

### **4.1 Tip studije**

Studija je bila prospективна когортна студија у трајанju од 12 мјесеци. Когорту наšих испитаника чинило је 120 пацијената оба пола са доказаном литејазом горње половине проксималне трећине уретера  $<10$  mm, код којих су примјенјене методе екстра или ендокорпоралне литотрипсije уретеролита унутар 4 недеље од nastanka уретералне колике, односно nastanka уроопструкције. Приje извођења студије, сvi испитаници су били информисани о циљевима и методологији истраживања, те се траžila писмена сагласност за учешће у студији.

### **4.2 Ispitanici**

У студију су били уključeni pacijenti (120) са верификованим уретеролитејазом  $<10$  mm у горњој половини проксималне трећине уретера, а који су лiječeni на Клиници за урологију KCU Sarajevo. Дijagnostička evaluација пацијената је учинјена у другим организационим јединицама KCU Sarajevo: OJ Klinička имунологија KCUS, Клиника за хемију и биохемију KCUS, Клиника за радиологију KCUS и Клиника за нукlearну medicinu KCUS.

Методом slučajnog uzorka за примјену метода активног уklanjanja камена ESWL или URS са контакtnom dezintegracijom учинјено је формирање радних група A и B.

1. Група А: 60 пацијената код којих је уретеролитејаза проксималне трећине уретера  $<10$  mm лijeчена екстракорпоралном литотрипсijом (ESWL tretman).
2. Група B: 60 пацијената код којих је уретеролитејаза проксималне трећине уретера  $<10$  mm лijeчена уретерореноскопском литотрипсijом (URS).

Критеријуми за уključivanje пацијената у студију су били:

- Pacijenti који су дали сагласност за приступање студији,
- Pacijenti којима је радиолошким методама дјагностикована уретеролитејаза у проксималном дијелу уретера вел. до 10 mm,
- Pacijenti у старосној доби од 30–50 година,
- Pacijenti оба пола,
- Pacijenti без интернистичких и уролошких конtrainдикација за ESWL или URS tretman,
- Pacijenti којима је indicirana примјена методе активног уklanjanja камена

Критеријуми за isključivanje пацијената из студије су били:

- Pacijenti sa stanjima i internističkim komorbiditetima koja su kontraindikacija za ESWL tretman: trudnoća, poremećaj koagulacije, nekontrolisana infekcija urinarnog trakta, ozbiljne malformacije skeleta i ozbiljna gojaznost koja onemogućava pozicioniranje kamena i/ili postavljanje pacijenta na litotriptor, arterijska aneurizma u blizini tretiranog kamena.
- Urološke kontraindikacije za ESWL tretman: anatomske abnormalnosti uretera koje onemogućavaju spontanu eliminaciju fragmenata, kao što su stenoze uretera, odnosno neprohodnost uretera distalno od ureterolita, poremećaj peristaltike uretera, jaka dilatacija pijelokalicealnog sistema sa izrazitom dilatacijom kaliksa, posebno čašica donjeg pola, afunkcionalan bubreg.
- Anatomske anomalije bubrega koje nisu pogodne za ESWL tretman - ektopija, potkovičasti bubreg, duplikacija uretera.
- Kontraindikacije za primjenu opšte anestezije za URS litotripsiju.

### **4.3 Instrumenti istraživanja (metode)**

#### **4.3.1 Laboratorijske pretrage**

##### **4.3.1.1 Rutinske laboratorijske analize**

Rutinske laboratorijske analize su urađene primjenom standarnih metoda na Klinici za hemiju i biohemiju KCUS, a obuhvatile su određivanje broja eritrocita, trombocita, leukocita, hemoglobina, sedimentacije, hematokrita, fibrinogena, CRP, lipidograma, urina sa određivanjem nivoa proteinurije, sedimenta urina, urinokulture x3, urea, kreatina, klirensa kreatinina, acidum uricum, jonograma, INR, APTT.

##### **4.3.1.2 Interleukin 6 (IL6)**

Uzorci krvi za analizu IL-6 kod svih ispitanika dobijeni su venepunkcijom krvi iz kubitalne vene u epruvetu sa separatorskim gelom. Za odvajanje seruma, uzorci krvi su centrifugirani 5 min na 4000 rpm (engl.*rotation per minute*). Odvojeni serum je alikvotiran (2 alikvote po 500 µL), te uskladišten na -20 °C do upotrebe.

*Postupak pri određivanju koncentracije IL-6*

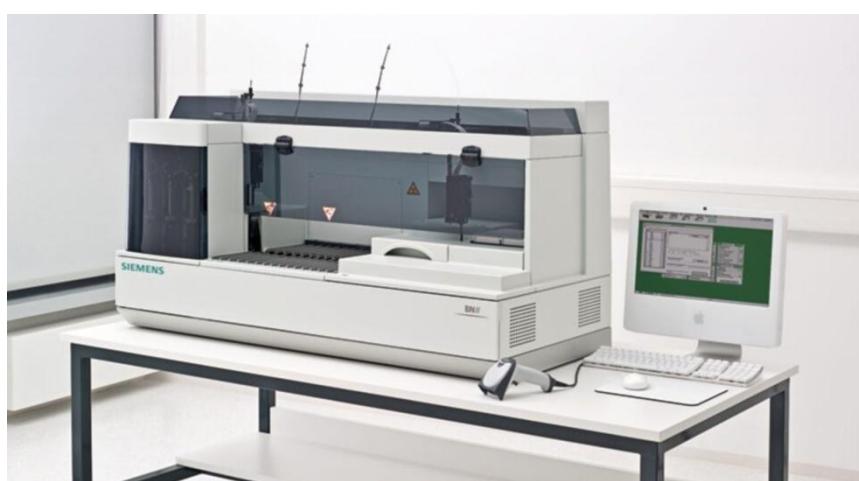
Za određivanje koncentracije IL-6 u serumu pacijenata korišten je hemiluminiscentni imunoesej (*Siemens Immulite 1000*). Rezultati su prikazani u pg/mL, a antitijela su visoko specifična na IL-6.

IL-6 u serumu ispitanika određen je CLIA metodom (engl.*chemiluminescence immunoassay*) na automatskom analizatoru Immulite®1000 sistem (*IMMULITE 1000 System, Siemens Medical*) upotrebom komercijalnog kompleta Immulite 1000 IL-6 (*Diagnostic Products Corporation*) koji uključuje IL-6 test jedinice, IL-6 supstrat i IL-6 reagens, te IL-6 kalibratore. Analitička metoda zasniva se na imuno-hemiluminiscenciji koja koristi selektivno vezanje antitijela koja inkorporiraju markere da bi izazvala mjerljivi signal. Immulite sistem koristi antitijelima obložene plastične kuglice kao čvrstu fazu, alkalnu fosfatazu kao reagens i supstrat kao hemiluminiscentni enzim. Svaka kuglica smještena je u vlastitu testnu jedinicu koja služi kao reaktor za imunološku reakciju, inkubaciju i pranje, te proces i razvoj signala. Nakon inkubacije od 60 min na 37°C, slijedi detekcija signala, tj. merenje intenziteta emitovane svjetlosti. Koncentracija IL-6 u pg/mL određuje se na temelju standardne krive koja je nastala merenjem antiga pozname koncentracije. Raspon referentnih vrijednosti za IL-6 je od 1,7–1000 pg/mL.

Određivanje IL-6 je učinjeno u OJ Klinička imunologija KCUS.

#### 4.3.1.3 Cistatin C

Uzorci krvi za analizu Cistatina C kod svih ispitanika dobijeni su venepunkcijom krvi iz kubitalne vene u epruvetu sa separatorskim gelom. Za odvajanje seruma, uzorci krvi su centrifugirani 5 min na 4000 rpm (engl.*rotation per minute*). Odvojeni serum je alikvotiran (2 alikvote po 500 µL), te skladišten na -20 °C do upotrebe.



Slika 5. Nefelometar: Siemens BN™ II System

Izvor:

[https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.siemens-healthineers.com%2Fen-be%2Fplasma-protein%2Fsystems%2Fbn-ii-system&psig=AOvVaw3VtYTcUW\\_0q45N2P9X\\_1Xk&ust=1595595915692000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCLC5-pW44-oCFQAAAAAdAAAAABAD](https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.siemens-healthineers.com%2Fen-be%2Fplasma-protein%2Fsystems%2Fbn-ii-system&psig=AOvVaw3VtYTcUW_0q45N2P9X_1Xk&ust=1595595915692000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCLC5-pW44-oCFQAAAAAdAAAAABAD)



Slika 6. Reagensi za određivanje nivoa cystatina C u krvi

Izvor:

[https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.siemens-healthineers.com%2Fen-us%2Fplasma-protein%2Fassays&psig=AOvVaw0DOPlXu4CfWJgj8tLT\\_uL&ust=1597395463090000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCIj57\\_vnI-sCFQAAAAAdAAAAABAD](https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.siemens-healthineers.com%2Fen-us%2Fplasma-protein%2Fassays&psig=AOvVaw0DOPlXu4CfWJgj8tLT_uL&ust=1597395463090000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCIj57_vnI-sCFQAAAAAdAAAAABAD)

Cistatin C je protein niske molekularne mase (13 kDa), određen nefelometrom *Siemens BN™ II System*, na način da je rastvor polistirenskih čestica prekrivena antitijelima specifičnim za ljudski cistatin C inkubirana sa razrijeđenim uzorkom, nakon čega je došlo do reakcije između vezanog antitijela i cistatina C u uzorku, što je rezultiralo agregacijom čestica (kompleksom Ag-At) i određenim stepenom zamućenja uzorka, te povećanom apsorpcijom svjetlosti. Stepen zamućenosti direktno je proporcionalan koncentraciji antiga. Koncentracija cistatina C u uzorku određena je na osnovu kalibracione krive formirane korištenjem referentnih standarda. Preciznost između ispitivanja određena je na dvije kontrolne razine: 1,72 mg / L (CV 6,4%) i 0,78 mg / L (CV 5,2%), a referentne vrijednosti se kreću u rasponu 0,62–1,11 mg/L.

Određivanje cistatin C je učinjeno u OJ Klinička imunologija KCUS.

#### 4.3.2 Dinamska scintigrafija bubrega

Scintigrafija je, uopšteno, dijagnostička metoda koja se koristi u nuklearnoj medicini za snimanje raspodjele radiofarmaka u tijelu. Radiofarmaci su preparati koji sadrže jedinjenja ili biološke elemente obilježene radionuklidima (atomi hemijskog elementa sa nestabilnim jezgrima koji emituju višak energije iz jezgra). Dinamskom scintigrafijom bubrega procjenjuje se vaskularizacija, parenhimska funkcija, brzina drenaže urina i funkcionalni

status bubrega. Snimanje je sprovedeno *e.cam gamma kamerom*. Dinamska scintigrafija bubrega se izvodila i uz administriranje diuretika. Primjena diuretika u praksi najčešća je u 12. ili 15. minuti nakon davanja radiofarmaka. Pretraga traje 20-30 minuta. Kod dinamičke scintigrafije bubrega najznačajniji dio pripreme jeste hidracija. Pacijenti su popili minimalno 0,5 l tečnosti u periodu od pola sata prije snimanja do početka snimanja (ako nema kontraindikacija). Ova dijagnostička pretraga izražena je renografskom krivom. To je kriva prolaska aktivnosti u jedinici vremena, a označava bubrežno nakupljanje i izlučivanje radiofarmaka. Kod normalne renografske krive razlikuju se tri segmenta. Prvi se odnosi na ulazni segment koji traje nekoliko sekundi, a naziva se cirkulacijski ili vaskularni segment. Održava brzinu injiciranja bolusa i količinu krvi koja u jedinici vremena prođe kroz bubreg. Drugi, filtracijski ili sekrecijski segment, sporijeg porasta, dostiže svoj maksimum 3-5 minuta po injiciranju. On odgovara specifičnoj akumulaciji radiofarmaka u bubrežima. Treći segment naziva se eliminacijski ili ekskretorni, i predstavljen je eksponencijalnim padom krivulje. U tom segmentu „T“ predstavlja vrijeme polueliminacije radiofarmaka  $t_{1/2}$  za koje aktivnost nad područjem bubrega padne na polovinu.

Dinamska scintigrafija je izvedena na Klinici za nuklearnu medicinu KCUS.

#### **4.3.3 Ultrazvuk urotrakta**

Pregled ispitanika je izведен na ultrasonografu *SIMENS SONOLINEG 40* primjenom ultrazvučne sonde 3,5 MHz.

#### **4.3.4 Intravenozna urografija**

IVU, kao kontrasna morfološka i funkcionalna metoda, izvedena je na Klinici za radiologiju KCU.

#### **4.3.5 CT dijagnostika**

CT dijagnostika korištena je sporadično, kako preinterventno, tako i nakon završene intervencije (ESWL ili URS) u cilju detekcije morfoloških promjena koje se preinterventno nisu jasno prikazale na IVU, odnosno postinterventno na UZ pregledu (intrarenalni, subkapsularni hematom, urinom i slične promjene). CT dijagnostika je izvedena na Klinici za radiologiju KCUS.

#### **4.3.6 Litotripsijska ekstrakorporalna udarna talasima – ESWL**

Grupa A liječena je metodom ekstrakorporalne litotripsijske, na Klinici za urologiju KCU. ESWL tretman je sproveden na aparatu *Dornier Compact Delta II*, koji ima kombinovano ultrasonografsko i fluoroskopsko prikazivanje, veliku gustoću energije usmjerenu na konkrement optimalnog fokusa (bez oštećenja okolnog tkiva) i minimalnu bolnost koja u rijetkim slučajevima traži blagu analgo-sedaciju. Precizno pozicioniranje dobija se putem integriranog izocentričnog ultrazvuka i rendgenskog sistema. C-luk (C-arm) se pomiče duž dvije projekcije, dok središnje rendgen zrake i dalje prolaze kroz središte ciljane zone. Podešavanje bilo je brzo i pouzdano. Navedeni litotriptor posjeduje visoki generator frekvencija u kombinaciji s digitalnom kamerom što je pružilo mogućnost snimanja. Ovaj aparat nudi fleksibilne mogućnosti snimanja, koje smo koristiti samostalno ili u kombinaciji: jednostruko snimanje, bilo pomoću rendgenskog ili izocentričnog ultrazvuka ili *dual mode* snimanje, koristeći dvije opcije slike.

Zahvaljujući izocentričnom ultrazvuku, postizali smo tačnost ciljanja sa mogućnošću i praćenja dezintegracije u stvarnom vremenu procesa. Fluoroskopski, fokalno područje se moglo kontinuirano nadgledati kako bi se osiguralo precizno ciljanje kamena, što je maksimiziralo udarni talas i minimiziralo dozu zračenja.

Broj maksimalno korištenih udarnih talasa po jednom ESWL tretmanu iznosio je 3500, energijom nivoa od 1–2, što odgovara 90–100 udarnih talasa po minuti. Po potrebi se koristio nivo energije 3 (za tvrde konkrente), kada je broj udarnih talasa bio do 2500, tj. broj udarnih talasa 60–80 u minuti. Izvor udarnih talasa su predstavljale elektromagnetne vibracije metalične membrane. Udarni valovi su se transmitovali u tijelo putem vode, fokusirajući se akustičnim sistemom leća, tako da se oslobođena energija reflektovala na površinu kamena.



Slika 7. Dornier Compact Delta II

Izvor: <https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fwww.healthwareindia.com%2Fdornier-delta-ii%2F&psig=AOvVaw2pPbQkn5Yg0EwxmwUx1sn&ust=1595595807485000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCMjw--S34-oCFQAAAAAdAAAAABAD>

#### 4.3.7 Ureterorenoskopska litotripsija

Grupa B je liječena metodom ureteroskopije sa kontaktnom dezintegracijom ureterolita na Klinici za urologiju KCU.

Ureteroskopija sa laserskom litotripsijom učinjena je sa fleksibilnim ureterorenoskopom model *Olympus CYF TYPE V2*. Njegov radni kanal je veličine od 2,2 mm, te omogućava upotrebu svih uobičajenih endoskopskih sondi i pribora. Posjedovanje višebojnog CCD čipa omogućava stvaranje velikih, svijetlih i konzistentnih slika, a posjedovanje NBI sistema poboljšava vidljivost vaskularnih struktura bez upotrebe boja, lijekova ili kontrasnih sredstava. Njegov proksimalni dio je ukočen, srednji dio fleksibilniji, a distalni dio može se pasivno savijati. Ima široko vidno polje od 120° što omogućava istovremeno posmatranje oba ureteralna ušća, te fleksibilnu angulaciju (210° gore i 120° stepeni dolje), a to omogućava laku orijentaciju unutar lumena mokraćne bešike.

Za dezintegraciju ureterolita koristili smo *LITHO 30W HOLMIUM: YAG FOR LITHOTRIPSY* kao litho hiruršku jedinicu, koja se bazira na Holmijumu (HO:YAG). Laserska emisija je na

talasnoj dužini od 2100 mm, a ova talasna dužina visoko se apsorbuje vodom i biološkim tkivom što omogućava izvrsnu litotripsiju, ali i rezanje, uklanjanje i hemostatičko svojstvo. Penetracija zračenja ograničena je na 0,3–0,4 mm i to rezultuje minimalnim oštećenjem okolnog tkiva. Ovaj instrument automatski podešava postavke emisije na osnovu prečnika vlakana i odabranog načina rada aparata. Dijametar vlakana je od 200-1000  $\mu\text{m}$ , frekvence do 30 Hz, energije do 5 J, snage do 35 W, te trajanjem pulsa 95+1500 $\mu\text{s}$ . Veća pulsna energija omogućava razbijanje tvrđeg kamenja. Konkrementi veličine do 1 cm smo u najvećem broju slučajeva dezintegrirali energijom od 0,5J–1,5 J, frekvencom maksimalno od 20 Hz, a koristili smo dijametar vlakana od 272  $\mu\text{m}$  (mikrona).

Ova metoda je omogućila jasnu vizualizaciju konkrementa, kao i njegovu destrukciju na sitne partikule. U slučaju prisutnih krupnijih fragmenata, učinjena je eliminacija istih kliještima u istom aktu. Na kraju procedure dezintegracije i izvlačenja krupnijih fragmenata, u istom aktu je plasirana double J ureteralna sonda kod bolesnika gdje se očekivala otežana drenaža urina. Plasirana sonda uklanjala se nakon prestanka potrebe za daljom derivacijom urina putem iste, kako bi se što prije sanirala i eventualno još perzistentna infekcija uzrokovana prisustvom iste. Potrebno je naglasiti da se u najvećem broju slučajeva dezintegracija ureterolita činila u bubregu, s obzirom na to da pod dejstvom udarnih talasa ureteroliti iz gornje polovine proksimalnog dijela uretera migriraju u bubreg, u kome se i završi dezintegracija inicijalnog ureterolita.

Tabela br. 6. Dinamika prethodno navedenih dijagnostičkih procedura:

	<b>Neposredno postoperativno</b>	<b>6 mjeseci nakon intervencije</b>
<b>Preinterventno</b>	<b>(prvi postinterventni dan)</b>	
<b>Rutinske laboratorijske analize</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
IL6	<b>X</b>	<b>X</b>
Stepen glomerularne filtracije	<b>X</b>	<b>X</b>
koristećicystatin C		<b>X</b>
RTG urotrakta	<b>X</b>	<b>X</b>
UZ urotrakta	<b>X</b>	<b>X</b>
IVU	<b>X</b>	<b>po potrebi</b>
CT urografija	<b>po potrebi</b>	<b>po potrebi</b>
Dinamska scintigrafija bubrega		<b>X</b>
		<b>X</b>

#### 4.4 Statističke metode u istraživanju

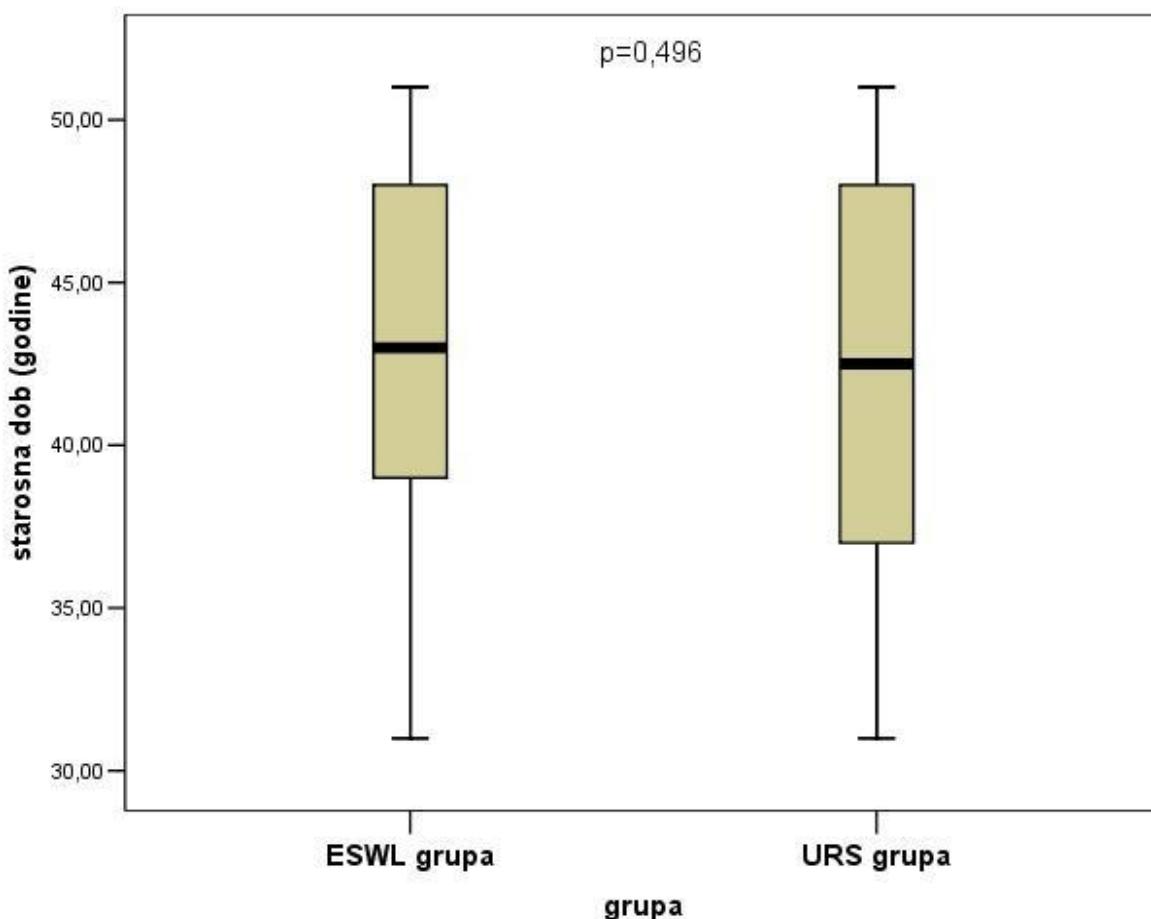
Svi rezultati su analizirani u statističkom programu SPSS, verzija 16. Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila), kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija ( $x \pm SD$ ), te kao absolutni brojevi (N) i procentualne vrijednosti (%). Za testiranje značajnosti razlike u odstupanju od normalne distribucije koristio se Kolmogorov–Smirnov (Kolmogorov–Smirnov), odnosno Šapiro–Vilkov (Shapiro–Wilkov) test. Za varijable koje su pratile normalnu raspodjelu u komparativnoj analizi nezavisnih

varijabli koristio se Studentov t test. Za varijable koje nisu pratile normalnu raspodjelu u komparativnoj analizi nezavisnih varijabli koristio se Man–Vitni (Mann–Whitney) U test. Za zavisne varijable koje nisu pratile normalnu raspodjelu koristio se Vilkokson (Wilcoxon) test ili Fridmanov (Friedman) test zavisno od broja ponovljenih mjerena. U analizi zavisnosti između kategorijskih varijabli koristio se Hi-kvadrat test, odnosno Fišerov (Fisher) egzaktni test. Stepen korelacije ispitivanje metodom po Pirsonu (Pearson), odnosno Spermanu (Sperman). U završnici primjenjivali su se odgovarajući modeli regresionih analiza za utvrđivanje nezavisne povezanosti varijabli. Vrijednosti  $p < 0,05$  se smatrala statistički signifikantnom.

## 5. REZULTATI

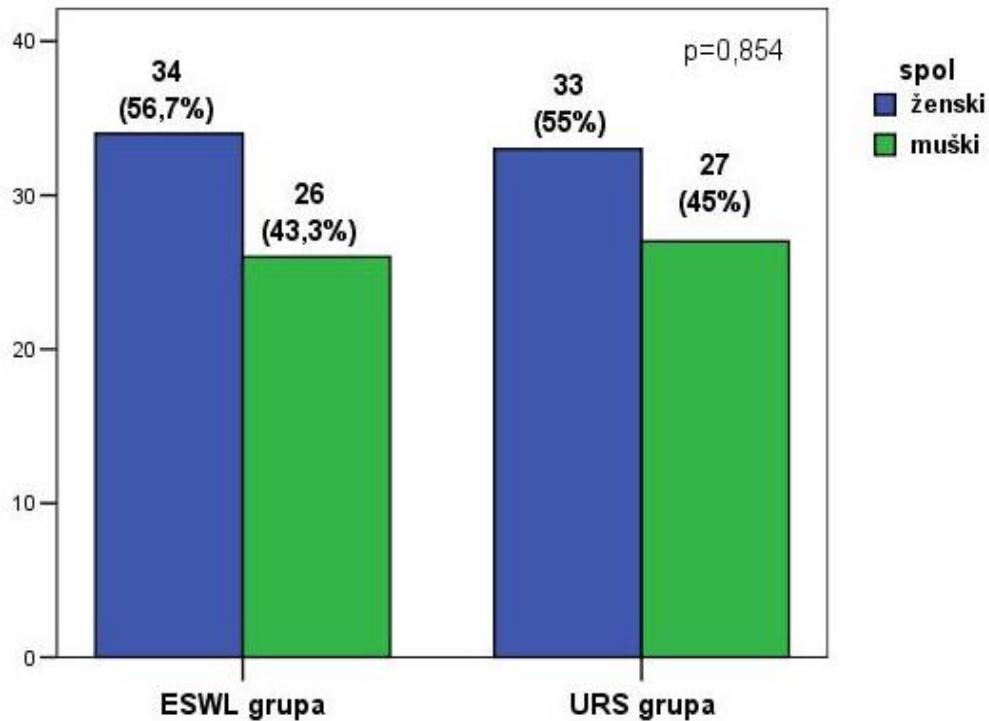
### 5.1 Demografske karakteristike ispitanika

Starosna dob pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 43 godine (39–48) i nije se statistički značajno razlikovala odstarosne dobi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom 42,5 godina (37–48) ( $p=0,496$ ), (Grafikon).



Slika 8. Starosna dob pacijenata sa urolitijazom tretiranih EWL i URS tretmanom  
Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila);  $p$ -vjerojatnost; ESWL grupa-pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom ( $n=60$ ), URS grupa-, pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom ( $n=60$ ).

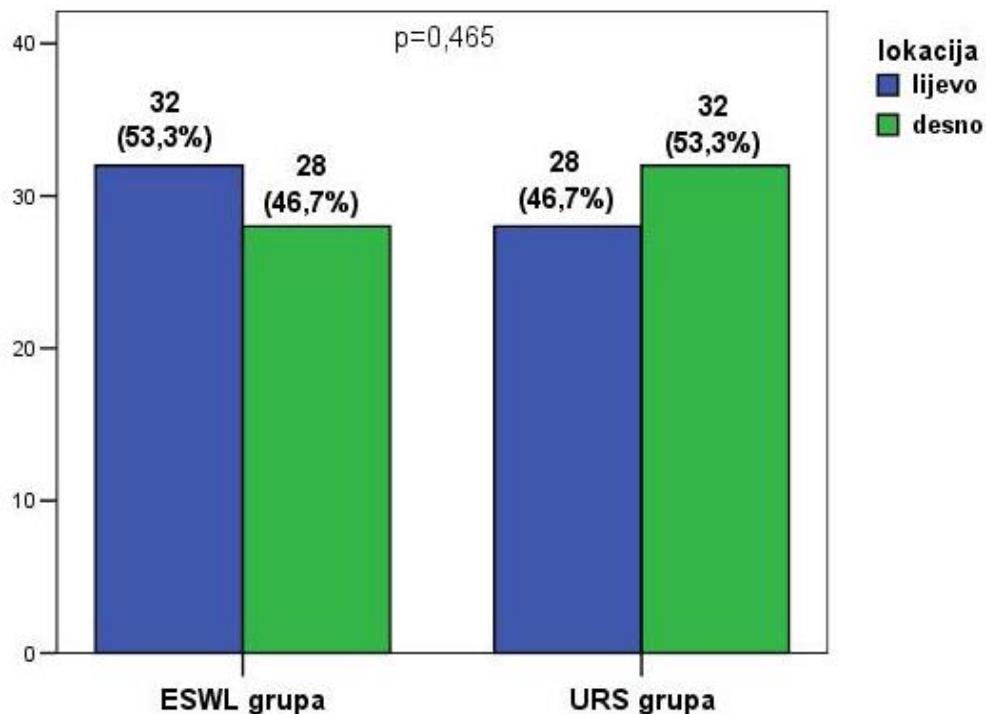
Sa stanovišta polne distribucije, od ukupno 60 pacijenata tretiranih ESWL tretmanom, njih 34 (56,7%) su bili ženskog pola, dok ostalih 26 (43,3%) muškog pola. Od ukupno 60 pacijenata tretiranih URS tretmanom, njih 33 (55%) su bili ženskog pola, dok ostalih 25 (45%) muškog pola. Polna distribucija pacijenata sa urolitijazom u zavisnosti od tretmana nije bila statistički signifikantna ( $p=0,854$ ), (Slika 9).



Slika 9. Polna distribucija pacijenata sa urolitijazom tretriani ESWL i URS tretmanom  
 Rezultati su prikazani kao apsolutni brojevi  $N$ , te kao procentualne vrijednosti %.  $p$ -vjerovalnost; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretrirani ESWL tretmanom ( $n=60$ ), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretrirani uretroskopijom ( $n=60$ ).

## 5.2 Distribucija urolitijaze

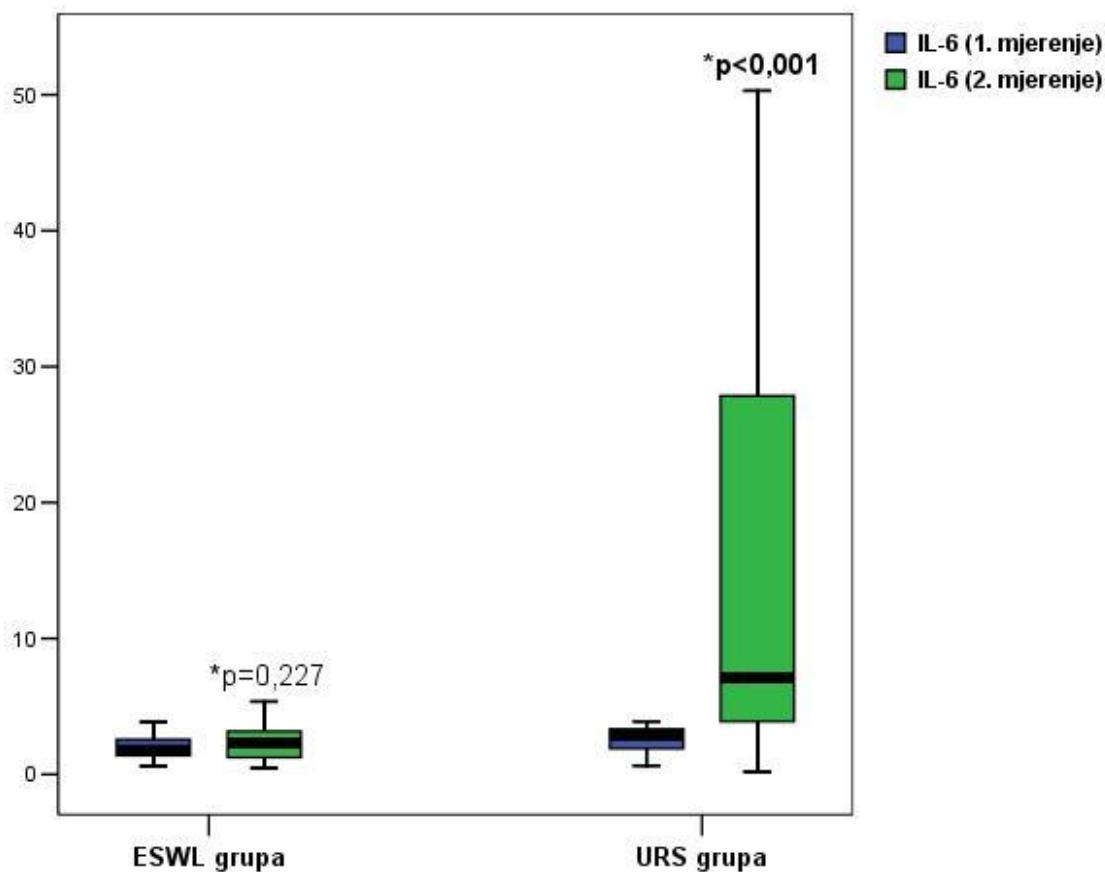
Sa aspekta distribucije urolitijaze u odnosu na lijevi/desni ureter, od ukupno 60 pacijenata tretriranih ESWL tretmanom, njih 32 (53,3%) su na lijevoj strani imali lokalizovan kamenac, dok ostalih 28 (46,7%) na desnoj strani. Od ukupno 60 pacijenata tretriranih URS tretmanom, njih 28 (46,7%) su na lijevoj strani imali lokalizovan kamenac, dok ostalih 32 (53,3%) na desnoj strani. Distribucija lokalizacije kamenca pacijenata sa urolitijazom u zavisnosti od tretmana nije bila statistički signifikantna ( $p=0,465$ ), (Slika 10).



Slika 10. Distribucija lokalizacije kamenca kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom  
*Rezultati su prikazani kao absolutni brojevi N, te kao procenatualne vrijednosti %; p-vjerovatnost; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom (n=60), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom (n=60)*

### 5.3 Ispitivanje razlika između ispitivanih grupa u odnosu na interleukin-6

Vrijednost interleukina-6 preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 1,8 pg/mL (1,4–2,59), dok je na prvi postinterventni dan porasla na vrijednost 2,33 pg/mL(1,22–3,19), ali taj porast nije bio statistički značajan u odnosu na preinterventno mjerjenje ( $p=0,227$ ). Vrijednost interleukina-6 preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 2,9 pg/ml (1,9–3,34), dok je na mjerenu prvi postinterventni dan porasla na vrijednost 7,1 pg/ml (3,85–28,07) koji je bio statistički značajan u odnosu na preinterventno mjerjenje ( $p<0,001$ ).



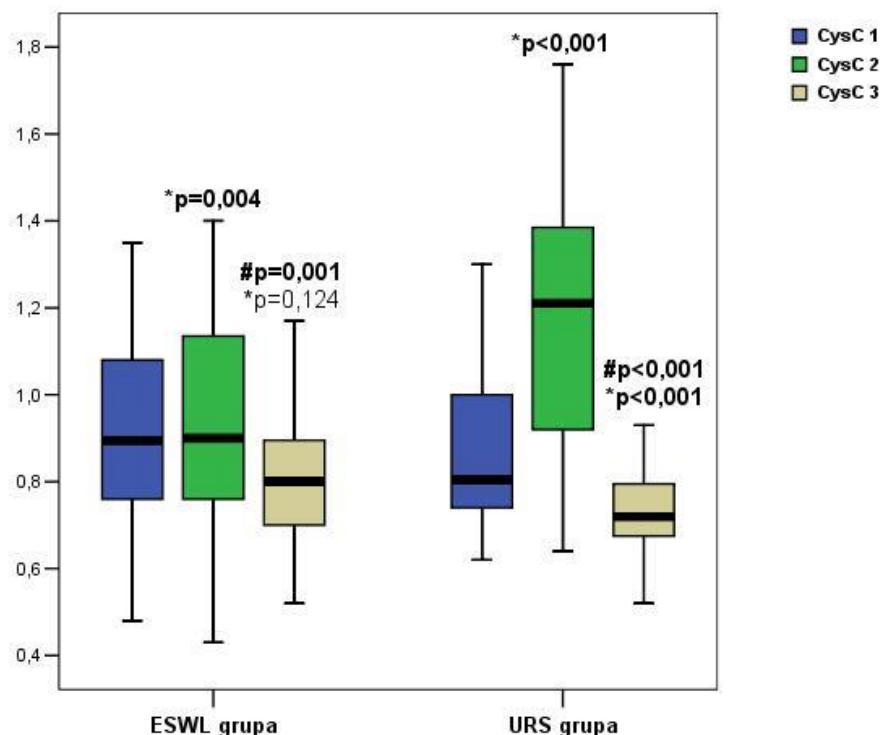
Slika 11. Vrijednost interleukina-6 u periodu praćenja kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom

*Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; \*u odnosu na vrijednost prvog mjerena i istoj grupi pacijenata; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom (n=60), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom (n=60).*

#### 5.4 Ispitivanje razlika između ispitivanih grupa u odnosu na Cystatin-C

Vrijednost cistatina C na preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 0,89 mg/L (0,76–1,09), dok je na mjerenu prvi postinterventni dan porasla na vrijednost 0,9 pg/ml (0,76–1,13) koji je bio statistički značajan u odnosu na preinterventno mjerene (p<0,001). Vrijednost cistatina C nakon šest mjeseci iznosila je 0,80 mg/L (0,70–0,89), što je bilo statistički značajno niže u odnosu navrijednosti pri mjerenu na prvi postinterventni dan (p=0,001), ali u odnosu na preinterventnu vrijednost razlika nije bila statistički značajna (p=0,124). Vrijednost cistatina C na preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 0,80 mg/L (0,74–1,0), dok na mjerenu na prvi postinterventni dan porasla na vrijednost 1,21 pg/ml (0,92–1,38) koji je bio statistički značajan u odnosu na preinterventno mjerene (p<0,001). Vrijednost cistatina C nakon šest mjeseci iznosila je 0,72 mg/L (0,67–0,79), što je bilo statistički značajno niže u odnosu na

vrijednost mjerenja na prvi postinterventni dan ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na vrijednost preinterventnog mjerenja ( $p<0,001$ ).

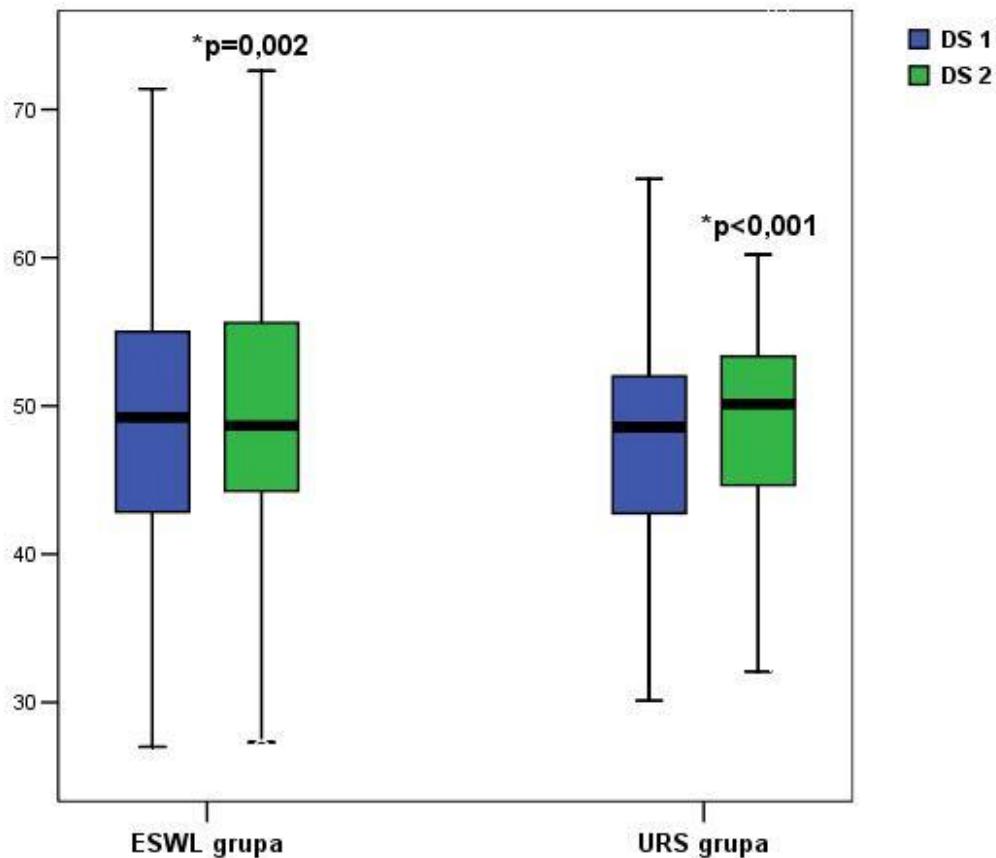


Slika 12. Vrijednost cystatina-C u periodu praćenja kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila);  $p$ -vjerovatnost; \*u odnosu na vrijednost prvog mjerenja u istoj gruši pacijenata; \*\*u odnosu na vrijednost drugog mjerenja u istoj grupi pacijenata; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom ( $n=60$ ), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom ( $n=60$ ); cysC 1-cystatin-C na 1.mjerenju, cysC 2- cystatin-C na 2.mjerenju,cysC 3- cystatin-C na 3.mjerenju.

## 5.5 Ispitivanje razlika između ispitivanih grupa u odnosu na nalaz dinamske scintigrafije

Vrijednost nalaza dinamske scintigrafije prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 49,25% (42,47–53,35) da bi na mjerenu nakon šest mjeseci nalaz dinamske scintigrafije iznosio 48,65% (44,12–55,70) što je bilo statistički značajno niže u odnosu na mjereno prvo postinterventno dano ( $p=0,002$ ). Vrijednost nalaza dinamske scintigrafije prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 48,56% (42,57–52,15) da bi na mjerenu nakon šest mjeseci nalaz dinamske scintografije iznosio 50,15% (44,62–53,47) što je bilo statistički značajno više u odnosu na mjereno prvo postinterventno dano ( $p<0,001$ ).

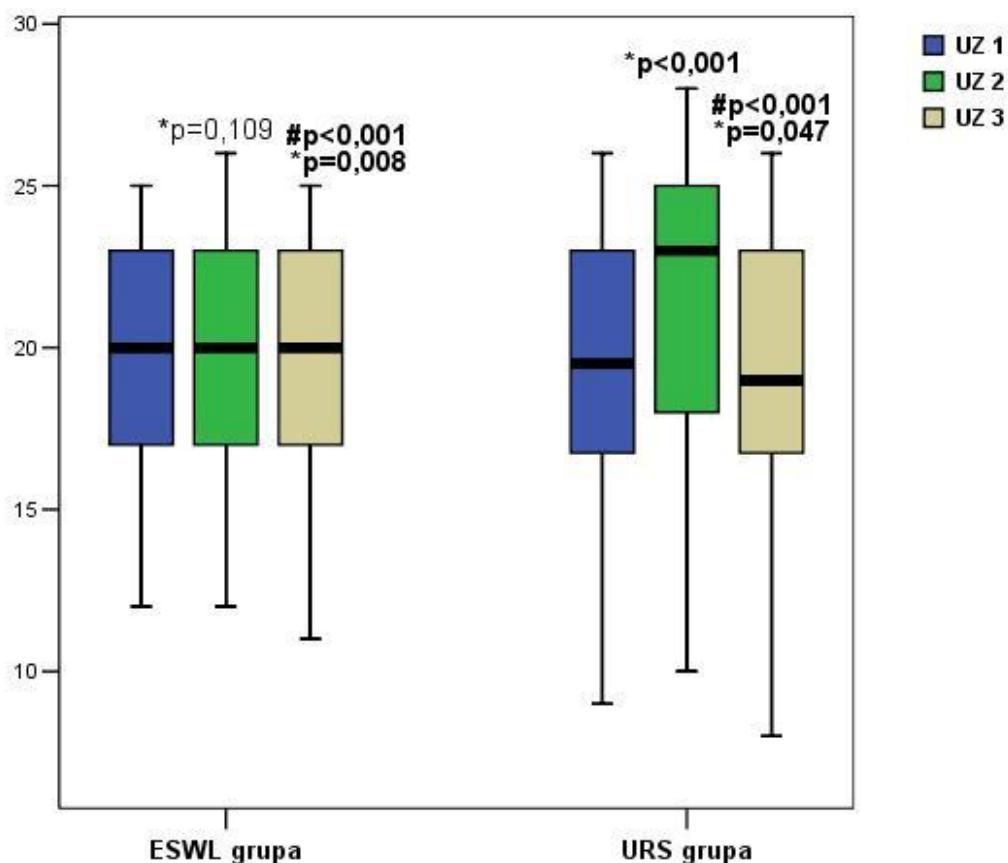


Slika 13. Nalaz dinamske scintigrafije kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom  
*Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; ; \*u odnosu na vrijednost prvog mjerena u istoj grupi pacijenata; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom (n=60), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretralskom uretroscopijom (n=60); DS 1 - dinamska scintigrafija na 1.mjerenu, DS 2 - dinamska scintigrafija na 2.mjerenu.*

## 5.6 Ispitivanje razlika između ispitivanih grupa u odnosu na morfološke promjene bubrega procijenjene putem ultrazvučne dijagnostike

Ultrazvučni nalaz mjerena širina parenhima bubrega preinterventno i prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosio je 20,0 mm (17,0–23,0), da bi nakon šest mjeseci nalaz ultrazvuka, iako imao istu vrijednost kao i na preinterventnom mjerenu i mjerenu na prvi postinterventni dan, bio značajno niži u odnosu na prvi postinterventni dan ( $p<0,002$ ), kao i u odnosu na preinterventno mjereno ( $p=0,008$ ). Ultrazvučni nalaz mjerena širine parenhima bubrega preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosio je 19,5 mm (16,62–23,0), da bi mjereno na prvi postinterventni dan porastao na vrijednost 23,0 mm (18,0–25,0) što je bilo statistički značajno više u odnosu na preinterventno mjereno ( $p<0,001$ ). Nakon šest mjeseci vrijednost je pala i

iznosila je 19 mm (16,62–23,0), što je bilo statistički značajno niže u odnosu na mjerjenje na prvi postinterventni dan ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na preinterventno mjerjenje ( $p=0,047$ ).



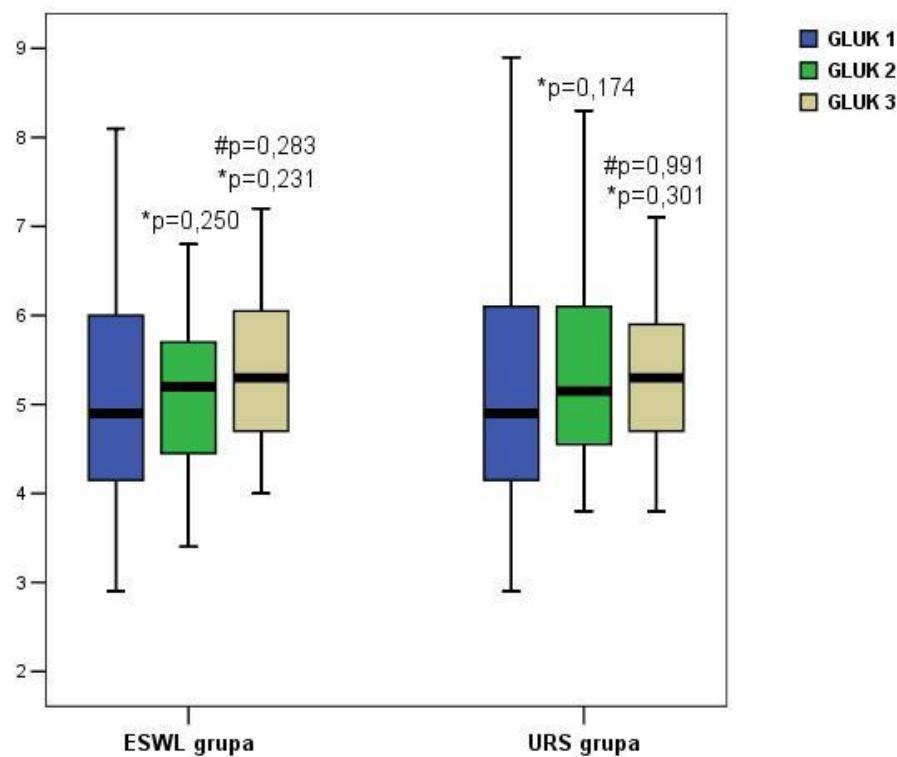
Slika 14. Nalaz ultrazvuka mjerena širine parenhima bubrega kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila);  $p$ -vjerojatnost;; \*u odnosu na vrijednost prvog mjerjenja u istoj grupi pacijenata; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom ( $n=60$ ), URS grupа – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom ( $n=60$ ); UZ 1- ultrazvuk na 1.mjerenuju, UZ 2- ultrazvuk na 2.mjerenuju, UZ 3- ultrazvuk na 3.mjerenuju.

## 5.7 Ispitivanje razlika između ispitivanih grupa u odnosu na parametre glukoze, krvne slike, INR, APTT, holesterola, triglicerida i mokraćne kiseline

Vrijednost glukoze preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 4,9 mmol/L (4,1–6,1), prvi postinterventni dan 5,2 mmol/L (4,4–5,7), dok šest mjeseci kasnije je bila 5,3 mmol/L (4,7–6,1). Vrijednost glukoze preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 4,9 mmol/L (4,1–6,1), na prvi postinterventni dan 5,1 mmol/L (4,52–6,1), dok je šest mjeseci kasnije bila 5,3 mmol/L (4,7–5,9). Trend mijenjanja nivoa glukoze u periodu praćenja nije bio statistički

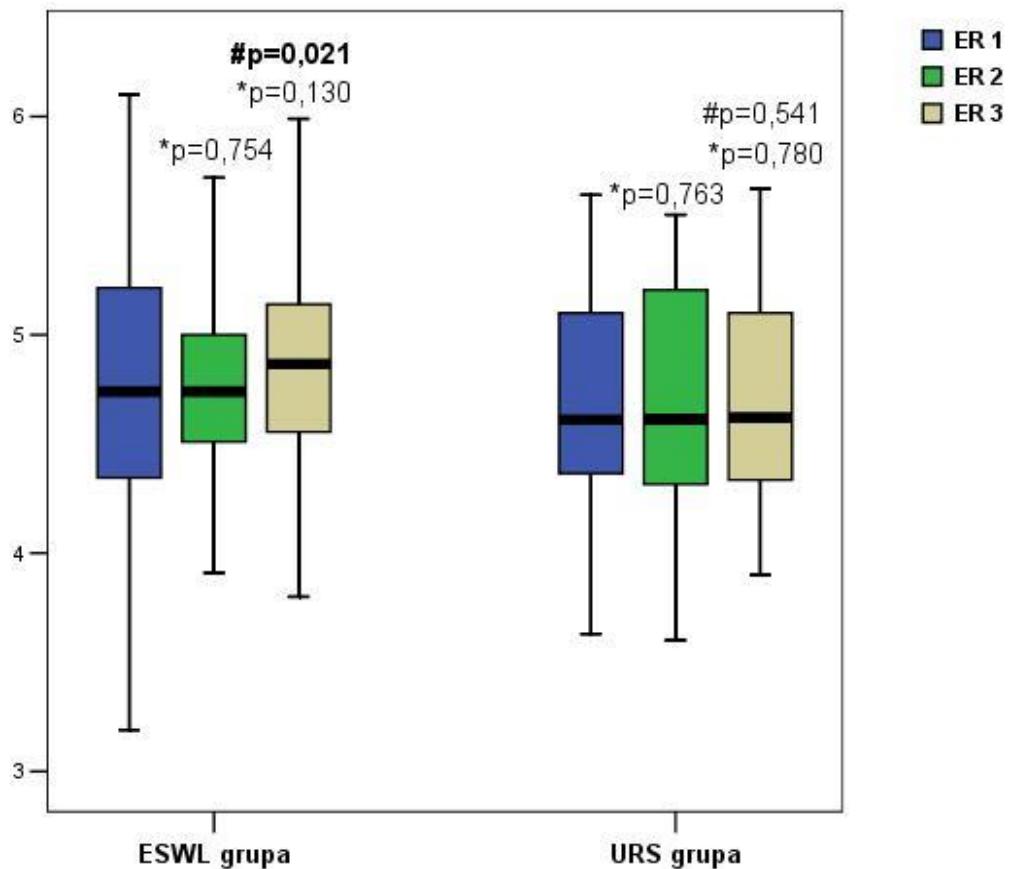
signifikantan ni kod pacijenata tretiranih ESWL, kao ni kod pacijenata tretiranih URS tretmanom (Slika).



Slika 15. Nivo glukoze u periodu praćenja kod pacijenata sa urolitijazom tretiranim EWL i URS tretmanom

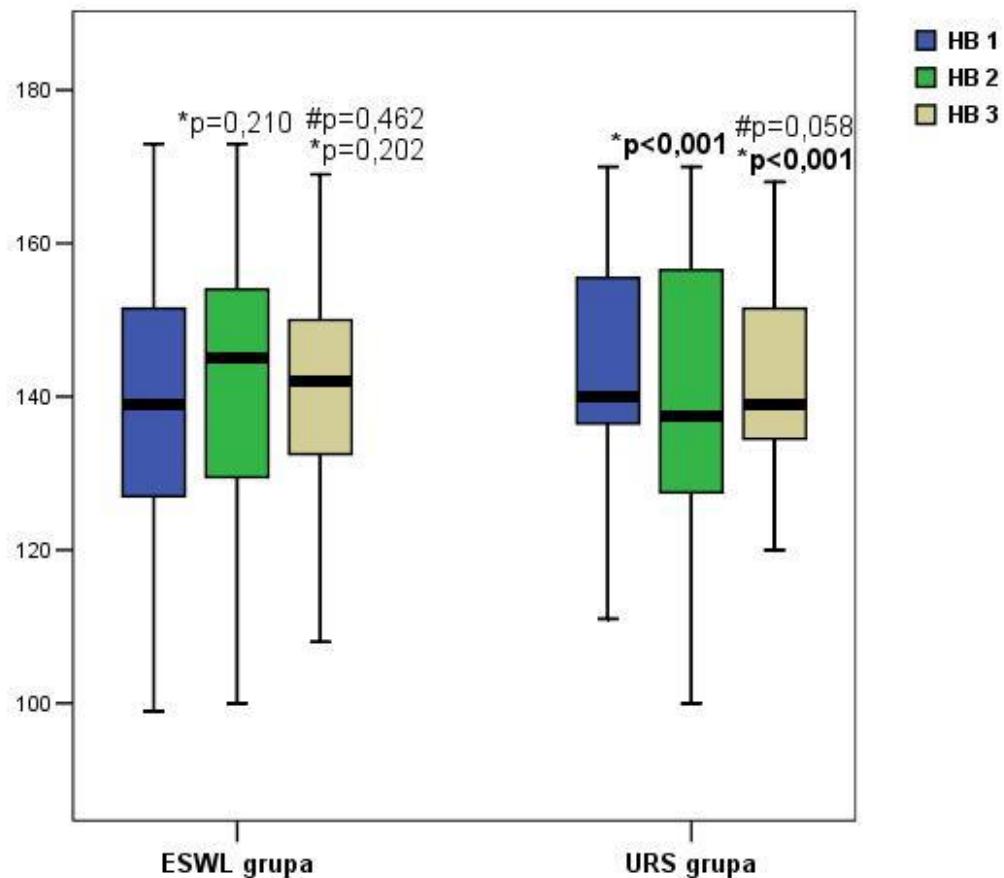
Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; \*u odnosu na vrijednost prvog mjerena u istoj grupi pacijenata; \*\*u odnosu na vrijednost drugog mjerena u istoj grupi pacijenata; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom ( $n=60$ ), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom ( $n=60$ ); GLUK 1- glukoza na 1.mjerenju, GLUK 2- glukoza na 2.mjerenju; GLUK 3- glukoza na 3.mjerenju.

Broj eritrocita preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosio je 4,74 (4,33–5,22), prvi postinterventni dan je bio 4,74 (4,5–5,0), dok je nakon šest mjeseci bio 4,86 (4,55–5,16) i taj je broj bio statistički značajno viši u odnosu na mjerjenje na prvi postinterventi dan ( $p=0,021$ ). Broj eritrocita preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosio je 4,61 (4,36–5,1), prvi postinterventni dan je bio 4,61 (4,31–5,2), dok je šest mjeseci kasnije bio 4,62 (4,32–5,1). Trend mijenjanja broja eritrocita u periodu praćenja nije bio statistički signifikantan kod pacijenata tretiranih URS tretmanom.



Slika 16. Broj eritrocita u periodu praćenja kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom  
 Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; \*u odnosu na vrijednost prvog mjerjenja u istoj grzpi pacijenata; \*\*u odnosu na vrijednost drugog mjerjenja u istoj grupi pacijenata; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom ( $n=60$ ), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom ( $n=60$ ); ER 1- eritrociti na 1.mjerenu, ER 2- eritrociti na 2.mjerenu; ER 3- eritrociti na 3 .mjerenu.

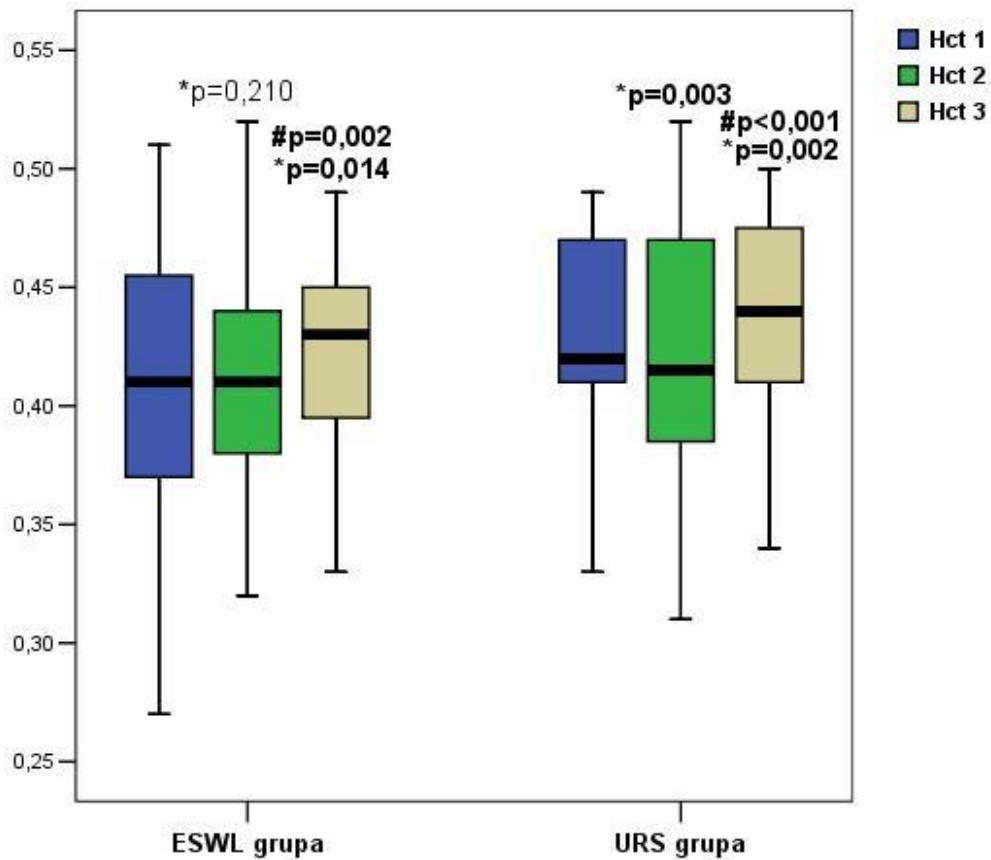
Vrijednost hemoglobina, preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom, iznosila je 139 g/L (127,1–151,7), prvi postinterventni dan je bila 145 g/L (129,2–154), dok je šest mjeseci kasnije bila 142 g/L (133,2–150). Trend mijenjanja vrijednosti hemoglobina u periodu praćenja nije bio statistički signifikantan kod pacijenata tretiranih ESWL tretmanom. Vrijednost hemoglobina preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 140 g/L (136,2–155,7), i bila je statistički značajno viša u odnosu na mjerene na prvi postinterventni dan [137,5 g/L (127,2–156,7) ( $p<0,001$ )], kao i u odnosu na mjerene nakon šest mjeseci [139 g/L (134,2–151,7), ( $p<0,001$ )]. Vrijednost hemoglobina između preinterventnog mjerjenja i mjerena na prvi postinterventni dan nije bila statistički signifikantna kod pacijenata tretiranih URS tretmanom.



Slika 17. Vrijednost hemoglobina u periodu praćenja kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih EWL i URS tretmanom

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; \*u odnosu na vrijednost prvog mjerena u istoj grupi pacijenata; \*\*u odnosu na vrijednost drugog mjerena u istoj grupi pacijenata; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom (n=60), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom (n=60); HB 1-hemoglobin na 1.mjerenu,HB 2-hemoglobin na 2.mjerenu, HB 3 -hemoglobin na 3.mjerenu.

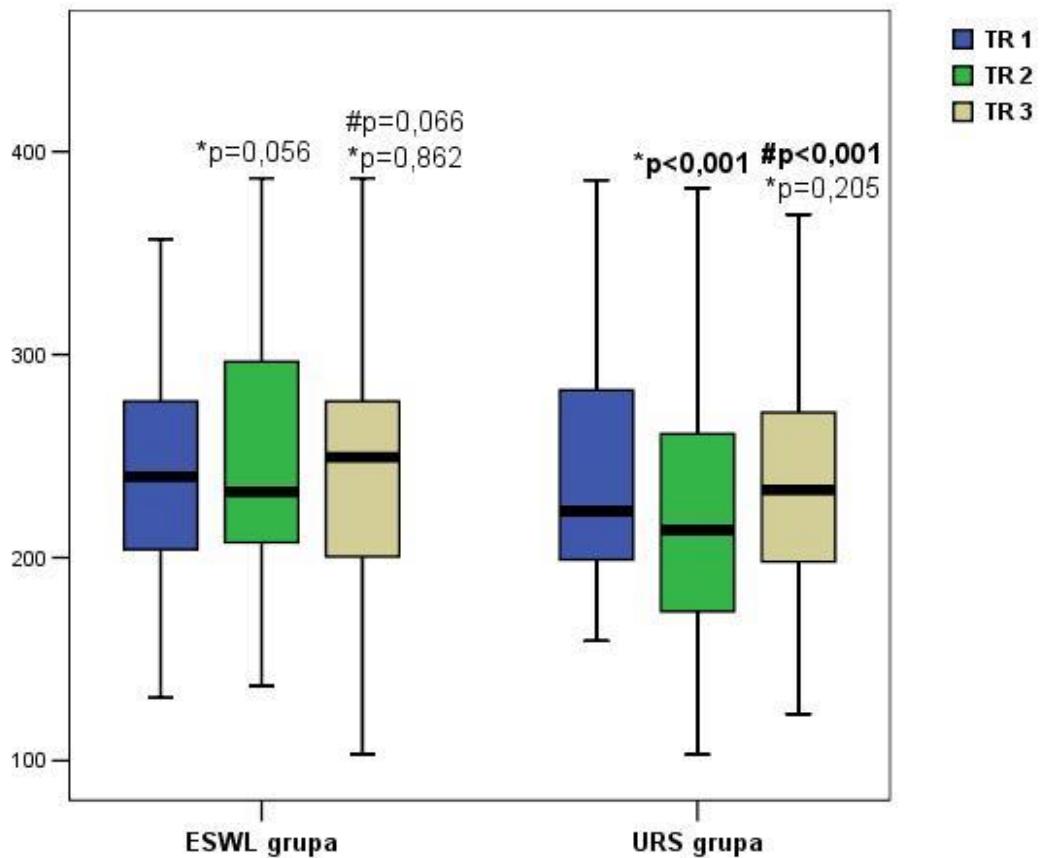
Vrijednost hematokrita preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 0,41 (0,37–0,45), prvi postinterventni dan 0,41 (0,38–0,44), dok je nakon šest mjeseci bila 0,43 (0,39–0,45), koji je bio statistički značajno viši u odnosu na preinterventno mjerjenje ( $p=0,014$ ), kao i u odnosu na mjerjenje na prvi postinterventni dan ( $p=0,002$ ). Vrijednost hematokrita preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosio je 0,42 (0,41–0,47), da bi statistički značajno pao na mjerenu na prvi postinterventni dan i to na vrijednost 0,41 (0,38–0,47) ( $p=0,003$ ). Vrijednost hematokrita na nakon šest mjeseci iznosila je 0,44 (0,41–0,47) i bila je statistički značajno viši u odnosu na preinterventno mjerjenje ( $p=0,002$ ), kao i u odnosu na mjerjenje na prvi postinterventni dan ( $p<0,001$ ).



Slika 18. Vrijednost hematokrita u periodu praćenja kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih EWL i URS tretmanom

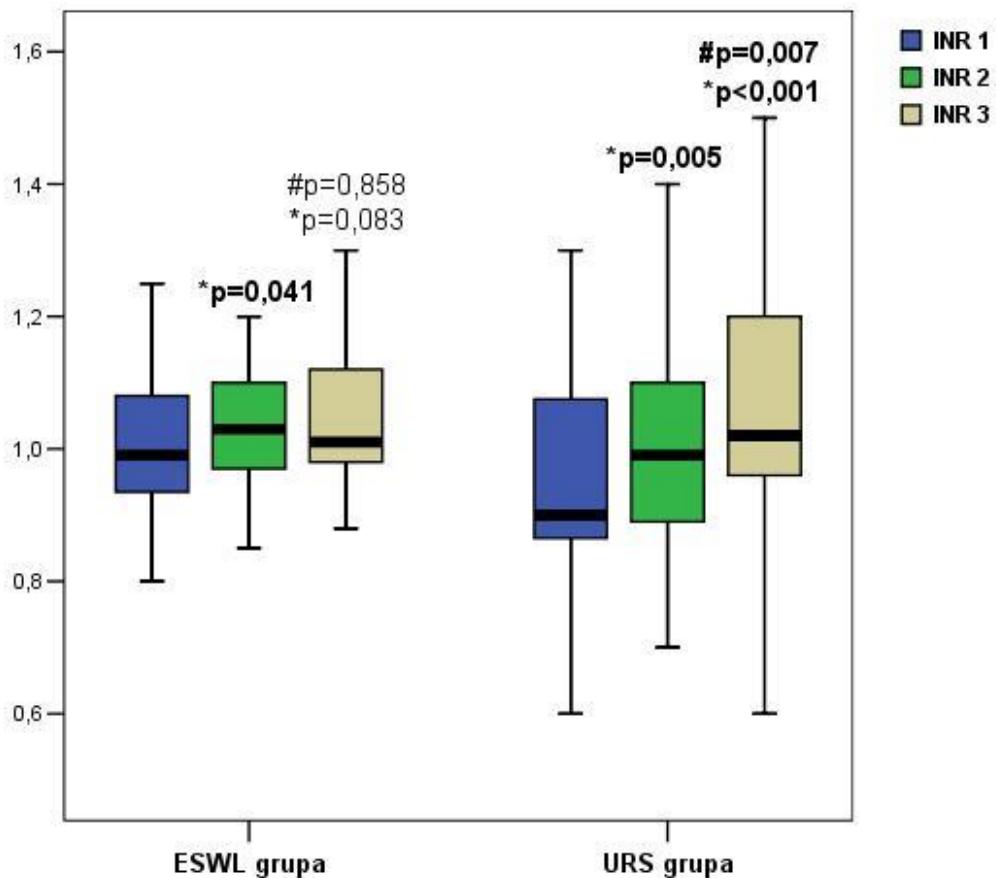
Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; \*u odnosu na vrijednost prvog mjerjenja u istoj grupi pacijenata; \*\*u odnosu na vrijednost drugog mjerjenja u istoj grupi pacijenata; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom (n=60), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom (n=60); Hct 1-hematokrit na 1.mjerenu, Hct 2-hematokrit na 2.mjerenu, Hct 3- hematokrit na 3.mjerenu.

Broj trombocita preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosio je 240 (203,5–277,5), prvi postinterventni dan 232,5 (206,7–297,2), dok su šest mjeseci kasnije bili 249,5 (200,2–277,5). Trend mijenjanja broja trombocita u periodu praćenja nije bio statistički signifikantan kod pacijenata tretiranih ESWL tretmanom. Broj trombocita preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosio je 223 (199,0–282,7), da bi statistički značajno pao prvi postinterventni dan na broj 213,5 (173,2–262,0), (p<0,001). Nakon šest mjeseci broj trombocita je porastao na vrijednost 233,5 (198,0–272,7) i bio je statistički značajno viši u odnosu na mjerjenje na prvi postinterventni dan (p<0,001), ali se nije značajno razlikovao u odnosu na preinterventno mjerjenje.



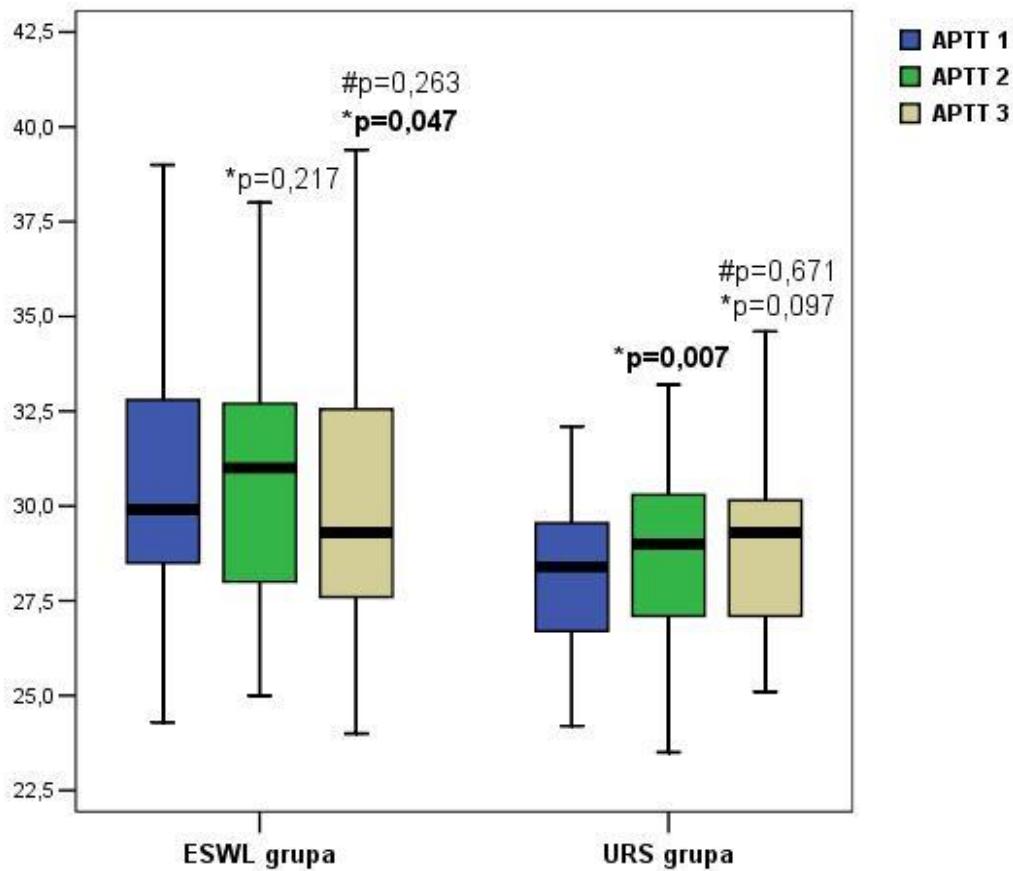
Slika 19. Broj trombocita u periodu praćenja kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih EWL i URS tretmanom. Rezultati su prikazani kao mediana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; \*u odnosu na vrijednost prvog mjerena u istoj grupi pacijenata; \*\*u odnosu na vrijednost drugog mjerena u istoj grupi pacijenata; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom ( $n=60$ ), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom ( $n=60$ ); TR 1- trombociti na 1.mjerenju, TR 2- trombociti na 2.mjerenju; TR 3- trombociti na 3 .mjerenju.

Vrijednost INR preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 0,99 (0,93–1,09), da bi prvi postinterventi dan statistički značajno porasla na vrijednost 1,03(0,97–1,1) ( $p=0,041$ ). Vrijednost INR nakon šest mjeseci je iznosila 1,01 (0,98–1,12) i nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na preinterventno mjerene i mjerene na prvi postinterventni dan. Vrijednost INR preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 0,90 (0,86–1,1), da bi na prvi postinterventni dan statistički značajno porasla na vrijednost 0,99 (0,89–1,1), ( $p=0,005$ ). Vrijednost INR nakon šest mjeseci je nastavljala s rastom na vrijednost 1,02 (0,96–1,2) koje je bila statistički značajno viša u odnosu na vrijednost INR mjerenu prvi postinterventni dan ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na vrijednost INR mjerenu preinterventno ( $p=0,007$ ).



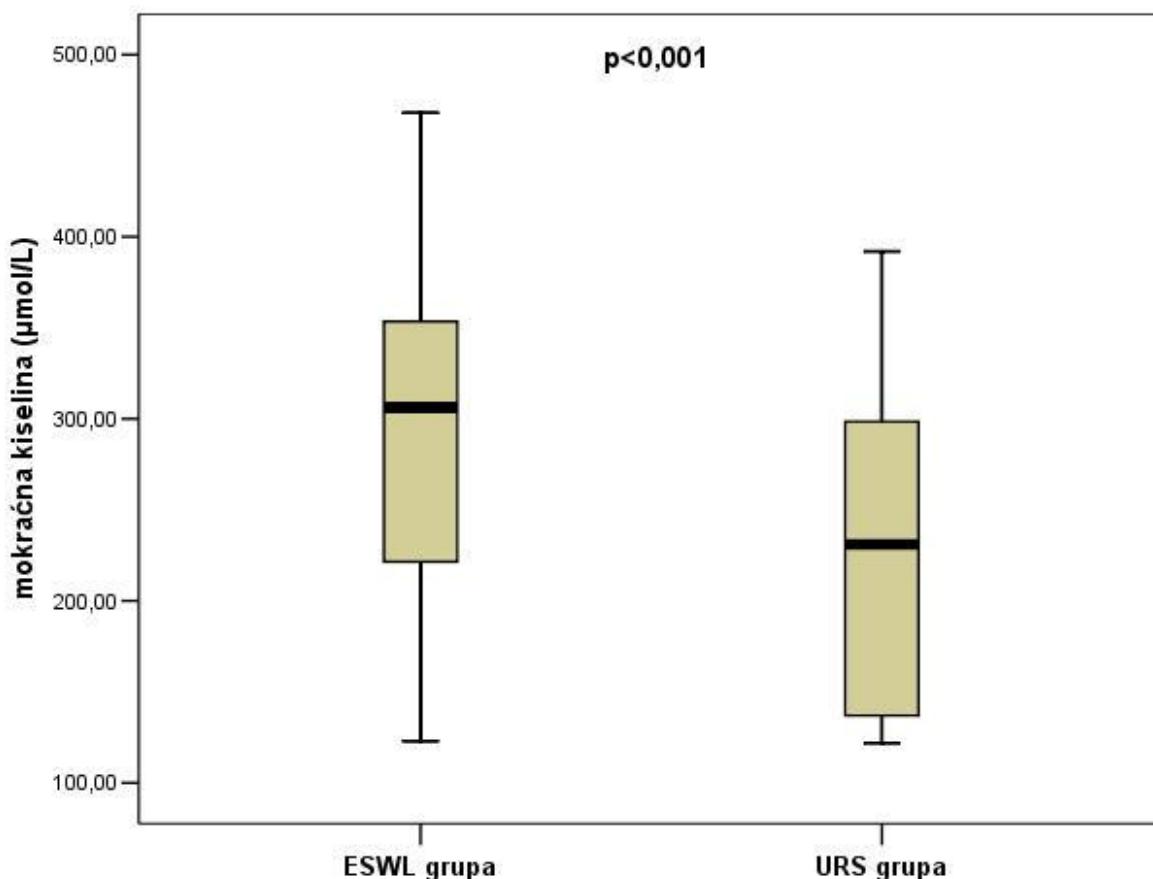
Slika 20. Vrijednost INR u periodu praćenja kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom  
*Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; \*u odnosu na vrijednost prvog mjerjenja u istoj grupi pacijenata; \*\*u odnosu na vrijednost drugog mjerjenja u istoj grupi pacijenata; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom (n=60), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom (n=60); INR 1- INR na 1.mjerenu, INR 2- INR na 2.mjerenu,INR 3- INR na 3.mjerenu.*

Vrijednost APTT preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 29,9 (28,4–32,8), da bi na prvi postinterventni dan iznosila 31,0 (28,0–31). Vrijednost APTT nakon šest mjeseci je iznosila 29,3 (27,6–32,6), koja se statistički značajno razlikovala u odnosu na preinterventno mjerjenje ( $p=0,047$ ), ali ne i u odnosu na mjerjenje na prvi postinterventni dan. Vrijednost APTT preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 28,4 (26,7–29,57), da bi na prvi postinterventni dan statistički značajno porasla na vrijednost 29,0 (27,1–30,3), ( $p=0,007$ ). Vrijednost APTT mjerena nakon šest mjeseci je iznosila 29,3 (27,1–30,17) i ta vrijednost nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na vrijednost preinterventnog mjerjenja i mjerjenja na prvi postinterventni dan.



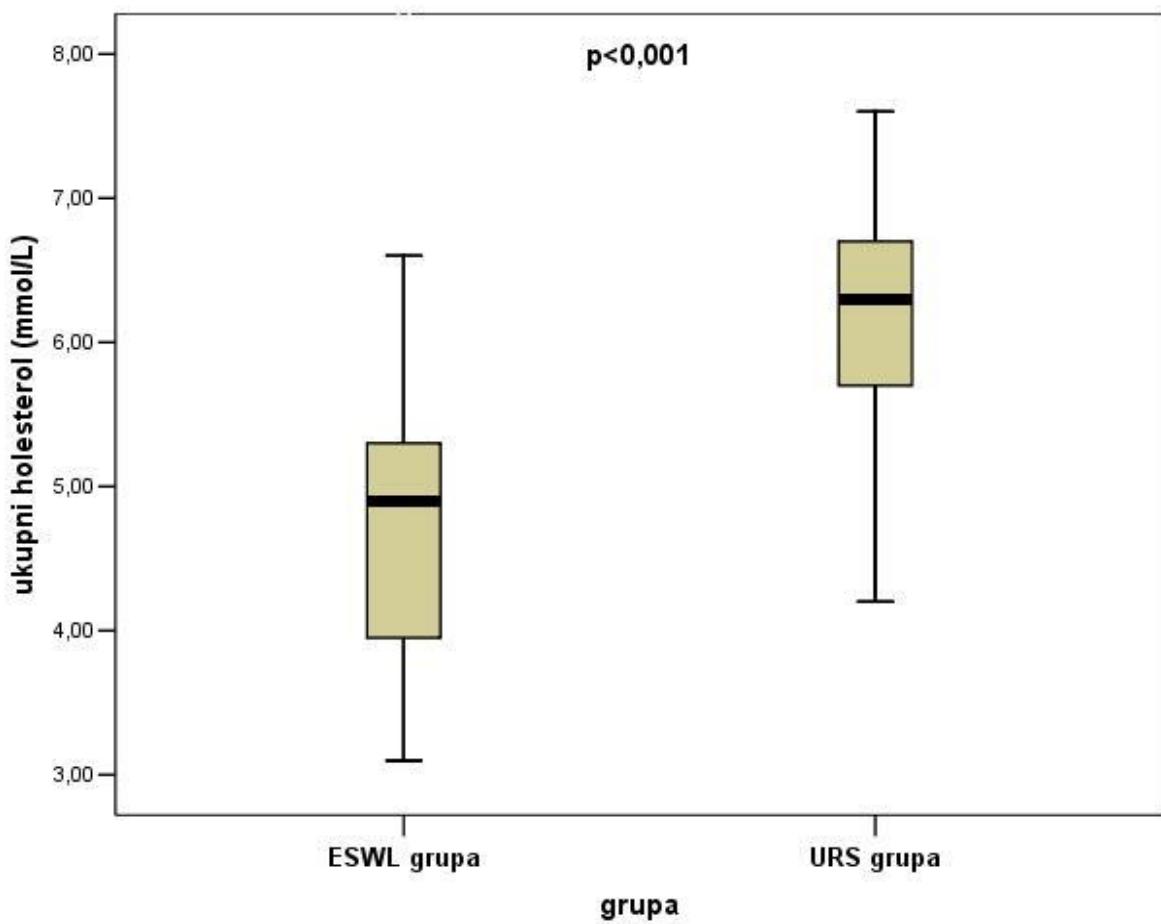
Slika 21. Vrijednost APTT u periodu praćenja kod pacijenata sa urolitijazom tretriani ESWL i URS tretmanom  
*Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; \*u odnosu na vrijednost prvog mjerenja u istoj grupi pacijenata; \*\*u odnosu na vrijednost drugog mjerenja u istoj grupi pacijenata; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom (n=60), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom (n=60); APTT 1- APTT na 1.mjerenju, APTT 2- APTT na 2.mjerenju,APTT 3- APTT na 3.mjerenju.*

Vrijednost mokraćne kiseline kod pacijenata sa urolitijazom tretriani ESWL tretmanom iznosila je 306,0 (220,25–257,25) i bila je statistički značajno niža u odnosu na vrijednost mokraćne kiseline kod pacijenata sa urolitijazom tretriani URS tretmanom, 231,0 (137,0–298,75), ( $p<0,001$ ).



Slika 22. Vrijednost mokračne kiseline kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom  
*Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom (n=60), URS grupa- pacijenti sa urolitijazom tretirani ureterskopijom (n=60).*

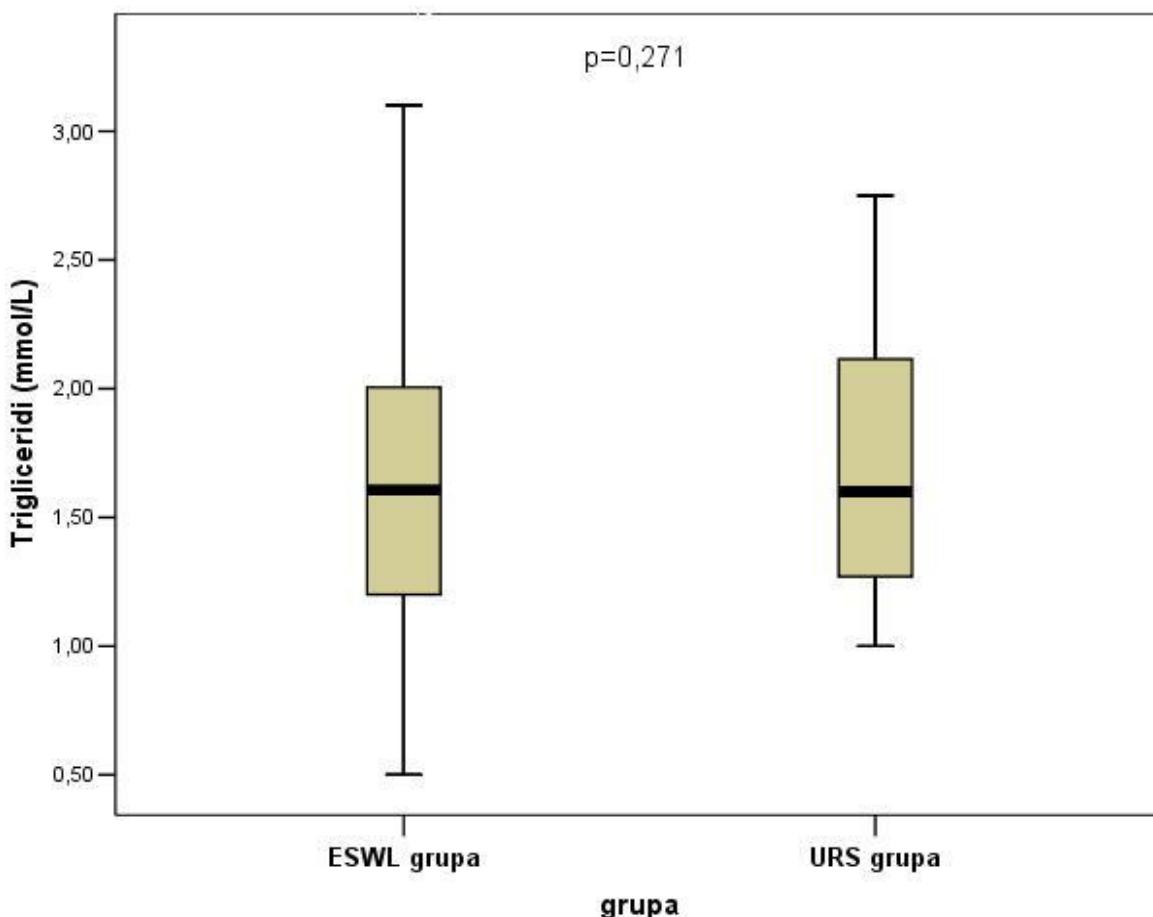
Vrijednost holesterola kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 4,9 mmol/L (3,9–5,3) i bila je statistički značajno niža u odnosu na vrijednost holesterola kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom, 6,3 mmol/L (5,6–6,7) ( $p<0,001$ ).



Slika 23. Vrijednost holesterola kod pacijenata sa urolitijazom tretriani ESWL i URS tretmanom

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom ( $n=60$ ), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom ( $n=60$ ).

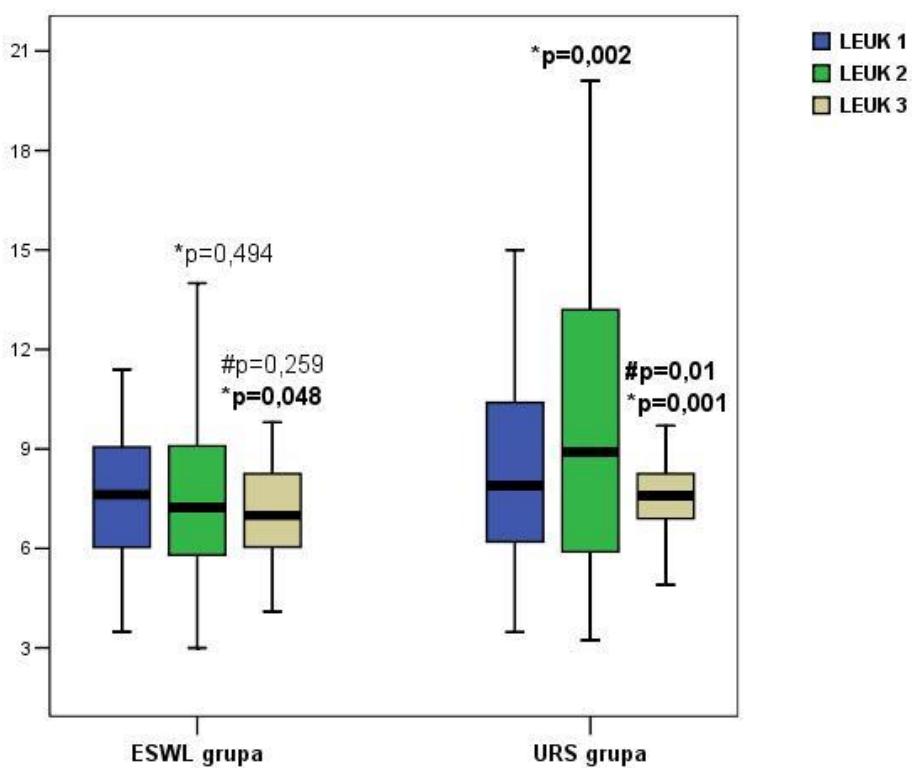
Vrijednost triglicerida kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 1,6 mmol/L (1,2–2,0) i nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na vrijednost triglicerida kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom, 1,6 mmol/L (1,2–2,1), ( $p=0,271$ ).



Slika 24. Vrijednost triglicerida kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom  
*Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom (n=60), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom (n=60).*

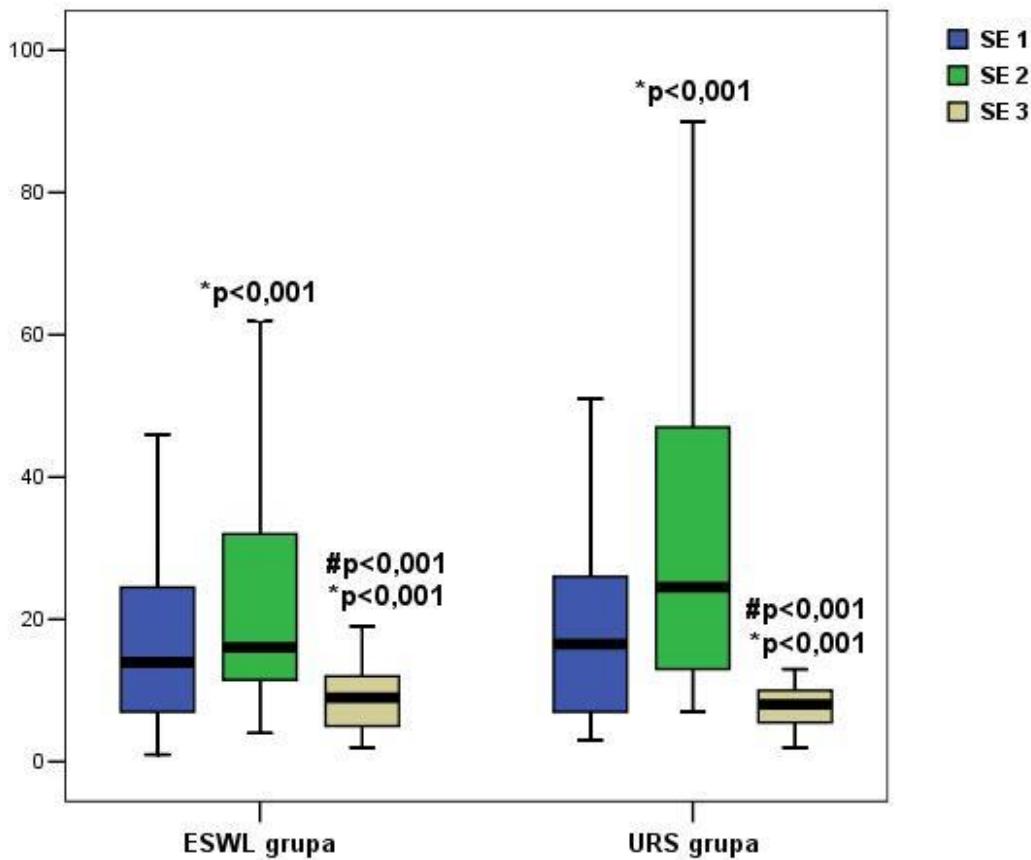
## 5.8 Ispitivanje razlika između ispitivanih grupa u odnosu na upalne parametre (leukociti, sedimentacija, C-reaktivni protein, fibrinogen)

Broj leukocita preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosio je 7,62 (6,0–9,05), prvi postinterventi dan 7,24 (5,8–9,09), dok je šest mjeseci kasnije bio 7,0 (6,01–8,27). Trend mijenjanja broja leukocita u periodu praćenja nije bio statistički signifikantan kod pacijenata tretiranih ESWL tretmanom. Broj leukocita preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosio je 7,24 (6,2–10,4), da bi statistički značajno porastao prvi postinterventi dan na vrijednost 8,9 [(5,8–13,2), (p=0,002)], dok je šesti mjeseci kasnije statistički značajno pao u odnosu na mjerjenje prvi postinterventi dan [7,6 (6,9–8,3), (p=0,01)]. Takođe, utvrđena je statistički značajna vrijednost u broju leukocita između preinterventnog mjerjenja i mjerjenja nakon šest mjeseci (p=0,001).



Slika 25. Broj leukocita u periodu praćenja kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih EWL i URS tretmanom  
*Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; \*u odnosu na vrijednost prve mjerene u istoj skupini pacijenata; \*\*u odnosu na vrijednost drugog mjerena u istoj grupi pacijenata; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom (n=60), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom (n=60); LEUK1- leukociti na 1.mjerenu, LEUK2-leukociti na 2.mjerenu, LEUK3-leukociti na 3.mjerenu.*

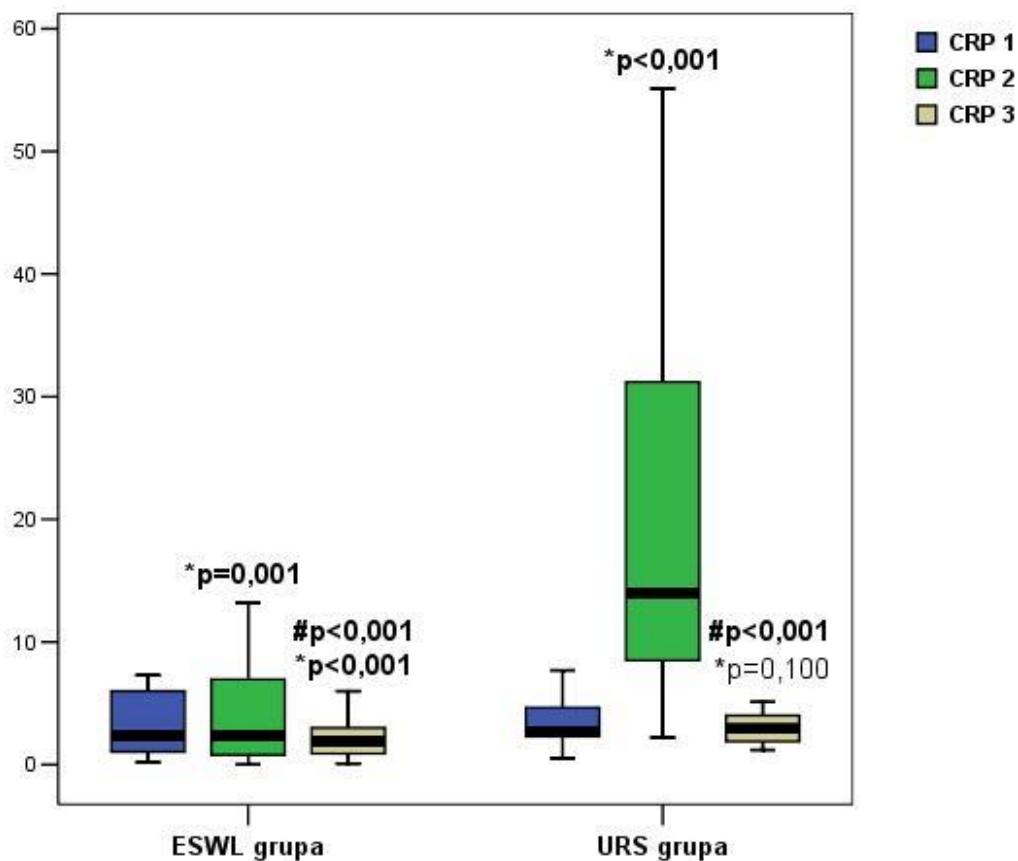
Vrijednost sedimentacije preintervento kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 14 mm (7–25), da bi prvi postinterventi dan statistički značajno porasla na vrijednost 16 mm (11–32), dok je šest mjeseci kasnije statistički značajno pala na vrijednost 9 mm (5–12), što je bilo statistički signifikantno niže u odnosu na mjerenu na prvi postinterventni dan ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na preintervento mjerenu ( $p<0,001$ ). Vrijednost sedimentacije preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 16,5 mm (7–26,5), da bi prvi postinterventi dan statistički značajno porasla na vrijednost 24,5 mm (13–47), dok je šest mjeseci kasnije statistički značajno pala na vrijednost 8 mm (5,2–10) što je bilo statistički signifikantno niže u odnosu na mjerenu na prvi postinterventni dan ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na preinterventno mjerenu ( $p<0,001$ ).



Slika 26. Vrijednost sedimentacije u periodu praćenja kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; \*u odnosu na vrijednost prvog mjerena u istoj grupi pacijenata; \*\*u odnosu na vrijednost drugog mjerena u istoj grupi pacijenata; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom ( $n=60$ ), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom ( $n=60$ ); SE 1-sedimentacija na 1.mjerenu, SE 2-sedimentacija na 2.mjerenu, SE 3-sedimentacija na 3.mjerenu.

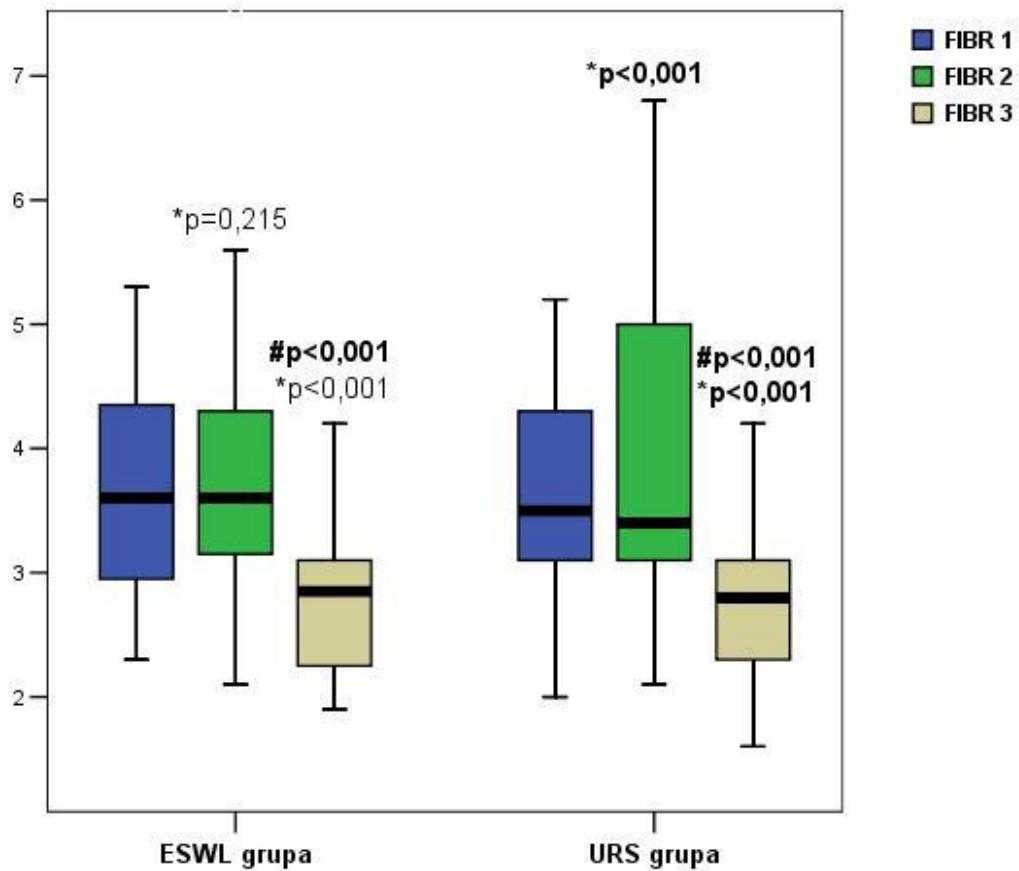
Vrijednost C-reaktivnog proteina preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 2,4 mg/dL (1,0–6,1), da bi prvi postinterventi dan statistički značajno porasla na vrijednost 2,4 mg/dL (0,8–6,9), dok je nakon šest mjeseci statistički značajno pala na vrijednost 1,9 mg/dL (0,9–3), što je bilo statistički signifikantno niže u odnosu na mjereno na prvi postinterventni dan ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na preintervento mjereno ( $p<0,001$ ). Vrijednost C-reaktivnog proteina preintervento kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 2,7 mg/dL (2,3–4,9), da bi prvi postinterventi dan statistički značajno porasla na vrijednost 13,9 mg/dL (8,5–31,2), dok je šest mjeseci kasnije statistički značajno pala na vrijednost 2,9 mg/dL (1,9–4), što je bilo statistički signifikantno niže u odnosu na mjereno na prvi postinterventi dan ( $p<0,001$ ), ali ne i u odnosu na preinterventno mjereno ( $p=0,100$ ).



Slika 27. Vrijednost C-reaktivnog proteina u periodu praćenja kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; \*u odnosu na vrijednost prvog mjerena u istoj grupi pacijenata; \*\*u odnosu na vrijednost drugog mjerena u istoj grupi pacijenata; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom (n=60), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ureterskopijom (n=60); CRP 1-C-reaktivni protein na 1.mjerenu, CRP 2-C-reaktivni protein na 2.mjerenu, CRP 3-C-reaktivni protein na 3.mjerenu.

Vrijednost fibrinogena preintervento kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 3,6 g/L (2,9–4,3), prvi postinterventni dan je bila 3,6 g/L (3,1–4,3) koja se nije značajno razlikovala u odnosu na preinterventno mjerjenje, da bi nakon šest mjeseci statistički značajno pala na vrijednost 2,85 g/L (2,25–3,1) što je bilo statistički signifikantno niže u odnosu na mjerjenje na prvi postinterventni dan ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na preinterventno mjerjenje ( $p<0,001$ ). Vrijednost fibrinogena preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 3,5 g/L (3,1–4,3), da bi se na mjerenu na prvi postinterventni dan statistički značajno razlikovala u odnosu na preinterventno mjerjenje [3,4 g/L (3,1–5,1), ( $p<0,001$ )], dok je nakon šest mjeseci statistički značajno pala na vrijednost 2,8 g/L (2,3–3,1) što je bilo statistički signifikantno niže u odnosu na mjerjenje na prvi postinterventni dan ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na preinterventno mjerjenje ( $p<0,001$ ).



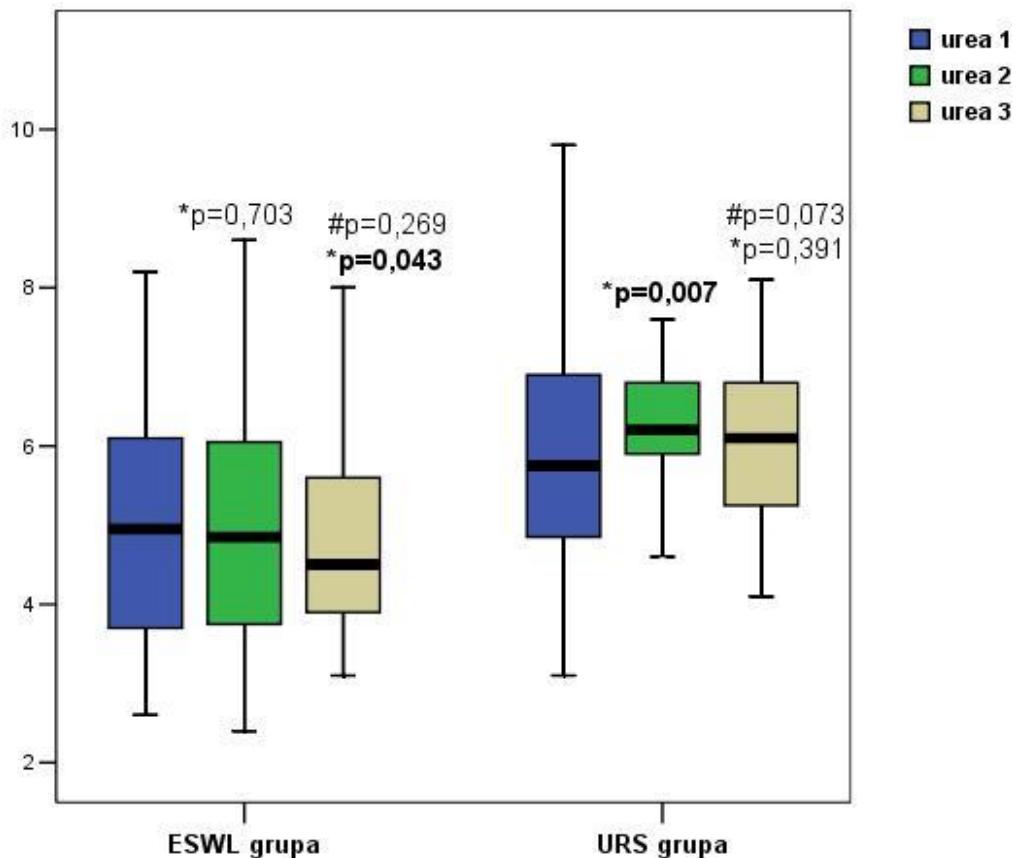
Slika 28. Vrijednost fibrinogena u periodu praćenja kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; \*u odnosu na vrijednost prvog mjerjenja u istoj grupi pacijenata; \*\*u odnosu na vrijednost drugog mjerjenja u istoj grupi pacijenata; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom (n=60), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom (n=60); FIBR 1-fibrinogen na 1.mjerenu, FIBR 2-fibrinogen na 2.mjerenu, FIBR 3-fibrinogen na 3.mjerenu.

## 5.9 Ispitivanje razlika između ispitivanih grupa u odnosu na parametre bubrežne funkcije (urea, kreatinin, proteini u urinu, klirens kreatinina)

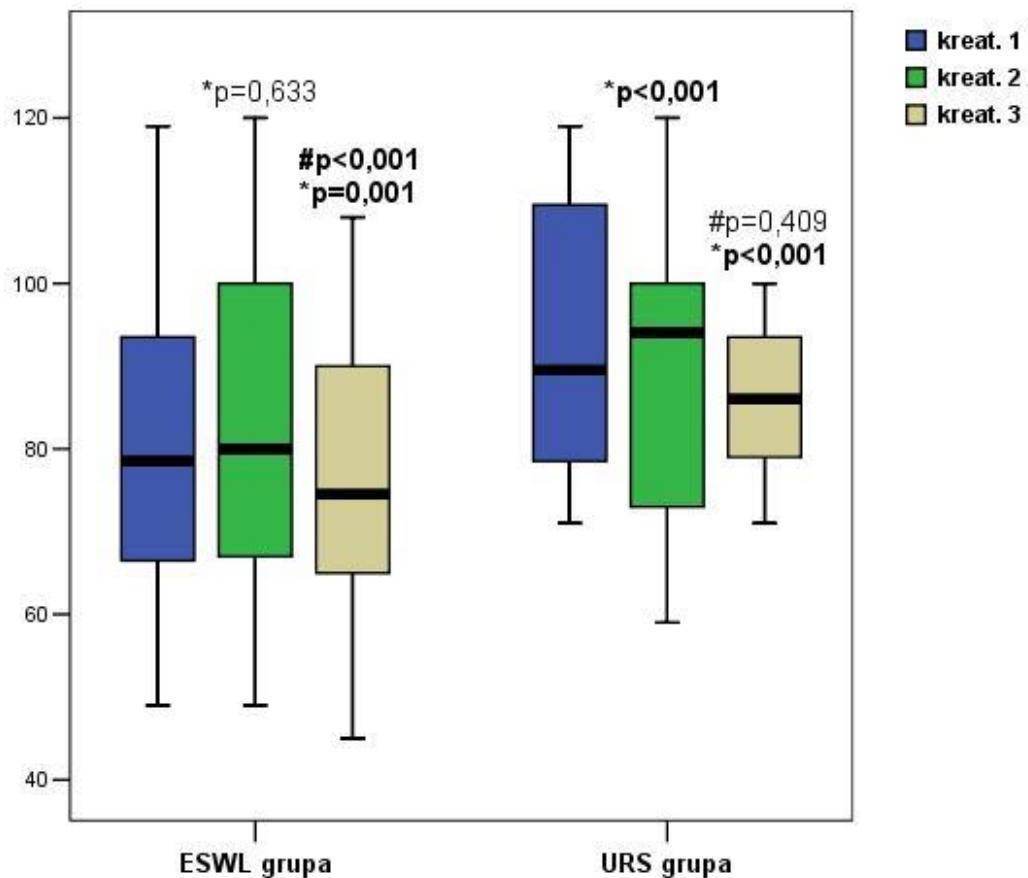
Vrijednost uree, preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom, iznosila je  $4,95\mu\text{mol/L}$  (3,8–6,1), prvi postinterventni dan  $4,85\mu\text{mol/L}$  (3,72–6,07), dok je pri mjerenu nakon šest mjeseci bila  $4,5\mu\text{mol/L}$  (3,9–5,75). Utvrđena je statistički značajna razlika u nivou uree samo između preinterventnog mjerjenja i mjerjenja nakon šest mjeseci ( $p=0,043$ ). Vrijednost uree preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je  $5,75\mu\text{mol/L}$  (4,82–6,95), da bi statistički značajno porasla pri mjerenu na prvi postinterventni dan na vrijednost  $6,2\mu\text{mol/L}$  (5,9–6,85) ( $p=0,007$ ). Vrijednost uree pri

mjerenu nakon šest mjeseci je iznosila  $6,1 \text{ } \mu\text{mol/L}$  ( $5,22$ – $6,8$ ) i nije se značajno razlikovala u odnosu na vrijednost preinterventnog mjerena i mjerena nakon šest mjeseci.



Slika 29. Vrijednost uree u periodu praćenja kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom  
Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; \*u odnosu na vrijednost prvog mjerena u istoj grupi pacijenata; \*\*u odnosu na vrijednost drugog mjerena u istoj grupi pacijenata; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom ( $n=60$ ), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uredroskopijom ( $n=60$ ); urea 1- urea na 1.mjerenu, urea 2- urea na 2.mjerenu,urea 3- urea na 3.mjerenu.

Vrijednost kreatinina preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je  $78,5 \text{ } \mu\text{mol/L}$  ( $66,25$ – $94,25$ ), prvi postinterventni danje statistički neznačajno porasla na vrijednost  $80,0 \text{ } \mu\text{mol/L}$  ( $66,5$ – $100,0$ ), dok je nakon šest mjeseci pala na vrijednost  $74,5 \text{ } \mu\text{mol/L}$  ( $64,5$ – $90,5$ ), koja je bila statistički značajno niža u odnosu na mjerene na prvi postinterventni danje ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na preinterventno mjerene ( $p<0,001$ ). Vrijednost kreatinina preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je  $89,5 \text{ } \mu\text{mol/L}$  ( $78,25$ – $109,75$ ), da bi prvi postinterventni danje statistički značajno porasla na vrijednost  $94,0 \text{ } \mu\text{mol/L}$  ( $73,0$ – $100,0$ ), ( $p<0,001$ ). Vrijednost kreatinina nakon šest mjeseci je pala na vrijednost  $86,0 \text{ } \mu\text{mol/L}$  ( $79,0$ – $93,75$ ), koja je bila statistički značajno niža u odnosu na preinterventno mjerene ( $p<0,001$ ), ali neznačajno u odnosu na mjerene na prvi postinterventni danje ( $p=0,409$ ).

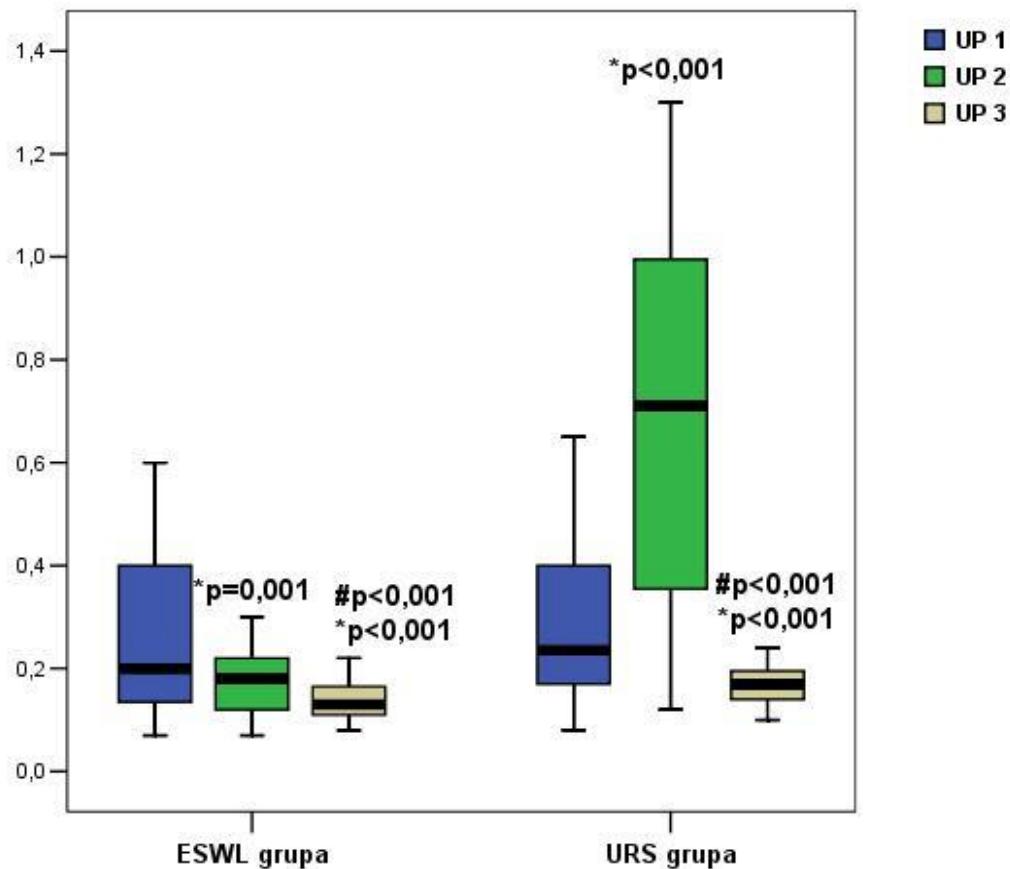


Slika 30. Vrijednost kreatinina u periodu praćenja kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; \*u odnosu na vrijednost prvog mjerjenja u istoj grupi pacijenata; \*\*u odnosu na vrijednost drugog mjerjenja u istoj grupi pacijenata; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom ( $n=60$ ), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ureterskopijom ( $n=60$ ); kreat 1 - kreatinin na 1.mjerenu, kreat 2 - kreatinin na 2.mjerenu, kreat 3 - kreatinin na 3.mjerenu.

Vrijednost ukupnih proteina u urinu preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 0,2 g/L (0,13–0,4) i bila je statistički značajno viša u odnosu na vrijednost proteina na mjerenu na prvi postinterventni dan 0,18 g/L (0,12–0,22) ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na vrijednost proteina nakon šest mjeseci, 0,13 g/L (0,11–0,16) ( $p<0,001$ ). Vrijednost ukupnih proteina u urinu na mjerenu na prvi postinterventni dan bila je statistički značajno viša u odnosu na vrijednost proteina pri mjerenu nakon šest mjeseci ( $p<0,001$ ). Vrijednost ukupnih proteina u urinu preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 0,23 g/L (0,17–0,4) i bila je statistički značajno niža u odnosu na vrijednost proteina pri mjerenu na prvi postinterventni dan 0,71 g/L (0,35–1,0) ( $p<0,001$ ), ali statistički značajno viša u odnosu na vrijednost proteina pri mjerenu nakon šest mjeseci 0,17 g/L (0,14–0,14), ( $p<0,001$ ). Vrijednost ukupnih proteina u urinu na prvi postinterventni

dan bila je statistički značajno viša u odnosu na vrijednost proteina pri mjerenu nakon šest mjeseci ( $p<0,001$ ).

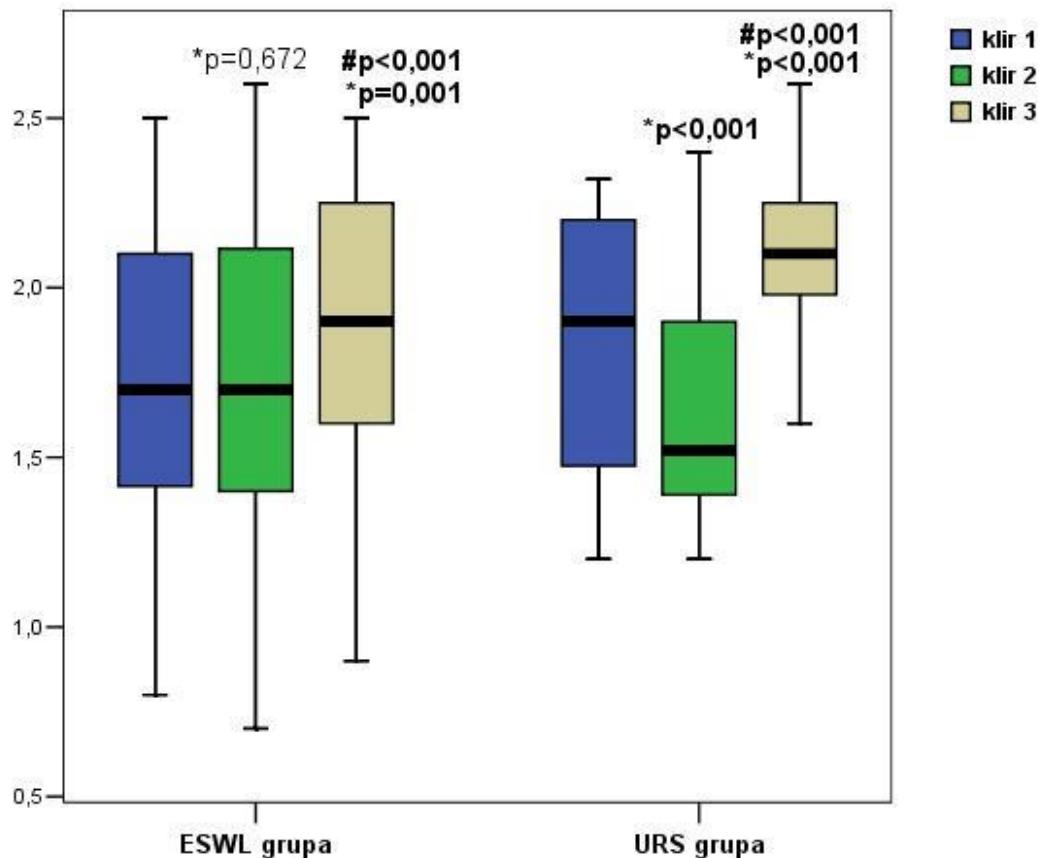


Slika 31. Vrijednost ukupnih proteina u periodu praćenja kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila);  $p$ -vjerovatnost; \*u odnosu na vrijednost prvog mjerenu u istoj grupi pacijenata; \*\*u odnosu na vrijednost drugog mjerenu u istoj grupi pacijenata; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom ( $n=60$ ), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ureterskopijom ( $n=60$ ); UP 1-fukupni proteini u urinu na 1.mjerenu, UP 2 - ukupni proteini u urinu na 2.mjerenu, UP 3 - ukupni proteini u urinu na 3.mjerenu.

Vrijednost klirensa na preinterventnom mjerenu i mjerenu na prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 1,7 mL/s (1,41–2,1). Vrijednost klirensa mjerena nakon šest mjeseci porasla je na vrijednost 1,9 mL/s (1,6–2,3), što je bilo statistički značajno više u odnosu na vrijednost pri mjerenu na prvi postinterventni dan ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na vrijednost preinterventnog mjerenu ( $p=0,001$ ). Vrijednost klirensa preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 1,9 mL/s (1,46–2,2), da bi na mjerenu na prvi postinterventni dan pala na vrijednost 1,52 mL/s (1,39–1,9), što je bilo statistički značajno niže u odnosu na vrijednost preinterventnog mjerenu ( $p<0,001$ ). Vrijednost klirensa nakon šest mjeseci je porasla na vrijednost 2,1 mL/s (1,98–2,25), što je bilo statistički značajno više u odnosu na vrijednost

mjerenja na prvi postinterventni dan ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na vrijednost preinterventnog mjerenja ( $p<0,001$ ).



Slika 32. Vrijednost klirensa u periodu praćenja kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila);  $p$ -vjerovalnost; \*u odnosu na vrijednost prvog mjerenja u istoj grupi pacijenata; \*\*u odnosu na vrijednost drugog mjerenja u istoj grupi pacijenata; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom ( $n=60$ ), URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom ( $n=60$ ); klir 1- klirens na 1.mjerenju, klir 2- klirens na 2.mjerenju, klir 3- klirens na 3.mjerenju.

## 5.10 Ispitivanje komparacije između grupa u odnosu na parametre krvne slike, upalne parametre i parametre bubrežne funkcije

Tabela 7. Komparacija parametara krvne slike pacijenata sa urolitijazom tretranih ESWL i URS tretmanom na preinterventnom mjerenu:

Varijabla	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)	P
Glukoza (mmol/L)	4,9 (4,1–6,1)	4,9 (4,0–6,1)	0,682
Broj eritrocita	4,75 (4,36–5,23)	4,57 (4,36–5,0)	0,508
Hemoglobin (g/L)	140 (127–152)	140 (136–155,2)	0,073
Hematokrit	0,41 (0,37–0,46)	0,42 (0,40–0,47)	0,059
Broj trombocita	239 (203–276)	223 (199–282,2)	0,316
INR	0,99 (0,93–1,0)	0,9 (0,86–1,0)	<b>0,042</b>
APTT	29,9 (28,4–32,8)	28,2 (26,6–29,5)	<b>&lt;0,001</b>

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretrani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretrani uretroskopijom.

U tabeli 7 prikazana je komparativna analiza parametara krvne slike (glukoza, broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, broj trombocita, INR i APTT) između pacijenata sa urolitijazom tretranih ESWL i URS tretmanom na preinterventnom mjerenu. Vrijednost INR na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretranih ESWL tretmanom iznosila je 0,99 (0,93–1,0) i bila je statistički značajno viša od vrijednosti INR na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretranih URS tretmanom, 0,9 (0,86–1,0), (p=0,042). Vrijednost APTT na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretranih ESWL tretmanom iznosila je 29,9 (28,4–32,8) i bila je statistički značajno viša od vrijednosti APTT na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretranih URS tretmanom, 28,2 (26,6–29,5), (p<0,001). Nivo glukoze, broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit i broj trombocita nisu se statistički značajno razlikovali između ispitivanih grupa.

Tabela 8. Komparacija upalnih parametara pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom na preinterventnom mjerenu:

Varijabla	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)	P
Broj leukocita	7,62 (5,98–9,06)	8,32 (6,2–10,4)	0,099
C-reaktivni protein (mg/dL)	2,4 (1,1–6,3)	2,7 (2,3–4,9)	0,634
Fibrinogen (g/L)	3,6 (2,9–4,4)	3,4 (3,0–4,2)	0,199
Sedimentacija eritrocita (mm)	14 (7–25)	16,5 (7–26,5)	0,375
Interleukin-6 (pg/mL)	1,8 (1,4–2,6)	2,9 (1,9–3,3)	<0,001

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom.

U tabeli 8 prikazana je komparativna analiza parametara krvne slike (broj leukocita, C-reaktivni protein, fibrinogen, sedimentacija eritrocita i interleukin-6) između pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom na preinterventnom mjerenu. Vrijednost interleukina-6 na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 1,8 pg/mL (1,4–2,6) i bila je statistički značajno niža od vrijednosti interleukina-6 na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom, 2,9 pg/mL (1,9–3,3), (p<0,001). Broj leukocita, koncentracija C-reaktivno proteina, nivo fibrinogena i sedimentacija eritrocita nisu se statistički značajno razlikovali između ispitivanih grupa.

Tabela 9. Komparacija parametara bubrežne funkcije pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom na preinterventnom mjerenu:

Varijabla	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)	P
Urea (μmol/L)	5,0 (3,7-6,1)	5,7 (4,8-6,9)	<b>0,012</b>
Kreatinin (μmol/L)	78,0 (66,0-95,0)	89,5 (78,2-109,7)	<b>0,001</b>
Proteini u urinu (g/L)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,4)	0,348
Cystatin-C (mg/L)	0,89 (0,76-1,1)	0,8 (0,7-1,0)	0,382
Klirens (mL/s)	1,7 (1,4-2,1)	1,9 (1,4-2,2)	0,069
Ultrazvuk (mm)	20,0 (17,0-23,0)	19,5 (16,6-23,0)	0,710

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom.

U tabeli 9 prikazana je komparativna analiza parametara bubrežne funkcije (urea, kreatinin, proteini u urinu, cystatin-C, vrijednost klirensa,dinamska scintigrafija i nalaz ultrazvuka) pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom na preinterventnom mjerenu. Vrijednost uree na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 5,0 μmol/L (1,4–2,6) i bila je statistički značajno niža od vrijednosti

uree na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom, 5,7 µmol/L (4,8–6,9), ( $p=0,012$ ). Vrijednost kreatinina na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 78,0 µmol/L (66,0–95,0) i bila je statistički značajno niža od vrijednosti kreatinina na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom, 89,5 µmol/L (78,2–109,7), ( $p=0,001$ ). Proteini u urinu, cistatin C, vrijednost klirensa i ultrazvuka nisu se statistički značajno razlikovali između ispitivanih grupa

Tabela 10. Komparacija parametara krvne slike pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom mjenih prvi postinterventni dan:

Varijabla (n=60)	ESWL grupa (n=60)	URS grupa	P
Glukoza	5,2 (4,4–5,7)	5,1 (4,5–5,9)	0,725
Broj eritrocita	4,74 (4,50–5,0)	4,59 (4,31–5,20)	0,321
Hemoglobin (g/L)	142±16,48141,	25±16,120,767	
Hematokrit	0,41 (0,38–0,44)	0,41 (0,38–0,47)	0,501
Broj trombocita	232,5 (206,7–297,2)	213,5 (173,0–264)	
<b>0,025</b>			
INR	1,03 (0,97–1,1)	0,96 (0,89–1,1)	<b>0,022</b>
APTT 30,45±2,96	28,75±2,03 <0,001		

Rezultati su prikazani kao mediana i interkvartilni interval (25–75 percentila), te kao srednja vrijednost ±SD; p-vjerovatnost; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom.

U tabeli 10 prikazana je komparativna analiza parametara krvne slike (glukoza, broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, broj trombocita, INR i APTT) između pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom mjenih prvi postinterventni dan. Broj trombocita kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosio je 232,5 (206,7–297,2) i bio je statistički značajno viši od broja trombocita mjenih prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom, 213,5 (173,0–264,0) ( $p=0,025$ ). Vrijednost INR mjerena prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 1,03 (0,97–1,1) i bila je statistički značajno viša od vrijednost INR mjenog prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom, 0,96 (0,89–1,1) ( $p=0,022$ ). Vrijednost APTT mjerena prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 30,45±2,96 i bila je statistički značajno viša od vrijednosti APTT mjenog prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom, 28,75±2,03 ( $p<0,001$ ). Nivo glukoze, broj eritrocita, hemoglobin i vrijednost hematokrita nisu se statistički značajno razlikovali između ispitivanih grupa.

Tabela 11. Komparacija upalnih parametara pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom mjenih prvi postinterventni dan:

Varijabla	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)	P
Broj leukocita	7,24 (5,8–9,0)	8,8 (5,8–13,2)	<b>0,034</b>
C-reaktivni protein (mg/dL)	2,4 (0,8–6,9)	13,9 (8,1–31,2)	<b>&lt;0,001</b>
Fibrinogen (g/L)	3,6 (3,1–4,3)	3,3 (3,1–4,9)	0,621
Sedimentacija eritrocita (mm)	15,5 (11,0–32,0)	23,5 (13,0–47,0)	<b>0,030</b>
Interleukin-6 (pg/mL)	2,33 (1,2–3,1)	7,1 (3,7–28,4)	<b>&lt;0,001</b>

Rezultati su prikazani kao mediana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretoskopijom.

U tabeli 11 prikazana je komparativna analiza parametara krvne slike (broj leukocita, C-reaktivni protein, fibrinogen, sedimentacija eritrocita i interleukin-6) između pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom mjenih prvi postinterventni dan. Broj leukocita kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih EWL tretmanom iznosio je 7,24 (5,8–9,0) i bio je statistički značajno niži od broja leukocita mjenih prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom, 8,8 (5,8–13,2) (p=0,034). Koncentracija C-reaktivnog proteina kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 2,4 mg/dL (0,8–6,9) i bila je statistički značajno niža od koncentracije C-reaktivnog proteina mjenog prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretrianih URS tretmanom, 13,9mg/dL (8,1–31,2) (p<0,001). Sedimentacija eritrocita kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 15,5 mm (11,0–32,0) i bila je statistički značajno niža od sedimentacija eritrocita mjerene prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom, 23,5 mm (13,0–47,0) (p=0,030). Vrijednost interleukina-6 mjenog prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretrianih ESWL tretmanom iznosila je 2,33 pg/mL (1,2–3,1) i bila je statistički značajno niža od vrijednosti interleukina-6 mjerene prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom, 7,1pg/mL (3,7–28,4) (p<0,001). Nivo fibrinogena nije se statistički značajno razlikovao između ispitivanih grupa.

Tabela 12. Komparacija parametara bubrežne funkcije pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom mjenih prvi postinterventni dan:

Varijabla	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)	P
Urea ( $\mu\text{mol/L}$ )	4,85 (3,72–6,07)	6,2 (5,9–6,85)	<0,001
Kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	80,0 (66,5–100,0)	94,0 (73,0–100,0)	0,189
Proteini u urinu (g/L)	0,18 (0,12–0,22)	0,71 (0,35–1,0)	0,001
Cystatin-C (mg/L)	0,9 (0,76–1,13)	1,21 (0,92–1,38)	<0,001
Klirens (mL/s)	1,7 (1,4–2,1)	1,52 (1,39–1,9)	0,418
Dinamska scintigrafija	48,65 (44,12–55,70)	50,15 (44,62–53,47)	0,836
Ultrazvuk (mm)	20,0 (17,0–23,0)	23,0 (18,0–25,0)	0,032

Rezultati su prikazani kao mediana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretoskopijom

U tabeli 12 prikazana je komparativna analiza parametara bubrežne funkcije (urea, kreatinin, proteini u urinu, cistatin-C, vrijednost klirensa, dinamska scintigrafija i nalaz ultrazvuka) pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom, a mjenih prvi postinterventni dan. Vrijednost uree mjerene prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih EWL tretmanom iznosila je 4,85  $\mu\text{mol/L}$  (3,72–6,07) i bila je statistički značajno niža od vrijednosti uree mjerene prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom, 6,2  $\mu\text{mol/L}$  (5,9–6,85), ( $p<0,001$ ). Vrijednost proteina u urinu mjenih prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 0,18 g/L (0,12–0,22) i bila je statistički značajno niža od vrijednosti proteina u urinu mjenih prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom, 0,71 g/l (0,35–1,0), ( $p=0,001$ ). Nivo cistatina C mjereno prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosio je 0,9 mg/L (0,76–1,13) i bio je statistički značajno niža od nivoa cistatin C mjereno prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom – 1,21 mg/L (0,92–1,38), ( $p<0,001$ ). Nalaz ultrazvuka kojim se mjerila širina parenhima prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosio je 20,0 mm (17,0–23,0) i bio je statistički značajno niži od nalaza ultrazvuka širine bubrežnog parenhima mjereno prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom – 23,0 (18,0–25,0), ( $p=0,032$ ). Nivo kreatinina, vrijednost klirensa i nalaz dinamske scintigrafije nisu se statistički značajno razlikovali između ispitivanih grupa.

Tabela 13. Komparacija parametara krvne slike pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom mjenih nakon šest mjeseci:

Varijabla	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)	P
Glukoza (mmol/L)	5,37±0,82	5,38±0,88	0,964
Broj eritrocita	4,83±0,41	4,69±0,42	0,067
Hemoglobin (g/L)	142 (132–150)	139 (134,5–152)	0,799
Hematokrit	0,43 (0,39–0,45)	0,44 (0,41–0,48)	0,053
Broj trombocita	246,80±60,44	235,20±54,4	0,271
INR	1,0 (0,98–1,12)	1,02 (0,96–1,19)	0,788
APTT	29,3 (27,6–32,6)	29,3 (27,1–30,1)	0,179

Rezultati su prikazani kao mediana i interkvartilni interval (25–75 percentila), te kao srednja vrijednost ±SD; p-vjerovatnost; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom.

U tabeli 13 prikazana je komparativna analiza parametara krvne slike (glukoza, broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, broj trombocita, INR i APTT) između pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS mjerena nakon šest mjeseci. Nivo glukoze, broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, broj trombocita, vrijednost INR i APTT nisu se statistički značajno razlikovali između ispitivanih grupa

Tabela 14. Komparacija upalnih parametara pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom mjenih nakon šest mjeseci:

Varijabla	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)	P
Broj leukocita	6,95±1,68	7,48±1,21	0,054
C-reaktivni protein (mg/dL)	1,9 (0,9–3,0)	3,0 (1,9–4,02)	<0,001
Fibrinogen (g/L)	2,85 (2,22–3,10)	2,80 (2,30–3,10)	0,708
Sedimentacija eritrocita (mm)	9,0 (5,0–12,0)	8,0 (5,0–10,0)	0,652

Rezultati su prikazani kao mediana i interkvartilni interval (25–75 percentila), te kao srednja vrijednost ±SD; p-vjerovatnost; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom

U tabeli 14 prikazana je komparativna analiza parametara krvne slike (broj leukocita, C-reaktivni protein, fibrinogen i sedimentacija eritrocita) između pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom mjenih nakon šest mjeseci. Koncentracija C-reaktivnog proteina kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 1,9 mg/dL (0,9–3,0) i bila je statistički značajno niža od koncentracije C-reaktivnog proteina mjenog nakon šest mjeseci kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom, 3,0 mg/dL (1,9–4,02), ( $p<0,001$ ). Broj leukocita, nivo fibrinogena, te sedimentacija eritrocita nisu se statistički značajno razlikovali između ispitivanih grupa.

Tabela 15. Komparacija parametara bubrežne funkcije pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom mjereneh nakon šest mjeseci:

Varijabla	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)	P
Urea ( $\mu\text{mol/L}$ )	4,5 (3,9–5,75)	6,1 (5,22–6,8)	<0,001
Kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	74,5 (64,5–90,5)	86,0 (79,0–93,75)	0,002
Proteini u urinu (g/L)	0,13 (0,11–0,16)	0,17 (0,14–0,19)	<0,001
Cystatin-C (mg/L)	0,8 (0,7–0,89)	0,72 (0,67–0,79)	0,008
Klirens (mL/s)	1,9 (1,6–2,2)	2,1 (1,98–2,25)	0,019
Ultrazvuk (mm)	20,0 (17,0–23,0)	19,0 (16,6–23,0)	0,656

Rezultati su prikazani kao medijana i interkvartilni interval (25–75 percentila); p-vjerovatnost; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom.

U tabeli 15 prikazana je komparativna analiza parametara bubrežne funkcije (urea, kreatinin, proteini u urinu, cistatin-C, vrijednost klirensa, dinamska scinitigrafija i nalaz ultrazvuka) pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom, a mjereneh nakon šest mjeseci. Vrijednost uree mjerene nakon šest mjeseci kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 4,5  $\mu\text{mol/L}$  (3,9–5,75) i bila je statistički značajno niža od vrijednosti uree mjerene nakon šest mjeseci kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom, 6,1  $\mu\text{mol/L}$  (5,22–6,8), ( $p<0,001$ ). Vrijednost kreatinina mjerenoj nakon šest mjeseci kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 74,5  $\mu\text{mol/L}$  (64,5–90,5) i bila je statistički značajno niža od vrijednosti kreatinina mjerenoj nakon šest mjeseci kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom, 86,0  $\mu\text{mol/L}$  (79,0–93,75), ( $p=0,002$ ). Vrijednost proteina u urinu mjereneh nakon šest mjeseci kod pacijenata sa urolitijazom tretirianih ESWL tretmanom iznosila je 0,13 g/L (0,11–0,16) i bila je statistički značajno niža od vrijednosti proteina u urinu mjereneh nakon šest mjeseci kod pacijenata sa urolitijazom tretirianih URS tretmanom, 0,17 g/L (0,14–0,19), ( $p<0,001$ ). Nivo cistatina C mjerenoj nakon šest mjeseci kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosio je 0,8 mg/L (0,7–0,89) i bio je statistički značajno viši od nivoa cistatina C mjerenoj nakon šest mjeseci kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom, 0,72 mg/L (0,67–0,79), ( $p=0,008$ ). Vrijednost klirensa kreatinina mjerenoj nakon šest mjeseci kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 1,9 mL/s (1,6–2,2) i bila je statistički značajno niža od vrijednosti klirensa kreatinina mjerenoj nakon šest mjeseci kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom, 2,1 mL/s (1,98–2,25), ( $p=0,019$ ). Nalazi dinamske scintigrafije i ultrazvuka kojima se mjerila širina parenhima bubrega nisu se statistički značajno razlikovali između ispitivanih grupa.

## 5.11 Ispitivanje povezanosti (između grupa) parametara krvne slike, upalnih parametara i parametara bubrežne funkcije u odnosu na interleukin-6

Tabela 16. Odnos parametara krvne slike i interleukina-6 mjerenih preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)
Glukoza (mmol/L)	Rho=-0,30	Rho=-0,021
Broj eritrocita	Rho=0,025	Rho=0,055
Hemoglobin (g/L)	Rho=0,019	Rho=-0,102
Hematokrit	Rho=0,052	Rho=0,022
Broj trombocita	Rho=-0,125	<b>Rho=-0,696**</b>
INR	Rho=-0,069	<b>Rho=0,261*</b>
APTT	Rho=-0,211	Rho=0,105
Holesterol (mmol/L)	Rho=-0,214	<b>Rho=-0,370**</b>
Trigliceridi (mmol/L)	Rho=0,071	<b>Rho=-0,308*</b>

*Ro-Spermanov (Rho- Spearman) koeficijent korelacije, \*p<0,05; \*\*p<0,01; ESWL grupa- pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ureterskopijom.*

U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom parametri krvne slike (glukoza, broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, broj trombocita, INR, APTT, vrijednost holesterola i triglycerida) nisu statistički značajno korelirali sa koncentracijom interleukina-6 mjerenih preinterventno. U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom utvrđena je statistički negativna korelacija između interleukina-6 i broja trombocita (Rho= -0,696; p<0,01), interleukina-6 i nivoa holesterola (Rho= -0,370; p<0,01), te između interleukina-6 i nivoa triglycerida (Rho= -0,308; p<0,05). Pozitivna korelacija u istoj grupi pacijenata utvrđena je između interleukina-6 i vrijednosti INR (Rho= 0,261; p<0,05) (Tabela 16).

Tabela 17. Odnos upalnih parametara i interleukina-6 mjerenih preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	Interleukin-6	
	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)
Broj leukocita	Rho=0,045	Rho=-0,206
C-reaktivni protein (mg/dL)	<b>Rho=0,314*</b>	Rho=-0,138
Fibrinogen (g/L)	<b>Rho=0,266*</b>	Rho=0,042
Sedimentacija eritrocita (mm)	Rho=0,068	Rho=0,117

*Ro- Spermanov koeficijent korelacije, \*p<0,05, ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ureterskopijom*

Utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između interleukina-6 i C reaktivnog proteina ( $\text{Rho}=0,314$ ;  $p<0,05$ ), te između interleukina-6 i vrijednosti fibrinogena ( $\text{Rho}=0,266$ ;  $p<0,05$ ) kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom, a mjerenih preinterventno. Broj leukocita i sedimentacija eritrocita nisu statistički značajno korelirali sa interleukinom-6 u ovoj grupi pacijenata. Upalni parametri (broj leukocita, C-reaktivni protein, fibrinogen i sedimentacija eritrocita) nisu statistički značajno korelirali koncentracijom interleukina-6 mjerenih preinterventno u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom (Tabela 17).

Tabela 18. Odnos parametara bubrežne funkcije i interleukina-6 mjerenih preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	Interleukin-6	
	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)
Urea ( $\mu\text{mol/L}$ )	Rho=0,212	<b>Rho=0,504**</b>
Kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	Rho=0,030	Rho=-0,284
Proteini u urinu (g/L)	<b>Rho=0,282*</b>	Rho=-0,239
Cystatin-C (mg/L)	<b>Rho=-0,264*</b>	<b>Rho=-0,361**</b>
Klirens (mL/s)	Rho=0,181	<b>Rho=0,528**</b>
Dinamska scintigrafija	Rho=0,041	Rho=0,052
Ultrazvuk (mm)	Rho=-0,061	Rho=0,067

*Ro-Spermanov koeficijent korelacijske, \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroškopijom*

U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između interleukina-6 i proteina u urinu ( $\text{Rho}=0,282$ ;  $p<0,05$ ), te statistički značajna negativna korelacija između interleukina-6 i cistatina C ( $\text{Rho}=-0,264$ ;  $p<0,05$ ). Ostali parametri bubrežne funkcije (urea, kreatini, klirens, nalaz dinamske scintigrafske i ultrazvuka) nisu statistički značajno korelirali sa koncentracijom interleukina-6 mjerenih preinterventno u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom. U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom interleukin-6 je statistički značajno pozitivno korelirali sa ureom ( $\text{Rho}=0,504$ ;  $p<0,01$ ) i klirensom kreatinina ( $\text{Rho}=0,528$ ;  $p<0,01$ ), te statistički značajno negativno je korelirao sa cistatinom C ( $\text{Rho}=-0,361$ ;  $p<0,01$ ). Ostali parametri bubrežne funkcije (kreatinin, proteini u urinu i ultrazvuka) nisu statistički značajno korelirao sa koncentracijom interleukina-6 mjerenog preinterventno u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom (Tabela 18).

Tabela 19. Odnos parametara krvne slike i interleukina-6 mjereneih prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	Interleukin-6 (pg/mL)	
	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)
Glukoza (mmol/L)	Rho=0,128	Rho=-0,004
Broj eritrocita	Rho=0,065	Rho=-0,220
Hemoglobin (g/L)	Rho=-0,123	Rho=-0,004
Hematokrit	Rho=-0,065	Rho=-0,066
Broj trombocita	Rho=-0,177	Rho=-0,215
INR	Rho=0,088	Rho=0,167
APTT	Rho=-0,003	<b>Rho=0,217*</b>

*Ro-Spermanov koeficijent korelacijs, \*p<0,05; \*\*p<0,01; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom*

U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom parametri krvne slike (glukoza, broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, broj trombocita, INR i APTT) nisu statistički značajno korelirali sa koncentracijom interleukina-6 pri mjerenu prvi postinterventni dan. U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom interleukin-6 je statistički značajno pozitivno korelirao sa APTT (Rho=0,217; p<0,05), dok ostali parametri krvne slike (glukoza, broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, broj trombocita i INR) nisu statistički značajno u korelirali sa koncentracijom interleukina-6 mjereni prvi postinterventni dan (Tabela 19).

Tabela 20. Odnos upalnih parametara i interleukina-6 mjereneih prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	Interleukin-6 (pg/mL)	
	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)
Broj leukocita	Rho=0,115	<b>Rho=0,278*</b>
C-reaktivni protein (mg/dL)	Rho=0,203	<b>Rho=0,600**</b>
Fibrinogen (g/L)	Rho=0,198	Rho=0,150
Sedimentacija eritrocita (mm)	Rho=0,175	<b>Rho=0,493**</b>

*Ro-Spermanov koeficijent korelacijs, \*p<0,05; \*\*p<0,01; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom.*

U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom upalni parametri (broj leukocita, C-reaktivni protein, fibrinogen i sedimentacija eritrocita) nisu statistički značajno korelirali sa koncentracijom interleukina-6, a mjereneih prvi postinterventni dan. U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom pri mjeranjima prvi postinterventni dan interleukin-6 je statistički značajno pozitivno korelirao sa brojem leukocita

(Rho= 0,278; p<0,05), C-reaktivnim proteinom (Rho=0,600; p<0,01), te sa sedimentacijom eritrocita (Rho=0,493; p<0,01). Fibrinogen nije statistički značajno u korelirao sa koncentracijom interleukina-6 pri mjerenu na prvi postinterventni dan u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS (Tabela 20).

Tabela 21. Odnos parametara bubrežne funkcije i interleukina-6 mjenih prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	Interleukin - 6	
	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)
Urea (μmol/L)	Rho=0,094	Rho=0,020
Kreatinin (μmol/L)	Rho=0,067	Rho=-0,153
Proteini u urinu (g/L)	<b>Rho=0,442**</b>	Rho=-0,029
Cystatin-C (mg/L)	Rho=-0,198	Rho=-0,206
Klirens (mL/s)	Rho=-0,118	Rho=-0,024
Dinamska scintigrafija	Rho=0,042	Rho=-0,063
Ultrazvuk (mm)	Rho=0,001	Rho=0,234

*Ro-Spermanov koeficijent korelacije, \*p<0,05; \*\*p<0,01; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom*

U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom pri mjerenu prvi postinterventni dan interleukin-6 je statistički značajno pozitivno korelirao sa koncentracijom proteina u urinu (Rho=0,442; p<0,01). Ostali parametri bubrežne funkcije (urea, kreatinin, cystatin-C, klirens kreatinina, nalaz dinamske scintigrafije i ultrazvuka) nisu statistički značajno korelirali sa koncentracijom interleukina-6 pri mjerenu na prvi postinterventni dan u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom. U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom parametri bubrežne funkcije nisu statistički značajno korelirali sa koncentracijom interleukina-6 pri mjerenu na prvi postinterventni dan (Tabela 21).

Tabela 22. Nezavisni prediktori interleukina-6 mjereni prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom:

Model	Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovan keoficijenti		95% IP		
	B	Standardna greška	Beta	T	P	Donja granica	Gornja granica
Cystatin-C	23,524	9,076	0,490	2,591	<b>0,012</b>	5,333	41,714
SE	0,216	0,117	0,221	1,842	0,070	-0,019	0,451
Klirens	9,100	8,483	0,204	1,072	0,288	-7,901	26,102
Proteini u urinu	8,430	5,723	0,177	1,473	0,146	-3,038	19,899

Zavisna varijabla: interleukin-6 na drugom mjerenu

SE – sedimentacija eritrocita; 95% IP- 95% interval pouzdanosti

Multiplom linearnom regresijom ispitivani su nezavisni prediktori interleukina-6 mjereni prvi postinterventni dan nakon ESWL-a. U svrhu ispitivanja nezavisnih prediktora navedenih parametara u model regresivne analize uvrstili smo varijable koje su u univariatnoj regresivnoj analizi bile povezane sa interleukinom-6 pri mjerenu na prvi postinterventni dan: ukupni proteini mjereni preoperativno, te sedimentacija eritrocita, cistatin C i klirens kreatinina mjereni prvi postinterventni dan. Utvrđeno je da je jedini cistatin C bio nezavisni pozitivni prediktor interleukina-6 na mjerenu prvi postinterventni dan. Navedeni model mogao je objasniti 33,4% variance u rezultatima ( $R^2=0,334$ ) (Tabela 22).

Tabela 23. Nezavisni prediktori interleukina-6 mjereni prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretrianih URS tretmanom:

Model	Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovan i keoficijenti		95% IP		
	B	Standardna greška	Beta	t	P	Donja granica a	Gornja granica
Urea	-1,419	2,500	-0,067	-0,567	0,572	-6,444	3,604
Kreatinin	0,580	0,216	0,264	2,685	<b>0,009</b>	0,146	1,014
fibrinogen	-	10,858	4,838	-0,275	-2,243	<b>0,029</b>	-20,582
holesterol	-	7,789	4,128	0,202	1,886	0,065	-0,507
Cystatin-C	-	15,942	7,455	-0,183	-2,138	<b>0,037</b>	-30,924
hemoglobin	-	0,3790	0,174	-0,184	-2,173	<b>0,034</b>	-0,730
Broj Tr	-	-0,170	0,049	-0,352	-3,452	<b>0,001</b>	-0,270
Proteini u urinu	-	3,329	1,345	0,178	2,475	<b>0,016</b>	0,626
CRP	-	1,219	0,221	0,540	5,505	<0,001	0,774
Nalaz UZ	-	0,903	0,482	0,133	1,874	0,066	-0,065
Zavisna varijabla: interleukin-6 na drugom mjerenuju							

Broj Tr – broj trombocita; CRP – C-reaktivni protein; UZ – ultrazvuk; 95% IP- 95% interval pouzdanosti

Multiplom linearnom regresijom ispitivani su nezavisni prediktori interleukina-6 na mjerenuju prvi postinterventni dan nakon URS tretmana. U svrhu ispitivanja nezavisnih prediktora navedenih parametara u model regresivne analize uvrstili smo varijable koje su u univarijantnoj regresivnoj analizi bile povezane sa interleukinom-6 na mjerenuju prvi postinterventni dan: urea, kreatinin, fibrinogen, holesterol, cistatin-C na preinterventnom mjerenuju, te hemoglobin, broj trombocita, proteini u urinu, CRP i ultrazvučni nalaz na mjerenuju prvi postinterventni dan.

Nezavisni pozitivni prediktori interleukina-6 na mjerenuju prvi postinterventni dan bili su kreatinin, proteini u urinu i CRP, dok su fibrinogen, cistatin-C, hemoglobin i broj trombocita bili nezavisni negativni prediktori. Navedeni model mogao je objasniti 76,9% promjene u rezultatima ( $R^2=0,769$ ), (Tabela 23).

## 5.12 Ispitivanje povezanosti (između grupa) parametara krvne slike, upalnih parametara i parametara bubrežne funkcije u odnosu na cistatin C

Tabela 24. Odnos parametara krvne slike i cistatina C na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	cystatin-C (mg/L)	
	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)
Glukoza (mmol/L)	Rho=0,207	Rho=0,015
Broj eritrocita	Rho=0,111	Rho=0,011
Hemoglobin (g/L)	Rho=0,075	<b>Rho=0,314*</b>
Hematokrit	Rho=0,090	Rho=0,166
Broj trombocita	<b>Rho=0,327*</b>	<b>Rho=0,378**</b>
INR	Rho=0,069	Rho=-0,197
APTT	Rho=0,111	Rho=-0,115
Holesterol (mmol/L)	Rho=0,198	Rho=-0,110
Trigliceridi (mmol/L)	Rho=0,155	<b>Rho=0,656**</b>

*Ro-Spermanov koeficijent korelacije, \*p<0,05; \*\*p<0,01; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom*

U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom od parametara krvne slike (glukoza, broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, broj trombocita, INR, APTT, vrijednost holesterola i triglicerida), samo je broj trombocita statistički značajna pozitivna korelacija sa cistatinom C ( $\text{Rho}=0,327$ ;  $p<0,05$ ), dok ostali parametri nisu statistički značajno u korelaciji sa koncentracijom cistatina C na preinterventnom mjerenu. U grupi pacijenata sa urolitijazom, tretiranih URS tretmanom, utvrđena je statistički značajna pozitivna korleacija između cistatina C i hemoglobina ( $\text{Rho}=0,314$ ;  $p<0,05$ ), broja trombocita ( $\text{Rho}=0,378$ ;  $p<0,01$ ) i triglicerida ( $\text{Rho}=0,656$ ;  $p<0,01$ ), dok ostali parametri nisu statistički značajno korelirali sa koncentracijom cistatina C na preinterventnom mjerenu (Tabela 24).

Tabela 25. Odnos upalnih parametara i cistatina C na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	cystatin-C (mg/L)	
	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)
Broj leukocita	Rho=-0,077	Rho=-0,130
C-reaktivni protein (mg/dL)	Rho=-0,041	Rho=-0,240
Fibrinogen (g/L)	Rho=0,055	Rho=0,070
Sedimentacija eritrocita (mm)	Rho=0,064	<b>Rho=-0,456**</b>

*Ro-Spermanov koeficijent korelacijs, \*p<0,05; \*\*p<0,01; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ureterskopijom*

U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom upalnih parametri (broj leukocita, C-reaktivni protein, fibrinogen i sedimentacija eritrocita) nisu statistički značajno korelirali sa koncentracijom cistatina C na preinterventnom mjerenu. U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom na preinterventnom mjerenu samo je sedimentacija eritrocita statistički značajno negativno korelirala sa koncentracijom cistatina C na preinterventnom mjerenu (Rho= -0,456; p<0,01), dok ostali parametri nisu statistički značajno korelirali sa koncentracijom cistatina C (Tabela 25).

Tabela 26. Odnos parametara bubrežne funkcije i cistatina C na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	cystatin-C (mg/L)	
	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)
Urea (μmol/L)	<b>Rho=0,387**</b>	Rho=-0,232
Kreatinin (μmol/L)	<b>Rho=0,483**</b>	<b>Rho=0,285*</b>
Proteini u urinu (g/L)	Rho=0,211	<b>Rho=0,593**</b>
Klirens (mL/s)	<b>Rho=-0,811**</b>	<b>Rho=-0,588**</b>
Ultrazvuk (mm)	Rho=-0,065	Rho=0,048

*Ro-Spermanov koeficijent korelacijs, \*p<0,05; \*\*p<0,01; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ureterskopijom*

U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom na preinterventnom mjerenu cistatin C je statistički značajno pozitivno korelirao sa koncentracijom uree (Rho=0,387; p<0,01) i sa nivoom kreatinina (Rho=0,438; p<0,01), a negativno sa klirensom kreatinina (Rho=-0,811; p<0,01). Ostali parametri bubrežne funkcije nisu statistički značajno korelirali sa cistatinom C u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom na

preinterventnom mjerenu. U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom na preinterventnom mjerenu cistatin C je statistički značajno pozitivno korelirao sa nivoom kreatinina ( $\text{Rho}=0,285$ ;  $p<0,05$ ) i koncentracijom proteina u urinu ( $\text{Rho}=0,593$ ;  $p<0,01$ ), te statistički značajno negativno sa klirensom kreatinina ( $\text{Rho}=-0,588$ ;  $p<0,01$ ). Ostali parametri bubrežne funkcije nisu statistički značajno korelirali sa cistatinom C u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom na preinterventnom mjerenu. (Tabela 26)

Tabela 27. Odnos parametara krvne slike i cistatina C na mjerenu prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	cystatin-C (mg/L)	
	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)
Glukoza (mmol/L)	Rho=0,184	Rho=0,082
Broj eritrocita	Rho=0,110	<b>Rho=-0,293*</b>
Hemoglobin (g/L)	Rho=0,046	<b>Rho=-0,454**</b>
Hematokrit	Rho=0,072	<b>Rho=-0,415**</b>
Broj trombocita	<b>Rho=0,269*</b>	Rho=-0,126
INR	Rho=-0,040	Rho=0,023
APTT	Rho=0,022	Rho=-0,035

*Ro-Spermanov koeficijent korelacije, \*p<0,05; \*\*p<0,01; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom*

U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom od parametara krvne slike (glukoza, broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, broj trombocita, INR, APTT), samo je broj trombocita statistički značajno pozitivno korelirao sa cistatinom C ( $\text{Rho}=0,269$ ;  $p<0,05$ ), dok ostali parametri nisu statistički značajno korelirali sa koncentracijom cistatina C na mjerenu prvi postinterventni dan. U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom utvrđena je statistički značajna negativna korelacija između cistatina C i broja eritrocita ( $\text{Rho} = -0,293$ ;  $p<0,05$ ), hemoglobina ( $\text{Rho} = -0,454$ ;  $p<0,01$ ) i hematokrita ( $\text{Rho} = -0,415$ ;  $p<0,01$ ), dok ostali parametri nisu statistički značajno korelirali sa koncentracijom cistatina C na mjerenu prvi postinterventni dan (Tabela 27).

Tabela 28. Odnos upalnih parametara i cistatina C na mjerenu prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	cystatin-C (mg/L)	
	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)
Broj leukocita	Rho=-0,023	Rho=-0,148
C-reaktivni protein (mg/dL)	Rho=-0,006	<b>Rho=-0,381**</b>
Fibrinogen (g/L)	Rho=0,096	<b>Rho=-0,557**</b>
Sedimentacija eritrocita (mm)	Rho=0,162	Rho=-0,095

*Ro-Spermanov koeficijent korelacije, \*p<0,05; \*\*p<0,01; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretralnim skopijom*

U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom upalni parametri (broj leukocita, C-reaktivni protein, fibrinogen i sedimentacija eritrocita) nisu statistički značajno korelirali sa koncentracijom cistatina C na mjerenu prvi postinterventni dan. U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom na mjerenu prvi postinterventni dan cistatina C statistički je značajno negativno korelirao sa sedimentacijom eritrocita (Rho=-0,381; p<0,05) i fibrinogenom (Rho=-0,557; p<0,01) dok ostali parametri nisu statistički značajno korelirali sa koncentracijom cistatina C (Tabela 28).

Tabela 29. Odnos parametara bubrežne funkcije i cistatina C na mjerenu prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	cystatin-C (mg/L)	
	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)
Urea (μmol/L)	<b>Rho=0,419**</b>	Rho=0,049
Kreatinin (μmol/L)	<b>Rho=0,497**</b>	<b>Rho=-0,265*</b>
Proteini u urinu (g/L)	Rho=-0,010	<b>Rho=0,425**</b>
Klirens (mL/s)	<b>Rho=-0,870**</b>	<b>Rho=-0,617**</b>
Dinamska scintigrafija	Rho=-0,153	Rho=0,053
Ultrazvuk (mm)	Rho=-0,002	<b>Rho=0,291*</b>

*Ro-Spermanov koeficijent korelacije, \*p<0,05; \*\*p<0,01; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretralnim skopijom*

U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom na mjerenu prvi postinterventni dan cistatin C je statistički značajno pozitivno korelirao sa koncentracijom uree (Rho=0,419; p<0,01) i sa nivoom kreatinina (Rho=0,497; p<0,01), a negativno sa klirensom (Rho=-0,870; p<0,01). Ostali parametri bubrežne funkcije nisu statistički značajno korelirali sa cistatinom C u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom. U

grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom na mjerenu prvi postinterventni dan cistatin C je statistički značajno negativno korelirao sa nivoom kreatinina ( $\text{Rho}=-0,265$ ;  $p<0,05$ ) i sa klirensom kreatinina ( $\text{Rho}=-0,617$ ;  $p<0,01$ ), dok statistički značajno pozitivno sa koncentracijom proteina u urinu ( $\text{Rho}=0,425$ ;  $p<0,01$ ) i ultrazvučnim nalazom mjerena širine parenhima bubrega ( $\text{Rho}=0,291$ ;  $p<0,05$ ). Ostali parametri bubrežne funkcije nisu statistički značajno korelirali sa cistatinom C u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom na mjerenu prvi postinterventni dan. (Tabela 29)

Tabela 30. Nezavisni prediktori cistatina C na mjerenu prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom:

Model	Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovan i koeficijenti		t	P	95% IP	
	B	Standardna greška	Beta				Donja granica	Gornja granica
Urea 1m	0,077	0,031	0,371	2,471	<b>0,016</b>	0,014	0,140	
Urea 2m	-0,027	0,026	-0,153	-1,005	0,319	-0,080	0,026	
Kreatinin 1m	0,004	0,004	0,404	1,150	0,255	-0,003	0,013	
Kreatinin 2m	-0,002	0,004	-0,211	-0,549	0,585	-0,012	0,007	
Klirens 1m	0,217	0,157	0,204	1,385	0,172	-0,097	0,533	<b>&lt;0,00</b>
Klirens 2m	-0,678	0,135	-0,728	-4,993	<b>1</b>	-0,951	-0,405	
Mokraćna kiselina	0,000	0,000	0,054	0,542	0,590	-0,000	0,001	

Zavisna varijabla: Cistatin C mjerena prvi postoperativni dan

*Urea 1m-urea iz prvog mjerena; urea 2m-urea iz drugog mjerena; kreatinin 1m-kreatinin iz prvog mjerena, kreatinin 2m-kreatinin iz drugog mjerena; klirens 1m- klirens iz prvog mjerena; klirens 2m-klirens iz drugog mjerena; 95% IP- 95% interval pouzdanosti.*

Multiplom linearnom regresijom ispitivani su nezavisni prediktori cistatina C na mjerenu prvi postinterventni dan nakon ESWL-a. U svrhu ispitivanja nezavisnih prediktora navedenih parametara u model regresivne analize uvrstili smo varijable koje su u univariantnoj regresivnoj analizi bile povezane sa cistatinom C na mjerenu prvi postinterventni dan: urea, kreatinin i klirens kreatinina mjerena preinterventno i prvi postinterventni dan i mokraćna kiselina. Nezavisni pozitivni prediktor cistatina C na mjerenu prvi postinterventni dan bila je urea iz prvog mjerena (preinterventno), dok je nezavisni negativni prediktor bio klirens kreatinina iz drugog mjerena (postinterventno). Navedeni model mogao je objasniti 74,0% variance u rezultatima ( $R^2=0,740$ ) (Tabela 30).

Tabela 31. Nezavisni prediktori cistatina C nakon šest mjeseci kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom:

Model	Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovani keoficijenti		t	P	95% IP	
	B	Standardna greška	Beta				Donja granica	Gornja granica
Fibrinogen 1m	0,025	0,130	0,047	0,192	0,847	-0,237	0,288	
Fibrinogen 2m	-0,104	0,097	-0,276	-1,068	0,290	-0,300	0,091	
Klirens 1m	0,101	0,186	0,079	0,547	0,586	-0,271	0,475	
Klirens 2m	-0,669	0,239	-0,443	-2,798	<b>0,007</b>	-1,148	-0,189	
Hct	0,272	1,419	0,026	0,191	0,848	-2,576	3,121	
Nalaz UZ 2m	0,007	0,011	0,080	0,663	0,509	.0,014	0,029	

Ovisna varijable: Cistatin C na drugom mjerenu

Fibrinogen 1m- fibrinogen iz prvog mjerenu; Fibrinogen 2m- fibrinogen iiz drugog mjerenu; klirens 1m - iz prvog mjerenu; klirens 2m – klirens iz drugog mjerenu; Hct – hematokrit; Uz – ultrazvuk; 95% IP- 95% interval pouzdanosti

Multiplom linearnom regresijom ispitivani su nezavisni prediktori cistatina C nakon šest mjeseci URS-a. U shvruhu ispitivanja nezavisnih prediktora navedenih parametara u model regresivne analize uvrstili smo varijable koje su u univariantnoj regresivnoj analizi bile povezane sa cistatinom C na mjerenu prvi postinterventni dan: fibrinogen i klirens kreatinina mjereni preinterventno i prvi postinterventni dan, hematokrit iz mjerena preinterventno, te nalaz ultrazvuka iz mjerena prvog postinterventnog dana. Nezavisni negativni prediktor cistatina C na mjerenu prvog postinterventnog dana bio je klirens kreatinina iz mjerena prvog postinterventnog dana. Navedeni model mogao je objasniti 54,8% variance u rezultatima ( $R^2=0,548$ ) (Tabela 31).

Tabela 32. Odnos parametara krvne slike i cistatina C na mjerenu nakon šest mjeseci kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	cystatin-C (mg/L)	
	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)
Glukoza (mmol/L)	Rho=0,208	Rho=-0,006
Broj eritrocita	Rho=0,021	Rho=-0,024
Hemoglobin (g/L)	Rho=-0,041	Rho=0,099
Hematokrit	Rho=-0,105	Rho=-0,039
Broj trombocita	Rho=0,222	Rho=0,246
INR	Rho=-0,138	Rho=-0,205
APTT	Rho=0,066	Rho=-0,070

*Ro-Spermanov koeficijent korelacijs, \*p<0,05; \*\*p<0,01; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom*

Nije utvrđena statistički značajna korelacija između parametara krvne slike (glukoza, broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, broj trombocita, INR, APTT) i cistatina C ni u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom, niti tretiranih URS tretmanom (Tabela 32).

Tabela 33. Odnos upalnih parametara i cistatina C na mjerenu nakon šest mjeseci kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	cystatin-C (mg/L)	
	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)
Broj leukocita	Rho=0,028	<b>Rho=0,356*</b>
C-reaktivni protein (mg/dL)	Rho=-0,004	Rho=0,172
Fibrinogen (g/L)	Rho=-0,082	Rho=-0,128
Sedimentacija eritrocita (mm)	Rho=0,174	Rho=-0,181

*Ro-Spermanov koeficijent korelacijs, \*p<0,05; \*\*p<0,01; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom*

Nije utvrđena statistički značajna korelacija između upalnih parametara (broj leukocita, C-reaktivni protein, fibrinogen i sedimentacija eritrocita) i cistatina C u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom, dok u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija samo sa brojem leukocita (Rho=0,356; p<0,05), (Tabela 33).

Tabela 34. Odnos parametara bubrežne funkcije i cistatina C na mjerenu nakon šest mjeseci kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	cystatin-C (mg/L)	
	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)
Urea (μmol/L)	Rho=0,226	<b>Rho=-0,322*</b>
Kreatinin (μmol/L)	<b>Rho=0,337*</b>	Rho=0,017
Proteini u urinu (g/L)	Rho=0,141	<b>Rho=0,326*</b>
Klirens (mL/s)	<b>Rho=-0,650**</b>	<b>Rho=-0,615**</b>
Dinamska scintigrafija	Rho=-0,083	Rho=0,037
Ultrazvuk (mm)	Rho=0,006	Rho=0,106

*Ro-Spermanov koeficijent korelacije, \*p<0,05; \*\*p<0,01; ESWL grupa–pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa–pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom*

U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom, na mjerenu nakon šest mjeseci, cistatin C je statistički značajno pozitivno korelirao sa koncentracijom kreatinina (Rho=0,337; p<0,05), a negativno sa klirensom kreatinina (Rho=-0,650; p<0,01). Ostali parametri bubrežne funkcije nisu statistički značajno korelirali sa cistatinom C u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom. U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom na mjerenu prvi postinterventni dan cistatin C je statistički značajno negativno korelirao sa nivoom uree (Rho=-0,322; p<0,05) i sa klirensom kreatinina (Rho=-0,615; p<0,01), dok statistički značajno pozitivno sa koncentracijom proteina u urinu (Rho=0,326; p<0,05). Ostali parametri bubrežne funkcije nisu statistički značajno korelirali sa cistatinom C u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom na mjerenu prvi postinterventni dan (Tabela 34).

Tabela 35. Nezavisni prediktori cistatina C na mjerenu nakon šest mjeseci kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom:

Model	Nestandardizirani koeficijenti		Standardizirni koeficijenti		95% IP		
	B	Standardna greška	Beta	t	P	Donja granica	Gornja granica
Urea 1m	0,039	0,024	0,248	1,759	0,085	0,704	1,566
Urea 2m	-0,003	0,020	-0,024	-0,162	0,871	-0,044	0,037
Urea 3m	0,008	0,022	0,035	0,369	0,713	-0,037	0,053
Kreatinin 1m	-0,002	0,003	-0,171	-0,471	0,128	-0,008	0,005
Kreatinin 2m	-0,006	0,004	-0,581	-1,548	0,128	-0,013	0,001
					<0,00		
Kreatinin 3m	0,010	0,002	0,926	3,694	1	0,004	0,016
Klirens 1m	0,013	0,108	0,017	0,128	0,893	-0,204	0,231
Klirens 2m	0,082	0,106	0,116	0,764	0,448	-0,132	0,194
					<0,00		
Klirens 3m	-0,522	0,095	-0,680	-5,499	1	-0,713	-0,331
Mokraćna kiselina	0,000	0,000	0,106	1,166	0,249	0,000	0,001

Zavisna varijabla: Cistatin C na trećem mjerenu

Urea 1m- urea iz prvom mjerenu; urea 2m-urea iz drugog mjerena; Urea 3m-urea iz trećeg mjerena kreatinin 1m – kreatinin iz prvog mjerena, kreatinin 2m – kreatinin iz drugog mjerena;kreatinin 3m – kreatinin iz trećeg mjerena; klirens 1m – klirens iz prvog mjerena; klirens 2m – klirens iz drugog mjerena; klirens 3m – klirens iz trećeg mjerena; 95% IP- 95% interval pouzdanosti.

Multiplom linearnom regresijom ispitivani su nezavisni prediktori cistatina C na mjerenu nakon šest mjeseci nakon ESWL-a. U shvruhu ispitivanja nezavisnih prediktora navedenih parametara u model regresivne analize uvrstili smo varijable koje su u univarijantnoj regresivnoj analizi bile povezane sa cistatinom C na mjerenu nakon šest mjeseci: urea, kreatinin i klirens – preinterventni, prvi postinterventni dan i nakon šest mjeseci i mokraćna kiselina. Nezavisni pozitivni prediktor cistatina C na mjerenu nakon šest mjeseci bio je kreatinin iz mjerena nakon šest mjeseci, dok je nezavisni negativni prediktor bio klirens kreatinina iz mjerena nakon šest mjeseci. Navedeni model mogao je objasniti 80,5% variance u rezultatima ( $R^2=0,805$ ) (Tabela 35).

Tabela 36. Nezavisni prediktori cistatina C na mjerenu nakon šest mjeseci kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom:

Model	Nestandardizirani koeficijenti		Standardizirni koeficijenti		95% IP		
	B	Standardna greška	Beta	t	P	Donja granica	Gornja granica
Urea 3m	-0,041	0,020	-0,219	-1,962	0,055	-0,083	0,001
Kreatinin 1m	0,000	0,002	-0,061	-0,286	0,776	-0,006	0,004
Kreatinin 2m	0,000	0,002	0,080	0,404	0,687	-0,004	0,005
Kreatinin 3m	0,001	0,002	0,070	0,458	0,641	-0,004	0,007
Klirens 1m	0,144	0,074	0,275	1,928	0,060	-0,006	0,294
Klirens 2m	-0,105	0,076	-0,172	1,928	0,175	-0,259	0,048
					<0,00		
Klitrens 3m	-0,328	0,081	-0,503	-1,137	1	-0,492	-0,164
Br. Le. 2m	0,000	0,007	0,015	0,091	0,927	-0,014	0,014
Br. Le. 3m	0,002	0,020	0,167	1,210	0,232	-0,016	0,066
Br. Tr. 2m	0,000	0,000	0,082	0,383	0,703	-0,000	0,001
Br. Tr. 3m	0,000	0,007	0,252	1,169	0,249	-0,000	0,002
Proteini u urinu 3m	-0,289	0,219	-0,162	-1,320	0,194	-0,731	0,153

Zavisna varijabla: Cistatin C na trećem mjerenu

*Urea 3m-urea iz trećeg mjerena kreatinin 1m-kreatinin iz prvog mjerena, kreatinin 2m-keatinin iz drugog mjerena; kreatinin 3m-kreatinin iz trećeg mjerena; klirens 1m-klirens iz prvog mjerena; klirens 2m-klirens iz drugog mjerena; klirens 3m-klirens iz trećeg mjerena; Br. Le. 2m-broj leukocita iz drugog mjerena; Br. Le. 3m- broj leukocita iz trećeg mjerena; ; Br. Tr. 2m- broj trombocita iz drugog mjerena; Br. Tr. 3m- broj trombocita iz trećeg mjerena; 95%IP- 95% interval pouzdanosti.*

Multiplom linearnom regresijom ispitivani su nezavisni prediktori cistatina C na mjerenu nakon šest mjeseci nakon URS-a. U svrhu ispitivanja nezavisnih prediktora navedenih parametara u model regresivne analize uvrstili smo varijable koje su u univarijantnoj regresivnoj analizi bile povezane sa cistatinom C na mjerenu nakon šest mjeseci: urea iz mjerena nakon šest mjeseci, kreatinin i klirens mjereni preinterventno, prvi postinterventni dan i nakon šest mjeseci, broj leukocita i trombocita mjereni preinterventno i prvi postinterventni dan, te proteini u urinu iz mjerena nakon šest mjeseci. Nezavisni pozitivni negativni prediktor bio je klirens iz mjerena nakon šest mjeseci. Navedeni model mogao je objasniti 66,1% variance u rezultatima ( $R^2=0,661$ ) (Tabela 36).

## 5.13 Ispitivanje povezanosti (između grupa) parametara krvne slike, upalnih parametara i parametara bubrežne funkcije u odnosu na nalaz dinamske scintigrafije

Tabela 37. Odnos parametara krvne slike i nalaza dinamske scintigrafije na prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	Dinamska scintigrafija	
	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)
Glukoza (mmol/L)	Rho=0,076	Rho=0,107
Broj eritrocita	<b>Rho=0,261*</b>	<b>Rho=0,255*</b>
Hemoglobin (g/L)	Rho=0,217	Rho=0,146
Hematokrit	Rho=0,143	Rho=0,186
Broj trombocita	<b>Rho=-0,331**</b>	Rho=0,127
INR	Rho=-0,136	Rho=0,069
APTT	Rho=-0,051	Rho=-0,030
Holesterol (mmol/L)	Rho=0,017	Rho=-0,017
Trigliceridi (mmol/L)	Rho=0,178	Rho=-0,042

*Ro-Spermanov koeficijent korelacije, \*p<0,05; \*\*p<0,01; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom.*

U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom parametri krvne slike (glukoza, broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, broj trombocita, INR, APTT, vrijednost holesterola i triglicerida), samo je broj eritrocita statistički značajno pozitivno korelirao sa nalazom dinamske scintigrafije ( $\text{Rho}=0,261$   $p<0,05$ ), a broj trombocita statistički značajno negativno korelirao ( $\text{Rho}=-0,331$ ;  $p<0,05$ ). Ostali parametri nisu statistički značajno korelirali sa nalazom dinamske scintigrafije na mjerenu prvog postinterventnog dana. U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom jedino je utvrđena statistički značajna pozitivna korelacija između nalaza dinamske scintigrafije i broja trombocita ( $\text{Rho}=0,255$ ;  $p<0,05$ ), dok ostali parametri nisu statistički značajno korelirali sa nalazom dinamske scintigrafije na mjerenu prvog postinterventnog dana. (Tabela 37).

Tabela 38. Odnos upalnih parametara i nalaza dinamske scintigrafije na prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	Dinamska scintigrafija	
	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)
Broj leukocita	Rho=-0,162	Rho=0,115
C-reaktivni protein (mg/dL)	Rho=-0,053	Rho=0,134
Fibrinogen (g/L)	Rho=-0,025	Rho=0,090
Sedimentacija eritrocita (mm)	Rho=0,045	Rho=0,002

*Ro-Spermanov koeficijent korelacije, \*p<0,05; \*\*p<0,01; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretralno-skopijom.*

Nije utvrđena statistički značajna korelacija između (broj leukocita, C-reaktivni protein, fibrinogen i sedimentacija eritrocita) i nalaza dinamske scintigrafije ni u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom, niti tretiranih URS tretmanom (Tabela 38).

Tabela 39. Odnos parametara bubrežne funkcije i nalaza dinamske scintigrafije na prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	Dinamska scintigrafija	
	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)
Urea ( $\mu\text{mol/L}$ )	Rho=0,216	Rho=0,053
Kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	Rho=0,195	Rho=-0,024
Proteini u urinu (g/L)	Rho=0,170	Rho=0,115
Klirens (mL/s)	Rho=0,011	Rho=-0,086
Ultrazvuk (mm)	<b>Rho=0,612**</b>	<b>Rho=0,513**</b>

*Ro-Spermanov koeficijent korelacije, \*p<0,05; \*\*p<0,01; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretralno-skopijom*

Od bubrežnih parametara (urea, kreatinin, proteini u urinu, klirens i nalaz ultrazvuka kojim se mjeri širina bubrežnog parenhima) na mjerenuju prvog postinterventnog dana samo je nalaz ultrazvuka, kojim se mjeri širina bubrežnog parenhima, statistički značajno pozitivno korelirao sa nalazom dinamske scintigrafije, kako u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom (Rho=0,612; p<0,01), tako i kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom (Rho=0,513; p<0,01). Ostali parametri nisu statistički značajno korelirali sa nalazom dinamske scintigrafije na mjerenuju prvog postinterventnog dana ni u jednoj od ispitivanih grupa (Tabela 39).

Tabela 40. Odnos parametara krvne slike i nalaza dinamske scintigrafije na mjerenu nakon šest mjeseci kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	Dinamska scintigrafija	
	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)
Glukoza (mmol/L)	Rho=-0,082	Rho=0,093
Broj eritrocita	<b>Rho=0,298*</b>	Rho=0,145
Hemoglobin (g/L)	<b>Rho=0,263*</b>	Rho=0,153
Hematokrit	Rho=0,216	Rho=0,102
Broj trombocita	<b>Rho=-0,255*</b>	Rho=0,111
INR	Rho=0,061	Rho=0,127
APTT	Rho=-0,089	Rho=-0,017

*Ro-Spermanov koeficijent korelacijs, \*p<0,05; \*\*p<0,01; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom*

U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom od parametara krvne slike (glukoza, broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, broj trombocita, INR, APTT), nalaz dinamske scintigrafije je statistički značajno pozitivno korelirao sa brojem eritrocita (Rho=0,298; p<0,05) i hemoglobinom (Rho=0,236; p<0,05), dok statistički značajno negativno korelirao sa brojem trombocita (Rho=-0,331; p<0,05). Ostali parametri nisu statistički značajno korelirali sa nalazom dinamske scintigrafije na mjerenu nakon šest mjeseci. U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS nije utvrđena statistički značajna korelacija između parametara krvne slike i nalaza dinamske scintigrafije na mjerenu nakon šest mjeseci (Tabela 40).

Tabela 41. Odnos upalnih parametara i nalaza dinamske scintigrafije na mjerenu nakon šest mjeseci kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	Dinamska scintigrafija	
	ESWL grupa (n=60)	URS grupa (n=60)
Broj leukocita	<b>Rho=-0,216*</b>	Rho=-0,001
C-reaktivni protein (mg/dL)	Rho=-0,146	Rho=0,105
Fibrinogen (g/L)	Rho=0,077	Rho=0,032
Sedimentacija eritrocita (mm)	Rho=-0,023	Rho=0,060

*Ro-Spermanov koeficijent korelacijs, \*p<0,05; \*\*p<0,01; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom.*

U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom od upalnih parametara (broj leukocita, C-reaktivni protein, fibrinogen i sedimentacija eritrocita) samo je broj leukocita

statistički značajno negativno korelirao sa nalazom dinamske scintigrafije na mjerenu nakon šest mjeseci ( $\text{Rho}=-0,216$ ;  $p<0,05$ ). Ostali parametri nisu statistički značajno korelirali sa nalazom dinamske scintigrafije na mjerenu nakon šest mjeseci u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom. Nije utvrđena statistički značajna korelacija između broja leukocita, C-reaktivni protein, fibrinogen i sedimentacija eritrocita i nalaza dinamske scintigrafije ni u skupini pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom na mjerenu nakon šest mjeseci (Tabela 41).

Tabela 42. Odnos parametara bubrežne funkcije i nalaza dinamske scintigrafije na mjerenu nakon šest mjeseci kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom:

Varijabla	ESWL	URS
Urea	$\text{Rho}=0,209$	$\text{Rho}=0,072$
Kreatinin	$\text{Rho}=0,226$	$\text{Rho}=-0,104$
Proteini u urinu	$\text{Rho}=-0,011$	$\text{Rho}=0,180$
Klirens	$\text{Rho}=-0,002$	$\text{Rho}=0,046$
UZ	<b><math>\text{Rho}=0,597^{**}</math></b>	<b><math>\text{Rho}=0,458^{**}</math></b>

*Ro-Spermanov koeficijent korelaciјe, \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; ESWL grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani ESWL tretmanom, URS grupa – pacijenti sa urolitijazom tretirani uretroskopijom*

Od bubrežnih parametara (urea, kreatinin, proteini u urinu, klirens kreatinina i nalaz ultrazvuka kojim se mjeri širina bubrežnog parenhima) na mjerenu nakon šest mjeseci samo je nalaz ultrazvuka, kojim se mjeri širina bubrežnog parenhima, statistički značajno pozitivno korelirao sa nalazom dinamske scintigrafije kako u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom ( $\text{Rho}=0,597$ ;  $p<0,01$ ), tako i kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom ( $\text{Rho}=0,458$ ;  $p<0,01$ ). Ostali parametri nisu statistički značajno korelirali sa nalazom dinamske scintigrafije na mjerenu nakon šest mjeseci ni u jednoj od ispitivanih grupa (Tabela 42).

Multiplom linearnom regresijom nisu utvrđeni nezavisni prediktori dinamske scintigrafije na mjerenu prvog postinterventnog dana, kao i nakon šest mjeseci, kako u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom, tako i u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom, te s tim u vezi rezultati nisu prikazani.

## **6. DISKUSIJA**

### **6.1 Epidemiologija urolitijaze**

Urolitijaza je globalni problem s tendencijom porasta svoje učestalosti. Globalna prevalenca urolitijaze kreće se od 2 do 20% i varira zavisno od geografskog položaja i socioekonomskih uslova različitih populacija. Urolitijaza je poznati faktor rizika za nastanak infekcije mokraćnog sistema, a opažen je začarani krug koji dovodi do nekoliko kliničkih posljedica kako slijedi: kamenci → opstrukcija → zastoj → infekcija → kamenci. Prisustvo kamenaca u urinarnom traktu može uzrokovati: začepljenje bubrežnih kanalića s gubitkom bubrežnoga tkiva i bubrežne funkcije, hematurije, kao i infekcije. Samo kamenac, kao i njegovo prolaženje urinarnim traktom, uzrokuje bubrežne kolike, što je razlog čestoj hospitalizaciji osoba s takvim poteškoćama. Dakle, urolitijaza je povezana s povećanim rizikom od hronične bubrežne bolesti, hipertenzije i infarkta miokarda [85].

Posljednje dvije decenije napravljen je značajan pomak u liječenju urolitijaze. Generalno posmatrano, oko 10–20 % svih bubrežnih kamenaca zahtijeva hirurško liječenje, koje je nezaobilazno kada kamenac uzrokuje simptome boli, začepljenja ili infekciju. Odabir liječenja zavisi od veličine kao i mjesta gdje je pozicioniran kamenac [86].

Vantjelesno razbijanje kamenaca ili litotripsijska udarnim valovima (engl. *Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy – ESWL*) pokazala se kao metoda izbora zbog svoje sigurnosti i efikasnosti. Endoskopski zahvati, poput ureterorenoskopije (URS) i perkutane nefrolitolapaksije (PCNL), zajedno sa ESWL-om, gotovo su u potpunosti zamijenili otvorene operacije kamenaca mokraćnog sistema i time u potpunosti promijenili pristup i funkcionalni ishod ove bolesti [87].

Iako je urolitijaza dosta česta, stvarnu incidencu je teško tačno odrediti, jer dio postojećih kamenaca ipak ostaje neotkriven, a dio je prolazne naravi. Istraživači vjeruju da će 5–10 % opšte populacije imati jednu ili više epizoda mokraćnih kamenaca tokom života. Osim klime, prehrambenih navika i genetskih faktora, u prilog činjenici da je učestalost urolitijaze u porastu, ide i sve veća upotreba modernih dijagnostičkih aparata poput CT snimaka ili nalaza UZ. Osim toga, starenje stanovništva takođe pridonosi povećanju njene prevalencije, što je u skladu s korelacijom između strosne dobi i urolitijaze [88].

Kada su u pitanju polne razlike u učestalosti nastajanja urolitijaze većina dosadašnjih istraživanja su pokazala da je urolitijaza češća kod muškaraca u odnosu na žene [89,90]. Jung i saradnici pokazali su da veću sklonost za obolijevanje od urolitijaze imaju osobe muškog pola od ženskog pola, mada ostaje nedovoljno razjašnjeno zašto u patofiziologiji ove bolesti postoje polne razlike [91].

Kao razlog veće prevalence urolitijaze u muškoj populaciji u drugoj studiji se navodi da bi možda razlozi iste mogli biti povezani s različitim prehrambenim navikama, na način da muškarci imaju veću sklonost prekomjernom konzumiranju alkohola i kafe, kao i da konzumiraju više mesa u odnosu na žene. U dodatku, testosteron može pospješiti stvaranje kamena, dok estrogen ispoljava inhibitorna dejstva na stvaranje kamenaca regulacijom sinteze 1,25-dihidroksi-vitamina D.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da od ukupno 60 pacijenata tretiranih ESWL tretmanom, njih 34 (56,7%) su bili ženskog pola, dok je ostalih 26 (43,3%) muškog pola. Od ukupno 60 pacijenata tretiranih URS tretmanom, njih 33 (55%) su bili ženskog pola, dok ostalih 25 (45%) muškog pola. Iako je od ukupnog broja pacijenata sa urolitijazom, bez obzira na tip tretmana, bilo više ženskih nego muških pacijenata, polna distribucija pacijenata sa urolitijazom u zavisnosti od tretmana nije bila statistički signifikantna [88].

Mada starosna dob predstavlja rizik za nastanak urolitijaze, ova bolest pogađa i pedijatrijsku populaciju, stoga se vjeruje da i genetski faktori mogu igrati važnu ulogu u njenom nastajanju. Njena patogeneza dovodi se u vezu sa genskim bolestima poput: cistinuriju, primarne hiperoksalurije ili Dentovu bolest. Do nefrolitijaze dovodi i nedostatak adenin fosforiboziltransferaze (APRT) kao jedne od veoma rijetkih genetskih bolesti [92]. Jung i saradnici pokazali su da je najveća prevalence ovog oboljenja u dobi od 45 do 49 godina [91].

Tokom praćenja u trajanju od 11 godina incidence ovog oboljenja Tej (Tae) i saradnici pokazali su da je kumulativna incidencija u grupi od 60 do 69 godina (sa iznosom od 9,08%) veća od bilo kojih drugih dobnih grupa. Autori vjeruju da starosna dob preko 60 godina postaje sklona drugim oboljenjima poput: dijabetesa, gojaznosti, hipertenzije i malignih oboljenja koji doprinose urolitijazi [93].

U našem istraživanju starosne dobi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 43 godine (39–48) i nije se statistički značajno razlikovala od starosne dobi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom 42,5 godina (37–48). Kada je u pitanju lokalizacija kamenca, oni su najčešće, u jednakom odnosu lokalizovani na desnoj ili lijevoj strani [94].

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da od ukupno 60 pacijenata tretiranih ESWL tretmanom, njih 32 (53,3%) imali su lokalizovan kamenac na lijevoj strani, dok ostalih 28 (46,7%) imali su kamenac na desnoj strani. Od ukupno 60 pacijenata tretiranih URS tretmanom, njih 28 (46,7%) imali su lokalizovan kamenac na lijevoj strani, dok ostalih 32 (53,3%) imali su kamenac na desnoj strani. Dakle, distribucija lokalizacije kamenca pacijenata sa urolitijazom u zavisnosti od tretmana nije bila statistički signifikantna.

## 6.2 Neželjena dejstva ESWL i URS

Ekstrakorporalna litotripsijska kamenaca je efikasan, neinvazivni način liječenja bubrežnih i ureteralnih kamenaca. Za kamence čije su dimenzije od 1.5–2.0 cm sa lokalizacijom u bubrežnim čašicama gornje i srednje skupine, kao i kamence proksimalne i srednje trećine uretera, u većini zemalja, ESWL je metoda izbora, sa uspješnošću dezintegracije i kompletnu eliminaciju oko 82–90%. Međutim, kada su kamenci većeg promjera npr. 2–3 cm, uspješnost pada na oko 50%. Za kamence donjeg pola bubrega i distalne trećine uretera, ESWL je metoda sekundarnog izbora, a prosječna uspješnost tretmana je oko 59.2%, odnosno 58–67%. S obzirom na to da je ESWL vrlo brzo zauzeo značajno mjesto u terapiji urolitijaze, isto je dovelo do djelimično pogrešne percepcije da ova metoda ne indukuje neželjene efekte. Postoje mnogobrojni klinički i eksperimentalni izvještaji koji ističu da ESWL može uzrokovati takve efekte [95]. Njegovi neželjeni efekti su povrede tkiva, koje mogu dovesti do gubitka bubrežne mase i njihovog funkcionalnog oštećenja [96].

Primjena ESWL može uzrokovati i dugoročne komplikacije, mada, stručnjaci iz oblasti urologije smatraju da je ovaj tretman siguran i ukoliko se koristi na pravilan način dolazi do prevladavanja svih potencijalnih rizika za pojavu komplikacija. Dosadašnja istraživanja, čak i u grupi kliničkih bolesnika s hroničnom bubrežnom insuficijencijom (HBI) pokazala su da je ESWL siguran i u ovako ranjivoj grupi. Vjeruje se da je patofiziologija HBI povezana sa opstruktivnim uropatijama, a da liječenje ESWL tehnikom pruža riješenje opstrukcije i

uopšteno poboljšava bubrežnu funkciju. Međutim, kod bolesnika koji pate od određenih komorbiditeta, poput: metaboličkog sindroma, hipertenzije, inzulinske rezistencije i drugih oboljenja koja predstavljaju faktore rizika za nastanak HBI postoje ograničene informacije o tome da li ESWL može pogoršati rizik za funkcionalno oštećenje bubrega [96].

Ureterorenoskopija (URS) koristi se za liječenje urolitijaze, a često se preferira zbog veće „stope bez kamenca“ – *free stone rate* (SFR) u poređenju s ESWL i nižim postotkom komplikacija u poređenju s perkutanom nefrolitolapaksijom. Najvažnije komplikacije ureterorenoskopije su: premještanje konkremenata obično u više partie urinarnog sistema, viša stopa recidiviranja zbog nepotpunog uklanjanja konkremenata, posebno kod većeg kamenja, i oštećenje uretera, od manjeg oštećenja sluznice do avulzije [97]. U istraživanju koje su sproveli Soman (Somani) i saradnici predstavljeni su rezultati pojava komplikacija kod pacijenata koji su podvrgnuti URS-u. Najčešće komplikacije bile su groznica, neuspjeli postupci i krvarenje, sa ukupno pet postoperativnih smrtnih ishoda. Ukupna stopa komplikacija iznosila je 7,4% i autori smatraju da je to relativno niska i prihvatljiva stopa njihove učestalosti za kombinovanu grupu neselektivne populacije bolesnika [97].

U detaljnijem definisanju komplikacija kod intrakorporalne litotripsije kamenaca, iste se mogu razvrstati u manje i u krupnije komplikacije. Manje komplikacije uključuju: asimptomatske perforacije uretera, paralitički ileus i temperaturu, dok glavne komplikacije, koje su češće povezane s ekstrakcijom kamena, uključuju: povrede, perforacije tokom rada i, rijetko, avulzije, opstrukcije i sepsu. Zabilježena je i nekroza uretreralnih segmenata nakon URS. Komplikacije se smatraju teškim ukoliko je potrebna operativna intervencija ili su opasne po život. Velike komplikacije ureteroskopije mogu imati teške i trajne posljedice. Male komplikacije su one koje se adekvatno neoperativno rješavaju. Uopšteno otvorena ili laparoskopska operativna intervencija gotovo je uvijek potrebna kod većih vrsta komplikacija, a osnovni je cilj vratiti kontinuitet uretera. Intraoperativne komplikacije bile su posebno povezane s kalkulozom u proksimalnom ureteru [98]. Gavlete (Geavlete) i saradnici izvijestili su da je stopa intraoperativnih komplikacija kod endokorporalne litotripsije bila 5,6% za proksimalne kamence i 3,6% za distalne kamence [99].

Za proksimalno kamenje postoji mogućnost korištenja ESWL, a na sreću učestalost prijavljenih komplikacija nakon ESWL u ureteru je mala, i kretala se u rasponu od 0–6% [100]. U studiji koju su sproveli Frankhauzer (Fankhauser) i saradnici pokazano je

da je 3,7% bolesnika tretiranih ESWL-om, a 7,4% liječenih URS-a, imalo perioperativne komplikacije [101]. Komplikacije su, donekle, neizbjegne bez obzira na odabir tretmana za pacijenta sa urolitijazom. Najvažnije tokom liječenja je postići uspješnost u liječenju, sa što manjim postotkom komplikacija. Analizirajući efikasnosti liječenja i pojavu komplikacija kod pacijenata tretiranih sa ESWL i URS Tripathi i saradnicisu korištenjem Fišerovog (Fisher) egzaktnog testa pokazali da razlika u stopi neuspjeha između ove dvije grupe pacijenata nije bila statistički značajna, sa vrijednošću od  $p=0,999$ . Isti autori su pokazali da je učestalost javljanja komplikacija bila statistički značajno viša u URS grupi u poređenju s ESWL grupom [102].

Neželjeni patoanatomski efekti koji se mogu javiti nakon ESWL-a su: akutna hematurija, renalni hematomi i hronična intersticijska fibroza u bubregu. Postoje indicije da ESWL izaziva poremećaj na nivou bubrežnih kapilara, te to uzrokuje ishemiju i hipoksiju. Povećano stvaranje slobodnih radikala i naknadno oštećenje bubrega pojavljuju se u periodu reperfuzije. Prekomjerna inflamacija smatra se vitalnom u mnogim vrstama oštećenja tkiva, uključujući reperfuzijsku ishemijsku ozljedu bubrega [103]. Većina komplikacija prijavljenih za URS povezane su s traumatskim povredama uzrokovanim direktnim učinkom hirurškog alata na tkivo [104]. Važno je istaći da i jedan i drugi tretman mogu posredovati u pojavi akutne bubrežne povrede.

Akutna bubrežna povreda (ABO) može se definisati kao sindrom kojeg karakteriše nagli pad bubrežne funkcije koji dovodi do nakupljanja raspadnih produkata metabolizma, akumulacije tekućine, poremećaja ravnoteže elektrolita i ekstracelularnog volumena, što na kraju dovodi do poremećaja glomerularne filtracije [105]. Idealan biomarker ABO trebao bi biti neinvazivan, da se može jednostavno mjeriti u uzorcima krvi i urina, da ima visoku senzitivnost i specifičnost za ABO, kao i da može biti prediktor za praćenje toka bolesti i odgovora na terapiju [106].

### **6.2.1 Ispitivanje IL-6 kao markera akutnog bubrežnog oštećenja**

Pokazano je da IL-6 može poslužiti kao marker ABO [107].

Naši rezultati pokazali su da je vrijednost IL-6 na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 1,8 pg/mL (1,4–2,59), dok na drugom mjerenu, prvi postinterventni dan je porasla na vrijednost 2,33 pg/mL (1,22–3,19), ali taj

porast nije bio statistički značajan u odnosu na preinterventno mjerjenje ( $p=0,227$ ). Vrijednost IL-6 na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 2,9 pg/ml (1,9–3,34), dok na mjerenu prvog postinterventnog dana je porasla na vrijednost 7,1 pg/ml (3,85–28,07) koji je bio statistički značajan u odnosu na preinterventno mjerjenje ( $p<0,001$ ). Komparativnom analizom rezultati našeg istraživanja pokazali su da su vrijednosti IL-6 bile statistički signifikantno više kod pacijenata tretiranih URS tretmanom u odnosu na pacijente tretirane ESWL tretmanom.

Naši rezultati su u skladu sa rezultatima Batis (Bantis) i saradnika, koji su pokazali da 2 i 24 sata nakon URS tretmana dolazi do statistički značajnog porasta IL-6. Uz IL-6 autori su pratili i trend nivoa TNF- $\alpha$  (faktora tumorske nekroze – TNF- $\alpha$ ), za kojeg su, takođe, pokazali da ima trend porasta u postinterventnom periodu i to 1 sat i 48 sati nakon operacije. Autori zaključuju da visoki preinterventni nivoi serumskog TNF- $\alpha$  i IL-6 mogu ukazivati na predispoziciju za postinterventne upale i infekcije nakon URS tretmana [108].

U drugom radu Batis i saradnici dokazali su da su se serumske koncentracije IL-6 značajno povećale 2 sata, 24 i 48 sati nakon ESWL-a. Takođe, uočeno je da su i vrijednosti TNF- $\alpha$  u serumu značajno porasle nakon jednog sata, te nakon 24 sata. U zaključku autori naglašavaju da visoki nivoi TNF- $\alpha$  i IL-6 mogu ukazivati na predispoziciju za post ESWL upalu i infekciju nakon ESWL postupka [109].

U svojoj studiji Li i saradnici istraživali su potencijalni mehanizam upalnog oštećenja bubrega uzrokovanog ESWL. Studija je uključivala 48 štakora, a 3 i 105 dana nakon ESWL, sve životinje su žrtvovane kako bi se pratila ekspresija faktora tumorske nekroze (TNF- $\alpha$ ), međustanične adhezijske molekule (ICAM)-1 i monocitnog hemoatraktantnog proteina (MCP)-1. Istraživači su, takođe, pratili trendove malondialdehida,  $\beta$ 2-mikroglobulina, TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-18 u urinu preoperativno poslije tretmana. Utvrđeno je da u bubrežima treći dan nakon ESWL dolazi do povećane ekspresije ICAM-1 i TNF- $\alpha$ , a nivoi TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-18 u urinu, takođe, su značajno porasli u odnosu na preinterventne vrijednosti. Nakon 105 dana, ekspresija MCP-1 u bubrežima je bila povećana, a nivo  $\beta$ 2-mikroglobulina i IL-18 u urinu su značajno porasli [110].

Uprkos prednostima i učincima ESWL tretmana, pod pretpostavkom da isti uzrokuje ABO, koja se proteže od papila do vanjskog korteksa, Goktas i saradnicisu u ispitivanoj populaciji

pacijenata sa urolitijazom testirali nivoe IL-6, IL-1a i TNF-  $\alpha$ . Ustanovljeno je da 24 sata nakon tretmana za razliku od IL-1a, IL-6 u urinu je značajno porastao. Međutim 14 dana nakon ESWL, IL-1a povećao se, dok se IL-6 smanjio na nivo kontrolne grupe. Urinarni dio TNF-  $\alpha$  nije detektovan ni prije ni poslije ESWL tretmana. Njihovi rezultati sugerisu na činjenicu da je IL-6 specifičan za ranu fazu odgovora na ESWL tretman, a da se upalni odgovor na ESWL može otkriti mokraćnim izlučivanjem IL-1a do 14 dana [111].

S obzirom na to da su rezultati našeg istraživanja pokazali da je vrijednost IL-6 značajno veća u grupi pacijenata tretiranih URS, u poređenju s pacijentima tretiranim ESWL tretmanom, postinterventno, te da nakon ESWL tretmana vrijednost IL-6 nije statistički značajno porasla, dok nakon URS tretmana koncentracija ovog parametera je bila statistički značajno viša u odnosu na vrijednost prije tretmana, smatramo da URS tretman u odnosu na ESWL tretman izaziva više neželjenih dejstava na mokraćni sistem. Razlog ovog mišljenja je činjenica da IL-6 može markirati kako upalni događaj, tako IABO, a i jedna i druga reakcija mogu se smatrati neželjenim efektima, pa, donekle, i komplikacijama tretmana.

Kao što je poznato, urolitijaza uzrokuje jaku bol i intenzivne mišićne kontrakcije. S druge strane, mokraćni kamenci oštećuju endotel i izazivaju upalni odgovor. Postoje dva različita mehanizma za lučenje IL-6 u urolitijazi. Oštećenje endotela može povećati rizik od infekcije, ali mišićne kontrakcije ne mogu same stvoriti takav učinak. Iz tih razloga, važno bi bilo pronaći poveznice i izvore koji se dovede u vezu sa povećanom produkcijom IL-6 [112].

Kada su u pitanju korelacije IL-6 sa ispitivanim parametrima u našoj studiji, rezultati su pokazali da u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom CRP, fibrinogen, proteini u urinu su statistički značajno pozitivno korelirali sa koncentracijom interleukina-6, dok je cistatin C statistički značajno negativno korelirao sa koncentracijom interleukina-6 prije tretmana. U grupi pacijenata tretiranih URS tretmanom prije tretmana interleukin-6 je statistički značajno pozitivno korelirao sa INR, ureom i klirensom kreatinina, dok je statistički značajno negativno korelirao sa brojem trombocita, holesterolom, trigliceridima, te cistatinom C. Nakon ESWL tretmana u ovoj grupi pacijenata utvrđena je samo pozitivna korelacija između proteina u urinu i interleukina-6. U grupi URS pacijenata nakon tretmana interleukin-6 je statistički značajno pozitivno korelirao sa APTT, brojem leukocita, CRP, te sa sedimentacijom eritrocita. Multiplom linearnom regresijom utvrđeno je da je jedini cistatin C bio nezavisni pozitivni prediktor interleukina-6 nakon ESWL tretmana. Nakon URS tretmana

u ovoj grupi pacijenata utvrđeno je da su nezavisni pozitivni prediktori interleukina-6 bili kreatinin, proteini u urinu i CRP, dok su fibrinogen, cistatin C, hemoglobin i broj trombocita bili nezavisni negativni prediktori.

U dostupnoj literaturi postoji vrlo mali broj studija koji je ispitivao povezanost i prediktore nivoa IL-6 kod pacijenata sa urolitijazom, bez obzira na tip tretmana, ali je dio studija ispitivao nivo IL-6 i njegove korelacije sa različitim krvnim parametrima kod problematike urinarnog trakta koja se više odnosi na upalna oboljenja. Hasna (Hasna) i saradnici utvrdili su postojanje značajne pozitivne korelacije između IL-6 i nivoa holesterola kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom sa urolitijazom [113]. U studiji sprovedenoj na novorođenčadima s infekcijom mokraćnog sistema i asimptomatskom bakteriurijom utvrđeno je da IL-6 je statistički značajno povezan sa sedimentacijom eritrocita, brojem leukocita i CRP [114].

Šju (Sheu) i saradnici izvjestili su da su nivoi IL-6 i IL-8 u serumu značajno više porasli u akutnom pijelonefritisu (ANP) u odnosu na blaže urinarne infekcije. Istraživači otkrili su značajnu, pozitivnu povezanost između APN-a, nivoa citokina i sistemskih markera upale. Osjetljivost citokina u dijagnozi bubrežnih parenhimskih promjena bila je niža od CRP-a, a specifičnost je bila slična CRP-u [115]. Interleukin-6 igra ključnu ulogu u upali i takođe izaziva sintezu C-reaktivnog proteina, zato ne iznenađuje ni pozitivna povezanost koja je zabilježena u našim rezultatima i to u grupi ESWL pacijenata prije tretmana, a u grupi URS nakon tretmana.

Brojne sistemske ili lokalne reakcije, uključujući hipoksemiju, nefrotoksin, oksidaciju lipida, povećanje proizvodnje proizvoda napredne glikacije, imunološke komplekse, citokine i hemokine, mogu pokrenuti tubularne epitelne ćelije na sintezu i produkciju IL-6. Na primjer, anti-dsDNA antitijela mogu izazvati de novo sintezu IL-6 u proksimalnim tubularnim epitelnim ćelijama. Zanimljivo je da je izlučivanje IL-6 od strane tubularnih epitelnih ćelija osjetljivije na anti-dsDNA antitijela u poređenju s mezangijalnim ćelijama. Značajno je da je glomerularna povreda moćan induktor generacije IL-6 u tubularnim epitelnim ćelijama koji predstavlja jedan aspekt unakrsnog djelovanja glomerula–tubula. Pokazano je da IL-6 može potaknuti proksimalne tubularne epitelne ćelije na stvaranje kolagena I i ubrzati tubulointersticijsku fibrozu. Suzbijanje IL-6 ekspresije u tubularnim epitelnim ćelijama sprječilo je intersticijsku fibrozu i tubularnu atrofiju, dok je hronična primjena IL-6 pojačala

fibrotički proces. Iako mnoga istraživanja favoriziraju da IL-6 doprinosi akutnoj i hroničnoj povredi bubrega i fibrozi, suprotna mišljenja i dalje postoje [116].

### **6.2.2 Ispitivanje Cistatina C kao markera oštećenja glomerularne filtracije**

Za otkrivanje ABO predložene su višestruke dijagnostičke metode. S obzirom na to da nijedna predložena metoda ne može predvidjeti tačan ishod, u proteklih deset godina brojne studije predložile sumjereno nivoa određenih biomarkera u serumu kao novu metodu rane dijagnoze ABO. Među njima najveća pažnja usmjerena je na cistatin C za koji se pokazalo da je koristan u dijagnostifikovanju iste i predviđanju njegovih ishoda [117].

Cistatin C proizvodi se stalnom brzinom od strane nukleiranih ćelija, nesmetano se filtrira od strane glomerularnih ćelija, gotovo u potpunosti se reapsorbuje i katabolizira u proksimalnom tubulu. Pokazano je da je cistatin C, kao serumska mjera bubrežne funkcije, snažniji prediktor rizika smrtnog ishoda i kardiovaskularnih događaja u starije osobe nego što je kreatinin. Urinarni cistatin C superiorniji je od serumskog kreatinina i plazmatskog cistatina C u ranoj dijagnozi ABO nakon srčane hirurgije kod odraslih osoba. Međutim, još uvijek nije jasno da li je vrijednost cistatina C uopštavajuća kod svih oblika ABO ili specifična za određenu populaciju [106].

Povećano mokrenje, kao i eliminacija cistatina C odražava sliku propuštanja iz oštećenih bubrežnih tubula, tako da cistatin C u serumu, kao i cistatin C u urinu ima biomarkersku vrijednost bubrežne funkcije kod tubularnih povreda koja je u korelaciji sa smanjenjem brzine glomerularne filtracije (BGF) [118]. Bubreg je jedini organ koji uklanja cistatin C iz cirkulacije. Cistatin C se ne može vratiti u krvotok niti sekretovati od strane bubrežnih tubula. Dakle, on se može upotrijebiti kao endogeni marker ranog smanjenja BGF. Kad je glomerul malo oštećen, koncentracija cistatina C povećava se odmah nakon 3 sata, a njegova porast pozitivno korelira sa stepenom povrede glomerula. Cistatin C postao je rani prepoznati marker procjene oštećenja bubrežne funkcije [119].

Važno je naglasiti da je koncentracija cistatina C izuzetno niska kod zdravih osoba u poređenju sa pacijentima kod kojih postoji oštećenje bubrežnih tubula. Tako da se koncentracije cistatina C u urinu mogu koristiti kao biomarker za oštećenje proksimalnih tubula [120]. Ispitujući markerski potencijal cistatina C, Kojner (Koyner) i saradnici pokazali

su na 123 bolesnika da od parametara koje su pratili [NGAL, cys-C, KIM-1, HGF (eng. *Hepatocyte Growth Factor*)] najspecifičniji među njima je upravo urinarni cistatin C. Porast njegove koncentracije bio je najbolji pokazatelj ranog nastanka akutne povrede bubrega [121].

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je vrijednost cistatina C na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 0,89 mg/L (0,76-1,09), dok na mjerenu na prvi postinterventni dan je porasla na vrijednost 0,9 pg/ml (0,76-1,13) koji je bio statistički značajan u odnosu na preinterventno mjerene (p<0,001). Vrijednost cistatina C mjerena nakon šest mjeseci iznosila je 0,80 mg/L (0,70-0,89), što je bilo statistički značajno niže u odnosu na vrijednost mjerena prvog postinterventnog dana (p=0,001), ali u odnosu na vrijednost preinterventnog mjerena razlika nije bila statistički značajna (p=0,124). Vrijednost cistatina C na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 0,80 mg/L (0,74–1,0), dok na mjerenu na prvi postinterventni dan je porasla na vrijednost 1,21 pg/ml (0,92–1,38) koji je bio statistički značajan u odnosu na preinterventno mjerene (p<0,001). Vrijednost cistatina C nakon šest mjeseci iznosila je 0,72 mg/L (0,67–0,79), što je bilo statistički značajno niže u odnosu na vrijednost mjerena prvog postinterventnog dana (p<0,001), kao i u odnosu na vrijednost preinterventnog mjerena (p<0,001).

Komparativnom analizom rezultati našeg istraživanja pokazali su da se koncentracije cistatina C nisu značajno razlikovale između pacijenata ESWL i URS grupe prije tretmana. Na mjerenu na prvi postinterventni dan koncentracije cistatina C bile su statistički signifikantno više kod pacijenata tretiranih URS u odnosu na pacijente tretirane ESWL tretmanom, dok je na mjerenu nakon šest mjeseci bio je obrnut rezultat u odnosu na mjerenu na prvi postinterventni dan – nije bilo ireverzibilnog oštećenja BGF.

Naši rezultati su u skladu s rezultatima Nomigosa (Nomigos) i saradnika koji su pokazali sarginifikatno povećanje koncentracije cistatina C nakon sprovedenog ESWL tretmana. Autori su, takođe, dokazali da se porast koncentracije cistatina C nakon ESWL tretmana zadržao povećan i 10 dana nakon istog. Autori smatraju da je cistatin C dobar pokazatelj inflamatorne reakcije u bubrežima nakon podvrgavanja ESWL tretmanu [122]. Slični rezultati prikzani su kroz studiju koju su sproveli He (He) i saradnici koji su pratili učinak ESWL u kombinaciji sa perkutanom nefrolitolapaksijom kroz monitoring cistatina C i NGAL-a i uočili da u tako tretiranoj grupi dolazi samo do blagog porasta cistatina C četiri sedmice nakon tretmana, da bi

se koncentracija istog, već 3 mjeseca nakon tretmana, smanjila čak i na nižu vrijednost od vrijednosti prije tretmana. Autori zaključuju da je ESWL u kombinaciji sa perkutanom nefrolitomijom sigurna metoda u tretiranju urolitijaze [123]. U studiji koju su sproveli Karadakos (Kardakos) i saradnici pokazano je da su srednje koncentracije cistatina C u serumu bile značajno veće 3 i 10 dana nakon ESWL. Pokazano je i to da su bolesnici s dijabetesom melitusa pokazali značajno višu vrijednost cistatina C [124].

Prateći razlike u efikasnosti tretiranja pacijenata sa urolitijazom metodom ESWL i metodom retrogradne intrarenalne hirurgije Turan (Turan) i saradnici pokazali su da u grupi pacijenata tretiranih ESWL metodom nivoi cistatina C su bili statistički značajno viši prvi dan i jedan mjesec nakon tretmana u odnosu na njegove vrijednosti prije operacije. U grupi pacijenata tretiranih retrogradnom intrarenalnom hirurgijom nivoi cistatina C bili su značajno niži prvi dan i jedan mjesec nakon intervencije u odnosu na njegove vrijednosti preinterventno. Autori smatraju da će ESWL kao izbor tretmana nepovoljnije uticati na bubrežne funkcije u poređenju sa retrogradnom intrarenalnom hirurgijom, te da bi retrogradna intrarenalna hirurgija mogla biti metoda izbora za pacijente koji bi mogli imati viši rizik za nastanak disfunkcije bubrega [125].

S druge strane, Džobs (Jobs) i saradnici nisu pokazali značajno mijenjanje trenda cistatina C, kao i odnos albumina i kreatinina u urinu kod pacijenata tretiranih sa ESWL tretmanom. S obzirom na to da su pratili rane markere oštećenja bubrežnog tubula, autori su potvrdili sigurnost ESWL i vjeruju da način liječenja ne izaziva epizodu akutnog oštećenja bubrega [126]. Kada su u pitanju studije koje su ispitivale uticaj URS na nivocistatina C u serumu dosadašnja istraživanja su pokazala suprotne rezultate. Studija koju su sproveli Li (Li) i saradnici dokazali su da nivo cistatina C raste treći i sedmi dana nakon URS. S obzirom na to da su autori ispitivali kliničke efekte i razlike dva tretmana i to: PNLC i URS u tretmanu urolitijaze, oni su upoređivali nekoliko parametara između ispitivanih grupa, uključujući i cistatin C. Utvrđeno je da je vrijednost cistatina C bila statistički signifikantno viša kod pacijenata tretiranih URS u odnosu na pacijente tretirane PNLS i to 3 i 7 dan postoperativno, dok se početne vrijednosti (preoperativne) između grupa nisu razlikovale. Autori smatraju da je PNLC sigurniji način tretiranja pacijenata sa kamencem koji ne prelazi dimenziju od 2 cm [119].

Ispitujući efekte PCNL u kombinaciji sa URS na bubrežnu funkciju kod starijih bolesnika sa bubrežnom urolitijazom Žao (Zhao) i saradnici pratili su preoperativne i postoperativne vrijednosti parametara kao što su: NGAL, Cys-C u krvi, te nivoje KIM-1. Njihovi rezultati su pokazali da nivoi NGAL i Cys-C počele rasti u periodima i to 2 i 12 sati nakon operacije, a dostigle su vrhunac u periodu od 12 do 24 sati postoperativno. Utvrđena je značajna razlika u vrijednostima NGAL-a i Cys-C između 2 i 12 sata nakon operacije, kao i između 24 i 48 sati postoperativno. Vrijednosti NGAL i Cys-C počele su opadati i na kraju su se vratile na preoperativne, odnosno, u periodu 48 i 72 sati nakon operacije. Nivo KIM-1 počeo se povećavati postoperativno u prva 2 sata i dostigao vrhunac u periodu 24 sata nakon operacije. Značajna razlika ovog parametra utvrđena je između mjerjenja 12 i 24 sata nakon operacije, kao i između 24 i 48 sati postoperativno. S obzirom na to da se nakon kombinovanog liječenja PCNLIURS, koncentracije NGAL, Cys-C i KIM-1 značajno povećavaju, to sugerira da ovaj način liječenja stvara ABO. Autori vjeruju da je vrijeme povrede I oporavka bubrežnog tubulara nije od vremena povrede i oporavka bubrežnog glomerula [127].

Rezultati ispitivanja su doveli da sljedećih saznanja. Benli (Benli) i saradnici ispitivali su NGAL, Cys-C, KIM-1 u urinu i nivo L-FABP kod 30 bolesnika koji su podvrgnuti URS i zaključili su da ovaj tretman dovodi do postoperativnog porasta nivoa NGAL u urinu [104]. U odnosu na preinterventne vrijednosti, vrijednosti cistatina C, 1 sat i 24 sata nakon URS intervencije nisu bile statistički značajno više, pokazano je u studiji koju su sproveli Ertaş (Ertaş) i saradnici [128].

Kada su u pitanju korelacije cistatina C sa ostalim parametrima istraživanja u našoj studiji, naši rezultati su pokazali da u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL broj trombocita, urea i kreatinin statistički značajno su pozitivno korelirali sa koncentracijom cistatina C, dok je klirens kreatinina statistički značajno negativno korelirao sa koncentracijom cistatina C prije tretmana. U grupi pacijenata tretiranih URS tretmanom prije tretmana cistatina C je statistički značajno pozitivno korelirao sa hemoglobinom, brojem trombocita, trigliceridima, kreatininom i proteinima u urinu, dok je statistički značajno negativno korelirao sa sedimentacijom eritrocita i klirensom. Na drugom mjerenu, prvi postinterventni dan naši rezultati su pokazali da u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL, broj trombocita, urea i kreatinin su statistički značajno pozitivno korelirali sa koncentracijom cistatina C, dok je klirens statistički značajno negativno korelirao sa koncentracijom cistatina C. U grupi pacijenata tretiranih URS tretmanom na drugom

mjerenu, prvi postinterventni dan, cistatin C pozitivno je korelirao sa proteinima u urinu i nalazom ultrazvuka, dok je negativna korelacija utvrđena sa brojem eritrocita, hemoglobinom, hematokritom, CRP, fibrinogenom, kreatininom i klirensom kreatinina. Multiplom linearnom regresijom utvrđeno je da je jedini nezavisni negativni prediktor cistatin C na drugom mjerenu, prvi postinterventni dan, bio klirens kreatinina iz drugog mjerena, prvi postinterventni dan. Na trećem mjerenu, nakon šest mjeseci, u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL, utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između kreatinina i cistatina C, te negativna korelacija između cistatina C i klirensa kreatinina. U grupi pacijenata tretiranih URS tretmanom na trećem mjerenu, nakon šest mjeseci, cistatin C pozitivno je korelirao sa brojem leukocita i proteinima u urinu, dok je negativno korelirao sa ureom i klirensom kreatinina. Multiplom linearnom regresijom utvrđeno je da je nezavisni pozitivni prediktor cistatin C na trećem mjerenu, nakon šest mjeseci, bio kreatinin iz trećeg mjerena, nakon šest mjeseci, dok je nezavisni negativni prediktor bio klirens iz trećeg mjerena, nakon šest mjeseci.

U studiji koju su sproveli Dsa (Dsa) i saradnici zapažen je trend porasta i za nivo cistatina C i kreatinina od prvih početnih prema progresivnijim stadijima hronične bubrežne bolesti. Ispitujući povezanost cistatina C i kreatinina sa brzinom glomerularne filtracije (BGF) autori su pronašli značajne negativne korelacije i cistatina C i BGF, i kreatinina i BGF, s tim da je snažnije korelacija bila između cistatina C i BGF [129]. U studiji koju su sproveli Santosa (Santosa) i saradnici pokazano je da je urinarni NGAL povezan s koncentracijom cistatina C, te značajno negativno povezan s brzinom glomerularne filtracije [118]. Kojner (Koyner) i saradnici pokazali su da blagi porast cistatina C u serumu prethodi smanjenju BGF 1 do 2 dana prije simptomi opadanja bubrežne funkcije [130]. Postoje indicije da povećani odnos cistatina C-kreatinina ukazuje na promjenu kvalitete glomerularne filtracije koja sugerira na disfunkciju bubrega u ranom stadiju [131].

Interesantne rezultate prezentovala je studija Pirkakis (Pirkakis) i saradnici koji su ispitivali dijagnostičku tačnost kreatinina i cistatina C u smislu predviđanja ABO nakon otvorene i endovaskularne operacije aneurizme trbušne aorte. Dijagnostička tačnost cistatina C mjereno 6 sati nakon operacije bila je izvrsna i bila je tačnija od one koju je pružila vrijednost kreatinina. Njihovi rezultati, takođe, pokazali su da je u odnosu na vrijednost prije operacije došlo do značajnog povećanja nivoa cistatina C, 6 sati postoperativno kod pacijenta koji su razvili ABO [132].

Ako se uzme u obzir da je veliki broj studija potvrdio da je cistatin C dobar pokazatelj ABO, i ukoliko se uzme u obzir da je vrijednost cistatina C bila statistički značajno viša kod pacijenata sa URS u odnosu na pacijente ESWL grupe na drugom mjerenu, odnosno 24 sata postoperativno nameće se zaključak da je URS tretman u poređenju sa ESWL ipak invazivniji i pokazuju veću sklonost i rizik za nastanak ABO.

### **6.2.3 Ispitivanje dinamske scintigrafije bubrega kao markera hroničnog bubrežnog oštećenja**

Dinamska scintigrafija je strukturni i funkcionalni modalitet snimanja koji se koristi u svim dobnim grupama, uključujući neonatalno razdoblje. Ova tehnika posebno je važna kada se razmatra opstruktivna patologija, a daje dobar uvid o tome da li postoji ili kongestivni zastoj u tranziciji [133]. Kada je u pitanju nalaz dinamske scintigrafije rezultati našeg istraživanja pokazali su da je vrijednost nalaza dinamske scintigrafije na tretiranom bubregu na mjerenu prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila 49,2%5 (42,47–53,35) da bi na mjerenu nakon šest mjeseci nalaz dinamske scintigrafije iznosio 48,65% (44,12–55,70) što je bilo statistički značajno niže u odnosu na mjerenu na prvi postinterventni dan ( $p=0,002$ ). Vrijednost nalaza dinamske scintografije na tretiranom bubregu na mjerenu na prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom liječenom URS tretmanom iznosila je 48,56% (42,57–52,15) da bi nakon šest mjeseci nalaz dinamske scintigrafije iznosio 50,15 (44,62–53,47), što je bilo statistički značajno više u odnosu na prvo mjerene – preinterventno ( $p<0,001$ ). Komparativnom analizom nalaz dinamske scintigrafije nije se statistički značajno razlikovao između posmatranih grupa niti na prvom, niti na drugom mjerenu (prvi postinterventni dan i nakon šest mjeseci).

Prvi postinterventni dan nakon ESWL tretmana, nalaz dinamske scintigrafije je statistički značajno pozitivno korelirao sa brojem eritrocita i ultrazvučnim mjeranjem širine parenhima bubrega, dok je statistički značajno negativno korelirao sa brojem trombocita. Prvi postinterventni dan nakon URS tretmana, nalaz dinamske scintigrafije je statistički značajno pozitivno korelirao sa brojem eritrocita i nalazom ultrazvuka. U grupi pacijenata tretiranih ESWL na drugom mjerenu, mjerenu nakon šest mjeseci, nalaz dinamske scintigrafije je statistički značajno pozitivno korelirao sa brojem eritrocita, hemoglobinom i nalazom ultrazvuka, dok je statistički značajno negativno korelirao sa brojem trombocita i brojem

leukocita. U grupi pacijenata tretiranih URS tretmanom na drugom mjerenuju, mjerenu nakon šest mjeseci, nalaz dinamske scintigrafije je statistički značajno pozitivno korelirao sa nalazom ultrazvuka. Multiplom linearnom regresijom nisu utvrđeni nezavisni prediktori dinamske scintigrafije na drugom mjerenuju, mjerenu nakon šest mjeseci, niti u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom, niti u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom.

U studiji koju su sproveli Marković i saradnici prikazani su rezultati dinamske scintigrafije bubrega prije i nakon ESWL. Nisu primijećene značajne razlike u vrijednostima odvojenog klirensa prije i nakon ESWL-a, dok je Tmax značajno smanjen 3 mjeseca nakon ESWL-a. Na osnovu svojih rezultata autori zaključuju da do poboljšanje glomerularne filtracije bubrega dolazi 3 mjeseca nakon sprovedenog ESWL [134].

Analizirajući dugoročne efekte ESWL, Fajad (Fayad) i saradnici izvijestili su da ovaj tretman nije imao štetni efekat na bubreg kod djece. Oni su 6 mjeseci nakon ESWL-a uradili scintigrafiju bubrega, a ujedno su i pratili nalaz BGF. Nije utvrđeno prisustvo određenih ožiljaka u bubrežnom tkivu, niti je uočena značajna razlika u BGF prije i nakon ESWL. Autori smatraju da je ESWL siguran način liječenja bubrežnih kamenaca kod djece do 16 godina bez uticaja na dugoročnu funkciju bubrega [135].

Gerasimova (Gerasimova) i saradnici su u ranom periodu nakon ESWL-a, a u poređenju sa stanjem prije ESWL-a, uočili transportno kašnjenje u parenhimu bubrega bez promjene ili sa stepenom usporavanja urodinamike zahvaćenog bubrega i poboljšanja svih pokazatelja za kontralateralni bubreg. U periodu od 5. do 14. dana urodinamika i transportni pokazatelji u zahvaćenom bubregu postali su normalni, a u kontralateralnom bubregu došli su u prvobitno stanje. Poremećaj mikrocirkulacije kao odgovor na ESWL nije utvrđen ni u jednom od bubrega. Autori zaključuju da je opaženo funkcionalno oštećenje povezano s početnim stanjem bubrega, te da se učinak ESWL-a na zdrav bubreg može promatrati kao svojevrsni „stres test“ koji nam daje priliku da se utvrdi prisustvo aktivnih i skrivenih („spavači“) nefrona koji sadrže bubrežnu funkcionalnu rezervu [136].

Parametrijske slike povećavaju dijagnostički potencijal dinamičke scintigrafije bubrega uz otkrivanje poremećaja njegove lokalne funkcije. Upotrebotm ove tehnike Kušmjerek (Kuśmierek) i saradnici pokazali su da PAR slike otkrile su lokalne ili difuzne poremećaje u

bubrežnoj funkciji sedam i mjesec dana nakon terapijske intervencije ESWL. Autori naglašavaju da parametrijske slike dobijene mjesec dana nakon ESWL su i dalje u nekim bubrežima mogli otkriti manje ozbiljne lezije sa slabljenjem regionalne funkcije koje se nisu odrazile u parametrima globalne bubrežne funkcije [137]. Nizom radioloških i drugih istraživanja, uključujući i dinamsku scintigrafiju Akulin (Akulin) i saradnici pokazali su da je pogoršanje tubularne sekrecije vidljivo mnogo češće kod pacijenata nakon otvorene intervencije [138].

Kada je u pitanju pedijatrijska populacija Halinski (Halinski) i saradnici savjetuju da, nakon što se kod djeteta ustanovi postojanje kamenca, uvijek treba prvo razmotriti i ponuditi roditeljima ESWL tretman zbog visoke učinkovitosti i minimalne invazivnosti. Ako roditelji nisu zainteresovani i ne prihvataju ovaj vid liječenja, autori sugerisu na još jedan minimalno invazivni pristup, odnosno, URS tretman [139]. Kada je u pitanju korelacija dinamičke scintigrafije bubrega sa ostalim ispitivanim parametrima u našoj studiji, u grupi pacijenata tretiranih ESWL tretmanom, od parametara krvne slike (glukoza, broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, broj trombocita, INR, APTT, vrijednost holesterola i triglicerida), samo je broj trombocita statistički značajno pozitivno korelirao sa nalazom dinamske scintigrafije, a broj trombocita statistički značajno negativno korelirao. Ostali parametri nisu statistički značajno korelirali sa nalazom dinamske scintigrafije na preinterventnom mjerenu. U grupi pacijenata tretiranih URS tretmanom jedino je utvrđena statistički značajna pozitivna koreleacija između nalaza dinamske scintigrafije i broja trombocita, dok ostali parametri nisu statistički značajno korelirali sa nalazom dinamske scintigrafije na preinterventnom mjerenu. Nije utvrđena statistički značajna korelacija između upalnih parametara (broj leukocita, C-reaktivni protein, fibrinogen i sedimentacija eritrocita) i nalaza dinamske scintigrafije ni u skupini pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom, niti tretiranih URS tretmanom.

Od bubrežnih parametara (urea, kreatinin, proteini u urinu, klirens i nalaz ultrazvuka kojim se mjeri širina bubrežnog parenhima) na preinterventnom mjerenu samo je nalaz ultrazvuka, kojim se mjeri širina bubrežnog parenhima, statistički značajno pozitivno korelirao sa nalazom dinamske scintigrafije kako u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom, tako i kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom. Ostali parametri nisu statistički značajno korelirali sa nalazom dinamske scintigrafije na preoperativnom mjerenu ni u jednoj od ispitivanih grupa.

U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom od parametara krvne slike (glukoza, broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, broj trombocita, INR, APTT), nalaz dinamske scintigrafije je statistički značajno pozitivno korelirao sa brojem eritrocita i hemoglobinom, dok statistički značajno negativno korelirao sa brojem trombocita. Ostali parametri nisu statistički značajno korelirali sa nalazom dinamske scintigrafije na mjerenu prvi postinterventni dan. U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS nije utvrđena statistički značajna korelacija između parametara krvne slike i nalaza dinamske scintigrafije na mjerenu prvi postinterventni dan.

U grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom od upalnih parametara (broj leukocita, C-reaktivni protein, fibrinogen i sedimentacija eritrocita) samo je broj leukocita statistički značajno negativno korelirao sa nalazom dinamske scintigrafije na mjerenu prvog postinterventnog dana. Ostali parametri nisu statistički značajno korelirali sa nalazom dinamske scintigrafije na mjerenu prvog postinterventnog dana u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom. Nije utvrđena statistički značajna korelacija između broja leukocita, C-reaktivni protein, fibrinogen i sedimentacija eritrocita i nalaza dinamske scintigrafije ni u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom na mjerenu prvog postinterventnog dana.

Od bubrežnih parametara (urea, kreatinin, proteini u urinu, klirens kreatinina i nalaz ultrazvuka kojim se mjeri širina bubrežnog parenhima) na mjerenu prvog postinterventnog dana samo je nalaz ultrazvuka, kojim se mjeri širina bubrežnog parenhima, statistički značajno pozitivno korelirao sa nalazom dinamske scintigrafije, kako u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom, tako i kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom. Ostali parametri nisu statistički značajno korelirali sa nalazom dinamske scintigrafije na preinterventnom mjerenu ni u jednoj od ispitivanih grupa.

Multiplom linearnom regresijom nisu utvrđeni nezavisni prediktori dinamske scintigrafije na mjerenu prvog postinterventnog dana, kao i nakon šest mjeseci, kako u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom, tako i u grupi pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom.

#### **6.2.4 Ispitivanje morfoloških promjena bubrega**

Morfološke promjene nakon ESWL i URS tretmana, procijenjene mjeranjem debljine parenhima, nisu dovoljno publikovane u literaturi. Ultrazvučno mjerena širina parenhima bubrega kod naših pacijenata na preinterventnom mjerenu i mjerenu na prvi postinterventni dan kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosio je 20,0 mm (17,0–23,0) da bi na trećem mjerenu, nakon šest mjeseci, nalaz ultrazvuka, iako je pokazivao istu vrijednost kao i na prvom (preinterventno) i drugom mjerenu (prvi postinterventni dan), bio značajno niži u odnosu na drugo mjerjenje, prvi postinterventni dan ( $p<0,002$ ), kao i u odnosu na preinterventno mjerjenje ( $p=0,008$ ). Ultrazvučno mjerena širina parenhima kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom na preinterventnom mjerenu je iznosila je 19,5 mm (16,62–23,0), da bi na drugom mjerenu, prvi postinterventni dan, porastao na vrijednost 23,0 mm (18,0–25,0), što je statistički značajno više u odnosu na preinterventno mjerjenje ( $p<0,001$ ). Na mjerenu nakon šest mjeseci vrijednost je pala i iznosila je 19 mm (16,62–23,0), što je bilo statistički značajno niže u odnosu na vrijednost mjerena na prvi postinterventni dan ( $p<0,001$ ), kao i statistički značajnou odnosu na preinterventno mjerjenje ( $p=0,047$ ).

Komparativnom analizom rezultati našeg istraživanja pokazali su da je prvi postinterventni dan ultrazvučno mjerena širina parenhima kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom bio značajno viša u odnosu na pacijente tretirane ESWL, dok se preinterventna vrijednost i vrijednost 6 mjeseci nakon operacija nisu razlikovale između ispitivanih grupa. Razlog tome bi vjerovatno mogao biti povećan intrarenalni pritisak koji je posljedica ulivanja irigansa u pijelokalicealni sistem, a koji dovodi do difuznog edema bubrežnog parenhima. Uopšteno, kliničko iskustvo nametnulo je stav da neposredno nakon URS tretmana nikada ne indiciramo ESWL tretman prilikom koga bi udarni talasi prolazili kroz bubrežni parenhim, jer su u protivnom značajno češće povrede bubrega u smislu nastanka hematoma (rupture bubrežnog parenhima). Taj empirijski stav svoje utemeljenje očigledno i nalazi u iznesenom rezultatu našeg istraživanja.

## **6.2.5 Ispitivanje parametara glukoze, krvne slike, INR, APTT, holesterola, triglicerida i mokraćne kiseline**

Da bi se kompetentno mogla posmatrati i upoređivati dva tipa liječenja pacijenata sa urolitijazom, naše istraživanje je kroz navedene laboratorijske parametre pratilo u vremenu ishod liječenja kod pacijenata tretiranih ESWL i URS tretmanom. Vrijednost glukoze preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 4,9 mmol/L (4,1–6,1), na prvi postinterventni dan 5,2 mmol/L (4,4–5,7), dok je nakon šest mjeseci 5,3 mmol/L (4,7–6,1). Vrijednost glukoze preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 4,9 mmol/L (4,1–6,1), prvi postinterventni dan 5,1 mmol/L (4,52–6,1), dok je nakon šest mjeseci 5,3 mmol/L (4,7–5,9). Trend mijenjanja nivoa glukoze u periodu praćenja nije bio statistički signifikantan ni kod pacijenata tretiranih ESWL, kao ni kod pacijenata tretiranih URS tretmanom.

Prateći tokom dužeg perioda pacijente sa urolitijazom tretiranim i ESWL i URS tretmanom Huang (Huang) i saradnici pokazali su da rizik nastanka diabetes mellitus-a (DM) nije bio značajan ni kod jednih, niti kod drugih pacijenata, sa naglaskom da se kod pacijenata tretiranih ESWL tretmanom opasnost nije povećavala ni sa povećanjem broja tretmana kod revidirajućih formi bolesti. Međutim, autori pronašli su da pacijenti tretirani ESWL tretmanom imaju veću vjerovatnoću razvoja hipertenzije u odnosu na bolesnike koji su bili podvrgnuti URS. Rizik na nastanak hipertenzije povećavao se kako se povećavao broj seansi ESWL tretmanom. [140].

Nakon prosječnog praćenja od 8,7 godina, 423 bolesnika (8%) liječeno je ESWL-om, a novonastali DM razvio se kod 743 (12%). Dijagnoza DM uslijedila je nakon ESWL kod 77 bolesnika. No, rezultati njihovog istraživanja nisu utvrđili povezanost između ESWL-a i razvoja DM-a uzimajući u obzir i parametar kao što su: dob, pol, i pretilost [141].

Kao zaključak, u 15-godišnjem praćenju ESWL-a tretmana za kamence bubrega I proksimalnog uretera, Rašid (Rashed) i saradnici pokazali su da je prevalence nastanka DM-a povećana za oko 8,15%. Povećanje nivoa glukoze natašte bila je najveća tokom tretiranja bolesti, nakon primjene ESWL-a i na desnoj kao i na lijevoj strani. Drugi važan nalaz njihove studije je direktni uticaj intenziteta udarnih valova na porast nivoa glukoze natašte, posebno intenziteta iznad 15,5 KV. Autori vjeruju da stare verzije ESWL sistema za liječenje zbog

svog širokog žarišta mogu oštetiti druge organe poput, gušterače, te na taj način ugroziti produkciju inzulina I dovesti do posljedičnog narušavanja regulacije nivoa glukoze u krvi [142].

Broj eritrocita na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosio je 4,74 (4,33–5,22), na mjerenu prvi postinterventni dan 4,74 (4,5–5,0), dok nakon šest mjeseci bio 4,86 (4,55–5,16) i taj je broj bio statistički značajno viši u odnosu na mjerenu prvog postinterventnog dana ( $p=0,021$ ). Broj eritrocita, mjerena preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom, iznosio je 4,61 (4,36–5,1), mjerena prvi postinterventni dan 4,61 (4,31–5,2), dok je mjerena nakon šest mjeseci bio 4,62 (4,32–5,1). Trend mijenjanja broja eritrocita u periodu praćenja nije bio statistički signifikantan kod pacijenata tretiranih URS tretmanom.

Vrijednost hemoglobina mjerena preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosio je 139 g/L (1271–151,7), mjerena prvi postinterventni dan je bio 145 g/L (129,2–154), dok mjerena nakon šest mjeseci je bio 142 g/L (133,2–150). Trend mijenjanja vrijednosti hemoglobina u periodu praćenja nije bio statistički signifikantan kod pacijenata tretiranih ESWL tretmanom. Vrijednost hemoglobina mjerena preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosio je 140 g/L (136,2–155,7), i bila je statistički značajno viša u odnosu na vrijednost prvog postinterventnog dana [137,5 g/L (127,2–156,7) ( $p<0,001$ )], kao i u odnosu na mjerenu nakon šest mjeseci [139 g/L (134,2–151,7) ( $p<0,001$ )]. Vrijednost hemoglobina između preinterventnog mjerena i mjerena prvi postinterventni dan nije bila statistički signifikantna kod pacijenata tretiranih URS tretmanom.

Vrijednost hematokrita mjerena preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 0,41 (0,37–0,45), mjerena prvi postinterventni dan je bila 0,41 (0,38–0,44), dok mjerena nakon šest mjeseci je bila 0,43 (0,39–0,45), a koji je bio statistički značajno viši u odnosu na preinterventno mjereno ( $p=0,014$ ), kao i u odnosu na mjereno na prvi postinterventni dan ( $p=0,002$ ). Vrijednost hematokrita mjerena preinterventno kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosio je 0,42 (0,41–0,47), da bi statistički značajno pao prvi postinterventni dan na vrijednost 0,41 (0,38–0,47) ( $p=0,003$ ). Vrijednost hematokrita mjerena nakon šest mjeseci iznosila je 0,44 (0,41–0,47) i bila je statistički značajno viša u odnosu na preinterventno mjereno ( $p=0,002$ ), kao i u odnosu na mjereno prvog postinterventnog dana ( $p<0,001$ ).

Naši rezultati nisu u skladu sa rezultatima studije koju su sproveli Silverio (Silverio) i saradnici, koji su pokazali statistički značajan pad i broja eritroicita, vrijednosti hemoglobin i hematokrita kod pacijenata sa urolitijazom nakon tretiranja ESWL tretmanom. Pad ovih parametra zabilježen je i u grupi pacijenata tretiranih ESWL-om od 1000–2000 udara, tek od tretiranih sa preko 2000 udara. Međutim, pacijenti koji su bili tretirani ESWL-om ispod 1000 udara broj eritrocita nije se statistički značajno razlikovao nakon i prije tretmana [143]. S obzirom na to da se radi o istraživanju koje je sprovedeno davne 1990. godine, vrlo je moguće da su tadašnji ESWL uređaji bili znatno više štetni u poređenju sa današnjom modernom tehnologijom litotriptora, sa posebnim osvrtom na činjenicu da su ovi parametri imali značajniji pad paralelno sa povećanjem broja udara ESWL-a.

Interesantne rezultate predstavila je studija koja je poredila komplikacije i efikasnosti PNLC i URS i pokazala da pacijenti koji su tretirani URS tretmanom bili značajno povezani sa manjim padom hemoglobina, manjom potrebom za transfuzijom crvenih krvnih ćelija, potrebnim analgeticima, kraćom dužinom postoperativnog boravka u bolnici, manjim brojem potrebe za ljekarskim pregledima i upotrebo lijekova, ali da su troškovi liječenja bili veći u odnosu na PNCL tretman. Autori ističu da preoperativna vrijednost hemoglobina i nalaza kulture urina mogu se koristiti za predviđanje postoperativnog rizika od komplikacija i da one mogu biti korisne u odabiru metoda liječenja, posebno starijih osoba [144].

Studiju koju su sproveli Moje (Moyes) i saradnici, a koji su u kratkom periodu pratili veći broj hematoloških parametara, ustanovili su da se broj eritrocita značajno smanjivao 30, 12 i 240 minuta nakon URS tretmana. Isti autori pronašli su da je nivo hemoglobina imao sličan trend, odnosno da je u ovom kratkom periodu praćenja pada imao statistički značajno niži nivo u odnosu na nivo prije tretiranja pacijenata. Njihovi rezultati pokazali su da se vrijednost hematokrita nije statistički značajno mijenjala u odnosu na vrijednost prije početka tretmana. Interesantno je da se vrijednosti hematoloških indeksa, kao što su srednji ćeljski volumen eritrocita, prosječna količina hemoglobina u eritrocitu, prosječna koncentracija hemoglobina u krvi nisu statistički značajno mijenjale tokom perioda praćenja, kao ni u odnosu na vrijednost prije početka tretmana [145].

Signifikantan pad u vrijednostima hemoglobin zabilježen je u studiji koju su sproveli Elkusi (Elkoushy) i saradnici. Oni su dokazali da se nakon URS tretmana srednja postinterventna

vrijednost hemoglobina značajno smanjila kod bolesnika sa koagulopatijom, poredajući sa pacijentima podvrgnutim URS tretmanom bez koagulopatija [146].

Interesantne rezultate objavila je studija Turk (Türk) i saradnici. Oni su uz veliki broj parametara poredili i vrijednosti hemoglobina, te potrebu za transfuzijom krvi kod pacijenata tretiranih PNCL. Oni su bili podijeljeni u dvije grupe, od kojih je jedna grupa bila prethodno tretirana ESWL, a druga ne. Njihovi rezultati utvrđili su statistički značajno nižu vrijednost hemoglobina, te potrebu za transfuzijom krvi u grupi pacijenata koji su prethodno bili podvrgnuti ESWL tretmanu. Autori ističu da je krvarenje tokom PCNL-a bilo prevladavajuće kod pacijenata prethodno liječenih ESWL-om, pa se prije samog PCNL treba obratiti pažnja na pacijenata ukoliko je prethodno liječen ESWL-om [147].

U našem istraživanju, broj trombocita na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosio je 240 (203,5–277,5), na mjerenu prvog postinterventnog dana je bio 232,5 (206,7–297,2), dok nakon šest mjeseci bio 249,5 (200,2–277,5). Trend mijenjanja broja trombocita u periodu praćenja nije bio statistički signifikantan kod pacijenata tretiranih ESWL tretmanom. Broj trombocita na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosio je 223 (199,0–282,7), da bi statistički značajno pao prvog postinterventnog dana na broj 213,5 (173,2–262,0), ( $p<0,001$ ). Nakon šest mjeseci broj trombocita je porastao na vrijednost 233,5 (198,0–272,7) i bio je statistički značajno viši u odnosu na mjerenu prvog postinterventnog dana ( $p<0,001$ ), ali se nije značajno razlikovao u odnosu na preinterventno mjerenu. Naši rezultati su u skladu sa rezultatima studije koju su sproveli Silverio (Silverio) i saradnici koji nisu pokazali statistički značajan pad broja trombocita, kod pacijenata sa urolitijazom nakon tretiranja ESWL tretmanom. Značajna promjena u broju trombocita nije zabilježena u grupi pacijenata tretiranih ESWL-om ispod 1000 udara, od 1000–2000 udara, te kod tretiranih sa preko 2000 udara [143].

Studija koju su sproveli Hjuz (Hughes) i saradnici je nakon ESWL tretiranja pokazala značajne promjene u broju trombocita u poređenju sa početnom vrijednosti ( $p=0,027$ , što je utvrđeno ANOVA testom). Naime, vrijednosti trombocita smanjile su se od početnih ( $255,08 \pm 19,97$ ), tokom 30 minuta ( $243,67 \pm 17,28$ ) i 120 minuta postoperativno ( $188,33 \pm 18,21$ ). Nakon 240 minuta povećao se broj trombocita ( $229,56 \pm 20,58$ ), mada je i dalje ostao niži u odnosu na bazalne vrijednosti. Nakon dalje analize, parnim testovima

upoređivanja nisu utvrđene značajne razlike između početne vrijednosti u odnosu na vrijednosti 30, 120 i 240 minuta postoperativno [148].

Naši rezultati nisu u skladu sa rezultatima studije koju su sproveli Vožnjak (Woźniak) i saradnici koji nisu dokazali da postoji statistički značajan pad u broju trombocita nakon ESWL tretmana. Njihovi rezultati pokazali su da se broj trombocita prije tretiranja ESWL-om statistički značajno ne razlikuje u odnosu na zdrave ispitanike, međutim, nakon tretmana broj trombocita je pao za 21% u odnosu na vrijednost prije tretmana. Isti autori pronašli su statistički značajan porast u vrijednostima D-dimera nakon ESWL-a, koji je porastao za 120% u odnosu na vrijednost prije tretmana, a bio je za 160% viši u odnosu na zdrave ispitanike. Važno je istaći da njihovi rezultati nisu pokazali značajne razlike u vrijednosti ovog parametra između pacijenata sa urolitijazom prije ESWL i zdravih ispitanika. S obzirom na to da su se i parametri, koji prate nivo oksidativnog stresa, u njihovoј studiji pokazali višim kod pacijenata sa urolitijazom i prije i nakon ESWL, autori sugerisu da oksidativni stres, koji je prisutan u bolesnika s nefrolitijazom, i prije i nakon ESWL-a, može izazvati promjene hemostaze u ovih bolesnika [149].

Naši rezultati su u skladu i sa rezultatima studije koju su sproveli Moje (Moyes) i saradnici. Oni su u kratkom periodu, prateći veći broj hematoloških parametara, ustanovili da se broj trombocita značajno smanjivao 30, 120 i 240 minuta nakon URS tretmana. Autori ističu da je krvarenje uobičajena karakteristika nakon URS-a, a najočitija manifestacija je hematurija. Hematurija obično je prisutna kod pacijenata kao posljedica raspada kamena, što rezultuje manjim oštećenjima sluznice i iritacijom urotelija, te oštećenjem krvnih sudova i okolne bubrežne anatomije. Epizode trauma tkiva povezane su s oštećenjem bubrežnih krvnih sudova kao posljedicom kontuzije i sitnih krvarenja, koja su često lokalizovana na bubrežnoj papili [145].

U našem istraživanju, vrijednost INR na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 0,99 (0,93–1,09), da bi na mjerenu prvog postinterventnog dana statistički značajno porasla na vrijednost 1,03 (0,97–1,1), ( $p=0,041$ ). Vrijednost INR na mjerena nakon šest mjeseci je iznosila 1,01 (0,98–1,12) i nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na preinterventno mjerenu i mjerenu prvog postinterventnog dana. Vrijednost INR na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 0,90 (0,86–1,1), da bi na mjerenu prvog postinterventnog dana

statistički značajno porasla na vrijednost 0,99 (0,89–1,1), ( $p=0,005$ ). Vrijednost INR nakon šest mjeseci nastavljala je s rastom na vrijednost 1,02 (0,96–1,2) koje je bila statistički značajno viša u odnosu na vrijednost INR mjerenog prvi postinterventni dan ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na vrijednost INR iz preintervenog mjerenja ( $p=0,007$ ).

Sa aspekta APTT-a, vrijednost istog na preinterventnom mjerenju kod naših pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 29,9 (28,4–32,8), da bi na mjerenju prvi postinterventni dan iznosila 31,0 (28,0–31). Vrijednost APTT-a nakon šest mjeseci iznosila je 29,3 (27,6–32,6), koja se statistički značajno razlikovala u odnosu na preinterventno mjerenje ( $p=0,047$ ), ali ne i u odnosu na mjerenje prvi postinterventni dan. Vrijednost APTT-a na preinterventnom mjerenju kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 28,4 (26,7–29,57), da bi mjerena prvi postinterventni dan statistički značajno porasla na vrijednost 29,0 (27,1–30,3), ( $p=0,007$ ). Vrijednost APTT-a nakon šest mjeseci je iznosila 29,3 (27,1–30,17) i ta vrijednost nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na vrijednost preinterventog mjerenja i mjerenja prvog postinterventnog dana.

Naši rezultati su u skladu s rezultatima studije Moje i saradnika, koji su pokazali značajan porast APTT nakon URS tretmana. Isti autori pokazali su da se protrombinsko vrijeme nije značajno razlikovalo nakon URS tretmana u odnosu na vrijednosti prije njega, dok je vrijednost Von Vilebranda (Von Willebrand) imalo značajan trend opadanja u periodu postoperativnog praćenja [145].

Hjuz (Hughes) i saradnici pokazali su da nakon ESWL-a dolazi do značajnog povećanja u vrijednostima Von Vilebrand faktora. Von Vilebrand faktor povećao se od početne vrijednosti ( $130,02 \pm 7,72$ ), zatim tokom 30 minuta ( $14,40 \pm 8,36$ ), 120 minuta ( $160,39 \pm 11,46$ ) i vrhunac je dosegao na 240 minuta ( $195,51 \pm 12,74$ ) postoperativno [148]. Kada je u pitanju komparativna analiza nivoa glukoze između pacijenata tretiranih ESWL i URS tretmanom, naši rezultati pokazali su da ne postoji statistički značajna razlika u nivou glukoze mjerene preinterventno, prvi postinterventni dan i nakon šest mjeseci između ispitivanih grupa. Takođe, rezultati našeg istraživanja pokazali su da su srednje vrijednosti glukoze kod pacijenata sa urolitijazom bez obzira na tip tretmana ostali u referentnim intervalima. Shodno tome, u pogledu praćenja rizičnosti tretmana na osnovu nivoa glukoze smatramo da su i jedan i drugi tretman poprilično sigurni načini liječenja koji ne ostavljaju posljedice u smislu povećanja rizika za nastanak DM-a. Kada je u pitanju komparativna analiza broja eritrocita

između pacijenata tretiranih ESWL i URS tretmanom rezultati našeg istraživanja pokazali su da je broj eritrocita tokom sva tri mjerena bio viši kod pacijenata tretiranih ESWL u odnosu na pacijente tretirane URS, međutim, utvrđena razlika nije bila statistički signifikantna.

Kada je u pitanju komparativna analiza vrijednosti hemoglobina između pacijenata tretiranih ESWL i URS tretmanom, rezultati našeg istraživanja pokazali su da je srednja vrijednost hemoglobina na preinterventnom mjerenu bila jednaka između ispitivanih grupa. Međutim, na mjerenu prvi postinterventni dan i nakon šest mjeseci vrijednost hemoglobina bila je viša kod pacijenata tretiranih ESWL u odnosu na pacijente tretirane URS, ali utvrđena razlika nije bila statistički signifikantna. Komparativnom analizom naši rezultati pokazali su da se vrijednost hematokrita statistički značajno nije razlikovala na preinterventnom mjerenu, mjerenu prvi postinterventni dan, niti pri mjerenu nakon šest mjeseci između pacijenata tretiranih ESWL i URS tretmanom.

Iako se relativno mali broj studija bavio praćenjem hematoloških parametara nakon tretiranja pacijenata sa urolitijazom ESWL ili URS tretmanom, neke od njih pokazale su suprotne rezultate. Naši rezultati su u skladu sa rezultatima studije koju su sproveli Fargar (Farag) i saradnici, koji su, takođe, pokazali da ne postoje statistički značajne razlike u vrijednosti hemoglobina između pacijenata tretiranih ESWL i URS tretmanom [150].

Komparativnom analizom naši rezultati pokazali su da se broj trombocita nije statistički značajno razlikovao između pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL i URS tretmanom na preinterventnom mjerenu, dok je na mjerenu prvog postinterventnog dana broj trombocita bio statistički značajno niži kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom u odnosu na one tretirane ESWL tretmanom. Na mjerenu nakon šest mjeseci nije utvrđena statistički značajna razlika u broju trombocita između ispitivanih grupa.

Pojava hematurije se na neki način odražava na hematološke parametre i ona se povremeno kao komplikacija dešava i kod ESWL i URS tretmana. Hematurija često prati ESWL, a ako se ne dogodi može ukazivati na problem s isporukom šok talasa. Smatra se da je hematurija posljedica oštećenja bubrežnog parenhima i vaskularizacije. Obično je ograničena i uglavnom rješava se u roku od 12 sati, bez obzira na upotrijebjeni tip litotriptora. Postojanost ili pogoršanje hematurije može biti znak značajnog oštećenja bubrega i zahtijeva dalje istraživanje. Pacijenti koji pokazuju znakove hematurije paralelno s pojavom boli u slabinama

zahtijevaju laboratorijsko praćenje, uključujući broj trombocita, hemoglobin i hematokrit [151]. Komplikacija kao što su krvarenje ili hematurija nije nezaobilazna ni kod pacijenata tretiranih sa URS. Somani (Somani) i saradnici pokazali su da se intraoperativno krvarenje kod pacijenata tretiranih URS događa u 1,41% slučajeva, a postoperativno kod 0,45% pacijenata [97].

Prisutnost hematurije možemo sagledati u sljedećim tvrdnjama. Ogredan (Ögreden) i saradnici zabilježili su da je prolazna hematurija bila prisutna kod 13,6% pacijenata, a perzistentna hematurija kod 5,7% pacijenata tretiranih URS tretmanom [152]. Tripathi (Tripathi) i saradnici pokazali su da je hematurija zabilježena je kod 63,3% bolesnika tretiranih URS-om, mada, bila je prolazna i uklonjena je u roku od 2–3 dana [102]. U poređenju učestalosti javljanja hematurije kod pacijenata sa urolitijazom tretiranim ESWL i URS Mustafa (Mostafa) i saradnici pokazali su da se hematurija ipak češće događa u URS grupi u poređenju sa ESWL grupom pacijenata [153].

Komparativnom analizom naši rezultati pokazali su da su vrijednosti INR i APTT na preinterventnom mjerenu i mjerenu prvog postintervenog dana bile statistički značajno niže kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom u odnosu na one tretirane ESWL tretmanom. Mjerenjem nakon šest mjeseci nije utvrđena statistički značajna razlika u vrijednostima ovih parametara između ispitivanih grupa. Vožnjak (Woźniak) i saradnici pokazali su da se parametri, kao što su protrombinsko vrijeme, trombinsko vrijeme i APTT, nisu statistički značajno razlikovali nakon ESWL tretmana u odnosu na vrijeme prije istog [149].

#### **6.2.6 Ispitivanje upalnih parametara (leukociti, sedimentacija, C-reaktivni protein, fibrinogen)**

Radi boljeg upoređivanja dva tipa liječenja pacijenata sa urolitijazom, naše istraživanje je i kroz upalne parametre pratilo u vremenu ishod liječenja kod pacijenata tretiranih ESWL i URS tretmanom. Komplikacija kakva je sepsa nakon ESWL tretmana zabilježena je kod 1,5% slučajeva, a u 3,5% slučajeva kod pacijenata nakon URS tretmana [154]. U istraživanjima koja su koristila serumske markere upale za predviđanje ishoda mokraćnih kamenaca, utvrđeno je da su vrijednosti broja leukocita, broja neutrofila, C-reaktivni protein (CRP) i vrijednosti neutrofililimfocita povezane sa spontanim prolaskom ureteralnih kamenaca [155]. Na primjer, kortikosteroidni lijekovi za koje se zna da imaju antiinflamatorne i

antiedematozne efekte korišteni su u terapiji urolitijaze, jer prisutnost kamenaca indukuje upalne reakcije sluznice koje uzrokuju edeme. Ipak, dosadašnja istraživanja pokazala su pozitivan učinak kortikosteroida korištenih za liječenje ili spričavanje tih reakcija kako bi se olakšalo izbacivanje kamenaca [156].

U našoj studiji, broj leukocita na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosio je 7,62 (6,0–9,05), na mjerenu prvog postinterventog dana je bio 7,24 (5,8–9,09), dok nakon šest mjeseci bio 7,0 (6,01–8,27). Trend mijenjanja broja leukocita u periodu praćenja nije bio statistički signifikantan kod pacijenata tretiranih ESWL tretmanom. Broj leukocita na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosio je 7,24 (6,2–10,4), da bi statistički značajno porastao prvog postinterventnog dana na vrijednost [8,9 (5,8–13,2) ( $p=0,002$ )], dok je nakon šest mjeseci statistički značajno pao u odnosu na mjerenu prvog postinterventnog dana [7,6 (6,9–8,3), ( $p=0,01$ )]. Takođe, utvrđena je statistički značajna vrijednost u broju leukocita između preinterventnog mjerenu i mjerenu nakon šest mjeseci ( $p=0,001$ ).

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je vrijednost sedimentacije na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila 14 mm (7–25), da bi na mjerenu prvog postinterventnog dana statistički značajno porasla na vrijednost 16 mm (11–32), dok na mjerenu nakon šest mjeseci statistički značajno pala na vrijednost 9 mm (5–12) što je bilo statistički signifikantno niže u odnosu na mjerenu prvi postinterventni dan ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na preinterventno mjerenu ( $p<0,001$ ). Vrijednost sedimentacije na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 16,5 mm (7–26,5), da bi na mjerenu prvi postinterventni dan statistički značajno porasla na vrijednost 24,5 mm (13–47), dok je nakon šest mjeseci statistički značajno pala na vrijednost 8 mm (5,2–10), što je bilo statistički signifikantno niže u odnosu na mjerenu prvog postinterventnog dana ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na preinterventno mjerenu ( $p<0,001$ ).

Vrijednost C-reaktivnog proteina na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 2,4 mg/dL (1,0–6,1), da bi na drugom mjerenu, prvi postinterventni dan statistički značajno porasla na vrijednost 2,4 mg/dL (0,8–6,9), dok na trećem mjerenu, nakon šest mjeseci je statistički značajno pala na vrijednost 1,9 mg/dL (0,9–3) što je bilo statistički signifikantno niže u odnosu na mjerenu prvog postinterventnog dana ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na preinterventno mjerenu ( $p<0,001$ ).

Vrijednost C-reaktivnog proteina na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 2,7 mg/dL (2,3–4,9), da bi na mjerenu prvog postinterventnog dana statistički značajno porasla na vrijednost 13,9 mg/dL (8,5–31,2), dok nakon šest mjeseci je statistički značajno pala na vrijednost 2,9 mg/dL (1,9–4), što je bilo statistički signifikantno niže u odnosu na mjerene na prvi postinterventni dan ( $p<0,001$ ), ali ne i u odnosu na preinterventno mjerene ( $p=0,100$ ).

Vrijednost fibrinogena na preinterventom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 3,6 g/L (2,9–4,3), na mjerenu prvog postinterventnog dana je bila 3,6 g/L (3,1–4,3), koje se nije značajno razlikovala u odnosu na preinterventno mjerene, da bi nakon šest mjeseci statistički značajno pala na vrijednost 2,85 g/L (2,25–3,1), što je bilo statistički signifikantno niže u odnosu na mjerene prvog postinterventnog dana ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na preinterventno mjerene ( $p<0,001$ ). Vrijednost fibrinogena na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 3,5 g/L (3,1–4,3), da bi se na mjerenu prvog postinterventnog dana statistički značajno razlikovala u odnosu na preinterventno mjerene [3,4 g/L (3,1–5,1) ( $p<0,001$ )], dok je nakon šest mjeseci statistički značajno pala na vrijednost 2,8 g/L (2,3–3,1), što je bilo statistički signifikantno niže u odnosu na mjerene prvog postinterventnog dana ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na preinterventno mjerene ( $p<0,001$ ). Sudeći prema našim rezultatima može se reći da parametric poput sedimentacije eritrocita i CRP imaju tendenciju porasta nakon tretmana, bez obzira na koji se tretman odnosi, s tim da se broj leukocita nije značajno mijenja u grupi tretiranih ESWL-om, dok je u grupi tretiranih URS-om imao trend rasta. Ovakav rezultat sugerije na činjenicu da tretman na neki način ostvalja kratkotrajne, odnosno, tranzitorne posljedice koje se reflektuju porastom ovih upalnih parmetara.

Rezultati studije koji su sproveli Moje i saradnici, pokazali su značajan porast broja leukocita 120 minuta nakon URS tretmana, te da je trend rasta istih značajno nastavljeni 240 minuta nakon operativnog zahvata. Sličan trend imali su neutrofili, s tim da je njihov pad zabilježen 30 minuta nakon tretmana, a potom značajan porast 120 i 240 minuta nakon URS-a. Ostali leukocitni elementni, poput: limfocita, bazofila i eozinofila imali su suprotan trend mijenjanja, odnosno, značajno su padali 120 i 240 minuta nakon tretmana u odnosu na početne vrijednosti. Njihovi rezultati nisu pokazali značajno mijenjanje broja monocita prije, i u periodima praćenja kontretmana. Autori ističu da leukociti imaju sastavnu ulogu tokom upalnog odgovora, a smanjenje koncentracije neutrofila 30 minuta nakon tretiranja

zabilježeno u ovom istraživanju može biti posljedica demarginacije i preseljenja ćelija na mjesto povrede. Zna se da demarginacija leukocita potiče endotel, što rezultira oslobođanjem signalnih molekula iz protivupalnih citokina, pomažući u regrutovanju dodatnih leukocita. To objašnjava kasnije povećanje nivoa neutrofila koje je zabilježeno 120 i 240 minuta nakon URS-a, kao i značajne promjene limfocita, eozinofila i bazofila koje su opažene u ovom istraživanju [145].

Porast koncentracije CRP-a nakon ESWL-a zabilježen je i kod pacijenata koji su imali akutnu bubrežnu povredu i kod onih koji nisu ali su podvrgnuti tretmanu. Autori su pokazali da je 72,22% bolesnika sa akutnom bubrežnom povredom imalo značajan porast koncentracije CRP-a u serumu ( $\geq 2$  puta više od bazalne) nakon ESWL-a, što je bila jedina povreda bubrega u roku od 24 sata. Iako, prosječna promjena u CRP koncentraciji kod pacijenata, koji su razvili akutnu bubrežnu povredu i onih koji je nisu razvili, bila je gotovo statistički slična [157]. Studija koju su sporoveli Hu (Hu) i saradnici pokazala je da I broj leukocita i vrijednost CRP-a statistički značajno raste postoperativno kod pacijenata podvrgnutim URS tretmanom [158]. Interesantne rezultate prikazala je studija Ganesana (Ganesan) i saradnika, koji su ustanovili da preoperativne vrijednosti sedimentacije eritrocita i CRP-a mogu pomoći u predviđanju postoperativnog sindroma sistemnog upalnog odgovora (SSUO) nakon PNLC, jer autori pronašli su značajno više vrijednosti ovih parametara kod pacijenata koji su razvili SSUO u odnosu na one koje nisu [159].

Li (Li) i saradnici ispitivali su pojavu SSUO nakon URS prateći trend CRP-a i prokalcitonina (PCT) u serumu nakon tretmana. Nakon operacije bolesnici su podijeljeni u dvije grupe, pacijenti sa razvijenim SSUO i bez njega. Prvog dana nakon operacije nivo CRP-a i PCT-a u serumu u grupi SSUO bili su značajno veći od onih u grupi koji nisu razvili SSUO. ROC krivom utvrđeno je da je dijagnostička tačnost nivoa CRP-a bila 0,864 sa senzitivnošću od 86,9%, specifičnošću od 76,5%. Dijagnostička tačnost nivoa PCT-a bila je 0,881 sa senzitivnošću 88,2%, specifičnošću od 83,6%. Rezultati njihove studije pokazali su da nivoi CRP-a i PCT-a u serumu prvog dana nakon operacije mogu poboljšati dijagnostičku preciznost, senzitivnosti specifičnosti predvidjeti pojavu SSOU [160].

Moje i saradnici pokazali su statistički značajan porast koncentracije CRP-a 120 minuta nakon URS tretmana, a značajno viši nivo ovoga kutnog, faznog proteina u odnosu na vrijednost prije tretmana bio je zabilježen i 240 minuta nakon tretiranja [145]. Serumski CRP

relativno je noviji marker koji se danas sve više koristi u svrhu predviđanja spontanog izbacivanja kamenca iz distalnih partija uretera. Hasan (Hassan) i saradnici pokazali su da je kod 32,19% bolesnika sa vrijednošću CRP-a između 0,5–4,9 mg/dl došlo do spontanog prolaska kamenca, dok kod 89,7% bolesnika sa vrijednošću CRP-a 5–9,9 mg/dl dolazi do spontane pasaže konkrementa, što je u komparativnom smislu bilo statistički signifikantno [161]. Šah (Shah) i saradnici pokazali su da su pacijenti sa normalnim postotkom neutrofila i normalnom koncentracijom CRP-a imali višu stopu izbacivanja kamenca, nego pacijenti sa povišenim neutrofilima ili CRP-om. Takođe, njihovi rezultati su pokazali da je 86,4% pacijenata sa normalnim brojem leukocita uspjelo spontano izbaciti kamenac, dok je u grupi pacijenata sa povišenim brojem leukocita ovaj efekat uspjelo postići svega 39,1% pacijenata [162].

Naši rezultati su u skladu sa rezultatima studije Vožnjak (Woźniak) i saradnika, koji nisu utvrdili statistički značajne promjene u koncentraciji fibrinogena kod pacijenata tretiranih ESWL-om prije i nakon tretmana [149]. Rezultati studije Hjuza i saradnika utvrdili su statistički značajno smanjenje koncentracije fibrinogena kod pacijenata tretiranih ESWL-om 120 minuta nakon tretmana u odnosu na vrijednost prije istog. Autori sugeriju da trend smanjenja koncentracije fibrinogena nakon ESWL-a zahtijeva dalje istraživanje, kako bi se razjasnila uloga fibrinogena, kao potencijalno promjenjivog faktora rizika za perioperativno krvarenje, koje se može pojaviti nakon ESWL-a. [148].

Poznato je da se tokom stvaranja ugruška topljivi fibrinogen pretvara u netopljivi fibrin, koji se umrežava da stabilizuje ugruške na mjestu povrede. Prethodna ispitivanja pokazala su da smanjenje koncentracije fibrinogena kod kardiološkog zahvata korelira sa količinom postoperativnog krvarenja. Istraživanje Janga (Yang) i saradnika pokazalo je da su niže postoperativne koncentracije fibrinogena povezane s krvarenjem nakon kardiotorakalne operacije [163]. Značajno smanjenje fibrinogena 30 i 240 minuta nakon URS-a zabilježeno je u studiji Moje (Moyes) i saradnika. Autori smatraju da smanjenje koncentracije fibrinogena, zajedno sa nalazima produženog APTT-a, u njihovoј studiji može pružiti dokaze koji ukazuju na to da učesnici u ovoj grupi, koji prolaze URS, mogu imati smanjenu sposobnost stvaranja stabilnog krvnog ugruška. No, kako je fibrinogen nespecifičan reagens za akutnu fazu, oni sugeruju da fibrinogen treba da procijene zajedno sa drugim markerima, tj. trombocitima [145].

S obzirom na to da su pacijenti URS grupe imali signifikantan porast broja leukocita postinterventno, smatramo da jače postinterventne upalne reakcije na pacijenta ostavlja URS tretman u poređenju sa ESWL tretmanom.

Komparativnom analizom naših rezultata utvrđeno je da broj leukocita statistički bio signifikantno viši kod pacijenata tretiranih URS tretmanom, u odnosu na pacijente tretirane ESWL tretmanom na drugom mjerenu, prvi postinterventni dan. Međutim, broj leukocita nije se značajno razlikovao između pacijenata tretiranih ESWL i URS tretmanom na preinterventnom mjerenu i mjerenu nakon šest mjeseci.

Komparativnom analizom utvrđeno je da vrijednost sedimentacije eritrocita statistički bila signifikantno viša kod pacijenata tretiranih URS tretmanom, u odnosu na pacijente tretirane ESWL tretmanom pri mjerenu prvog postinterventnog dana. Međutim, vrijednost sedimentacije nije se značajno razlikovala između pacijenata tretiranih ESWL i URS tretmanom na preinterventnom mjerenu i mjerenu nakon šest mjeseci. Komparativnom analizom utvrđeno je da koncentracija CRP-a bila je statistički signifikantno viša kod pacijenata tretiranih URS tretmanom u odnosu na pacijente tretirane ESWL tretmanom na drugom mjerenu, prvi postinterventni dan, kao i na trećem mjerenu, nakon šest mjeseci, dok se koncentracija CRP-a nije značajno razlikovala između pacijenata tretiranih ESWL i URS tretmanom na preinterventnom mjerenu.

U studiji Cilesiza (Cilesiz) i saradnika, pokazano je da su vrijednosti sedimentacije eritrocita bile značajno više kod pacijenata sa urolitijazom u komparaciji sa zdravim ispitanicima. Isti autori nisu pronašli značajne razlike u koncentraciji CRP-a između ispitivanih grupa [155]. Komparativnom analizom u našoj studiji utvrđeno je da se koncentracija fibrinogena nije značajno razlikovala između pacijena tretiranih ESWL i URS tretmanom ni na prvom preinterventnom, drugom, prvi postinterventni dan, niti na trećem mjerenu, nakon šest mjeseci.

S obzirom na to da su rezultati našeg istraživanja pokazali da je vrijednost CRP-a značajno viša u grupi pacijenata tretrinanih URS u poređenju sa pacijentima tretiranim ESWL tretmanom postinterventno, te da su, iako neznačajno, i broj leukocita i sedimentacija eritrocita postinterventno bili viši u URS grupi u poređenju sa ESWL grupom. Prema našem

mišljenju, jače postinterventne upalne reakcije na pacijenta ostavlja URS tretman u poređenju sa ESWL tretmanom.

### **6.2.7 Ispitivanje parametara bubrežne funkcije (urea, kreatinin, proteini u urinu, klirens kreatinina)**

S ciljem boljeg upoređivanja dva tipa liječenja pacijenata sa urolitijazom, naše istraživanje je i kroz parametre bubrežne funkcije pratilo u vremenu ishod liječenja kod pacijenata tretiranih ESWL i URS tretmanom. Za markere koji se obično koriste za dijagnozu ABO, poput uree i kreatinina, navodi se da nisu dovoljni za prepoznavanje oštećenja bubrega u ranom razdoblju i predviđanju ozbiljnosti i rezultata. Uz to, poznato je da na markere poput uree i kreatinina mjerjenih u serumu utiču razni faktori kao što su dob, pol, unos tečnosti i proteina, te mišićna masa [104].

Naši rezultati pokazali su da je vrijednost uree na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila  $4,95 \text{ } \mu\text{mol/L}$  ( $3,8\text{--}6,1$ ), na drugom mjerenu, prvi postinterventni dan je bila  $4,85 \text{ } \mu\text{mol/L}$  ( $3,72\text{--}6,07$ ), a mjerena nakon šest mjeseci je bila  $4,5 \text{ } \mu\text{mol/L}$  ( $3,9\text{--}5,75$ ). Utvrđena je statistički značajna razlika u nivou uree samo između preinterventnog mjerena i mjerena nakon šest mjeseci ( $p=0,043$ ). Vrijednost uree na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je  $5,75 \text{ } \mu\text{mol/L}$  ( $4,82\text{--}6,95$ ), da bi statistički značajno porasla na mjerenu na prvi postinterventni dan na vrijednost  $6,2 \text{ } \mu\text{mol/L}$  ( $5,9\text{--}6,85$ ), ( $p=0,007$ ). Vrijednost uree mjerene nakon šest mjeseci je iznosila  $6,1 \text{ } \mu\text{mol/L}$  ( $5,22\text{--}6,8$ ) i nije se značajno razlikovala u odnosu na vrijednost prvog i drugog mjerena (preinterventno i prvi postinterventni dan).

Vrijednost kreatinina na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je  $78,5 \text{ } \mu\text{mol/L}$  ( $66,25\text{--}94,25$ ), na mjerenu na prvi postinterventni dan je statistički neznačajno porasla na vrijednost  $80,0 \text{ } \mu\text{mol/L}$  ( $66,5\text{--}100,0$ ), dok je nakon šest mjeseci vrijednost kreatinina pala na vrijednost  $74,5 \text{ } \mu\text{mol/L}$  ( $64,5\text{--}90,5$ ), koja je bila statistički značajno niža u odnosu namjerenje prvog postinterventnog dana ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na preinterventno mjerene ( $p<0,001$ ). Vrijednost kreatinina na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je  $89,5 \text{ } \mu\text{mol/L}$  ( $78,25\text{--}109,75$ ), da bi na mjerenu prvog postinterventnog dana statistički značajno porasla na vrijednost  $94,0 \text{ } \mu\text{mol/L}$  ( $73,0\text{--}100,0$ ), ( $p<0,001$ ). Vrijednost kreatinina mjereno nakon šest mjeseci je pala na vrijednost  $86,0 \text{ } \mu\text{mol/L}$  ( $79,0\text{--}93,75$ ), koja je bila statistički značajno niža u

odnosu na preinterventno mjerjenje ( $p<0,001$ ), ali neznačajno u odnosu na mjerjenje prvog postinterventnog dana ( $p=0,409$ ).

Vrijednost klirensa kreatinina na preinterventnom mjerenu i na mjerenu prvog postinterventnog dana kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila je 1,7 mL/s (1,41–2,1). Vrijednost klirensa kreatinina na mjerenu nakon šest mjeseci porasla je na vrijednost 1,9 mL/s (1,6–2,3), što je bilo statistički značajno više u odnosu na vrijednost mjerena prvog postinterventnog dana ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na vrijednost preinterventnog mjerena ( $p=0,001$ ). Vrijednost klirensa kreatinina na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 1,9 mL/s (1,46–2,2), da bi na mjerenu prvog postinterventnog dana pala na vrijednost 1,52 mL/s (1,39–1,9), što je bilo statistički značajno niže u odnosu na vrijednost preinterventnog mjerena ( $p<0,001$ ). Vrijednost klirensa na trećem mjerenu, nakon šest mjeseci je porasla na vrijednost 2,1 mL/s (1,98–2,25), što je bilo statistički značajno više u odnosu na vrijednost mjerena na prvi postinterventni dan ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na vrijednost preinterventnog mjerena ( $p<0,001$ ).

U studiji koju su sproveli Demir (Demir) i saradnici, pokazano je da se serumski nivo kreatinina statistički značajno povećao dva dana nakon ESWL tretmana. Međutim, ono što razlikuje naše rezultate od studije Demira i saradnika jeste da se u našem istraživanju vrijednost kreatinina nije signifikantno povećavala ni prvi postinterventni dan, a na mjerenu 6 mjeseci poslije ESWL tretmana vrijednost kreatinina je bila statistički signifikantno niža u odnosu na vrijednost prije ESWL i na vrijednost kreatinina prvog postinterventnog dana. Kod pomenutih autora i njegova vrijednost je i dalje bila statistički signifikantno visoka i 3 mjeseca nakon tretmana. U okviru svog istraživanja oni su, takođe, posmatrali i nivo homocisteina i njegov trend u periodu poslije ESWL, te pokazali da je i njegova koncentracija statistički signifikantno viša drugi dan i tri mjeseca nakon tretmana. Autori zaključuju da nakon prvog ESWL-a, povećanje serumskih nivoa kreatinina i homocisteina zbog povrede bubrega, kao što su ishemijska/reperfuzijska povreda, može biti ozbiljna i nastaviti se tokom dužeg perioda, kao što je period od 3 mjeseca. Postinterventno povećanje nivoa homocisteina kao pokazatelja oksidativnog stresa, bilo je izražajnije od povećanja nivoa kreatinina nakon ESWL tretmana [164]. Koristeći logističku regresijsku analizu Al Marun (Al-Marhoon) i saradnici pokazali su da su serumski kreatinin i broj ESWL tretmana statistički značajni prediktori, dok dob, ukupna energija, broj udarnih valova, veličina kamenca, lokalizacija

kamenca, pol, prisutnost dvostrukog J stenta, broj kamenaca, strana kamenca, prisutnost hidronefroze i pojave komplikacija nisu bili statistički značajni prediktori [165].

Moje (Moyes) i saradnici pokazali su da nakon URS tretmana pacijenata sa urolitijazom nije došlo do statistički značajne promjene u koncentraciji uree 30, 120 i 240 minuta nakon tretmana, tako da njen nivo nisu razlikovali, niti između perioda mjerena, niti u odnosu na preoperativnu vrijednost. Međutim, rezultati njihovog istraživanja pokazali su da nakon URS-a dolazi do značajnog porasta vrijednosti kreatinina, koji je uočen već 120 minuta nakon operacije i zadržan kao visok u periodu od 240 minuta nakon tretmana. Autori, takođe, nisu pronašli značajan trend mijenjanja BGF-a u postoperativnim periodima mjerena [145]. S druge strane, upoređivajući nivo kreatinina prije URS i 10 dana nakon istog, Benli (Benlli) i saradnici nisu pronašli značajne razlike u vrijednostima istog [104]. Takođe, Ertaš (Ertaş) i saradnici nisu pronašli značajne razlike u nivou serumske uree i serumskog kreatinina prije operacije i 24 sata nakon sprovedenog URS tretmana [128].

Prateći dvije grupe pacijenata sa urolitijazom sa indiciranim URS, stratificirane prema tome da li su imali ili ne hroničnu bubrežnu insuficijenciju, Doluoglu (Doluoglu) i saradnici pokazali su da, i u jednoj, i u drugoj grupi pacijenata 12 sati nakon sporovedenog URS nije došlo do statistički značajnog porasta, ni uree, ni kreatinina. Autori smatraju da se URS kao operativna tehnika može sigurno koristiti kod pacijenata sa urolitijazom sa bubrežnom insuficijencijom koja ne zahtjeva dijalizu [166]. Studija koju su sproveli Rikar (Raikar) i saradnici, pokazala je da je koncentracija kreatinina u serumu bila statistički značajno viša kod pacijenata tretiranih ESWL, koji su razvili ABO, u odnosu na ESWL tretirane pacijente koji nisu razvili istu. Naime, kod grupe pacijenata koji su razvili ABO, kao i u grupi pacijenata koji nisu razvili istu, vrijednost kreatinina poslije ESWL tretmana bila je viša u odnosu na njegovu vrijednost prije ESWL tretmana, mada, veći trend rasta kreatinina zabilježen u grupi pacijenata koji su razvili ABO. Studijom su tako posmatrani trendovi homocisteina i CRP. Slično kreatinini i koncentracija homocisteina bila je statistički značajno viša kod pacijenata tretiranih ESWL, koji su razvili ABO, u odnosu na one koji nisu. Njihovi rezultati su pokazali da je 72,22% bolesnika koji su razvili ABO imalo značajno povećanje koncentracije hs-CRP u serumu ( $\geq$ dvostruko od početnog nivoa) nakon ESWL-a, i to već 24 h nakon ESWL tretmana. Autori zaključuju da, iako se ESWL smatra sigurnim i učinkovitim postupkom liječenja bubrežnih kamenaca, isti može uzrokovati ABO, te da ukupni homocistein i serumski hs-CRP značajno rastu pored serumskog kreatinina nakon akutnog

oštećenje bubrega uzrokovano ESWL-om. Oni sugerisu da količina plazmatskog homocisteina, serumski nivo hs-CRP i serumski nivo kreatinin mogu biti od koristi kao akutni markeri ABO nakon ESWL kod bolesnika s urolitijazom [157].

Ispitujući dugoročne efekte ESWL, u populaciji odraslih pacijenata sa nefrolitijazom, Ju (Yoo) i saradnici pokazali su da je grupa pacijenata sa nefrolitijazom koji nisu tretirani ESWL, kao i grupa tretiranih sa ESWL tokom prve godine praćenja, nije pokazala razlike u vrijednostima BGF. Međutim, BGF je opadala sporije u grupi tretiranih sa ESWL, nego u grupi pacijenata sa nefrolitijazom koji nisu tretirani ESWL. Među pacijentima tretiranim ESWL, BGF brže je opadao u grupi pacijenata kod kojih sam ESWL nije postigao uspješnost liječenja, nego u grupi pacijenata s uspješnim liječenjem. Autori dolaze do zaključka da je uklanjanje kamenca ESWL-om povezano sa odgođenim pogoršanjem bubrežne funkcije kod bolesnika s nefrolitijazom [167].

Analizom urina rezultati našeg istraživanja pokazali su da je vrijednost ukupnih proteina u urinu na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih ESWL tretmanom iznosila 0,2 g/L (0,13–0,4) i bila je statistički značajno viša u odnosu na vrijednost proteina na mjerenu prvog postinterventnog dana 0,18 g/L (0,12–0,22), ( $p<0,001$ ), kao i u odnosu na vrijednost proteina nakon šest mjeseci, 0,13 g/L (0,11–0,16), ( $p<0,001$ ). Vrijednost ukupnih proteina u urinu na mjerenu prvog postinterventnog dana bila je statistički značajno viša u odnosu na vrijednost proteina na trećem mjerenu, nakon šest mjeseci ( $p<0,001$ ). Vrijednost ukupnih proteina u urinu na preinterventnom mjerenu kod pacijenata sa urolitijazom tretiranih URS tretmanom iznosila je 0,23 g/L (0,17–0,4) i bila je statistički značajno niža u odnosu na vrijednost proteina na mjerenu prvi postinterventni dan 0,71 g/L (0,35–1,0), ( $p<0,001$ ), ali statistički značajno viša u odnosu na vrijednost proteina na trećem mjerenu, tj. nakon šest mjeseci, 0,17 g/L (0,14–0,14), ( $p<0,001$ ). Vrijednost ukupnih proteina u urinu na mjerenu na prvi postinterventni dan bila je statistički značajno viša u odnosu na vrijednost proteina nakon šest mjeseci ( $p<0,001$ ).

Kada su u pitanju studije koje su ispitivale nivo proteina u urinu preoperativni i postoperativno u dostupnoj literaturi, vrlo je mali broj studija koje pružaju ove informacije. Jedna od njih je studija Ertaša (Ertaş) i saradnika, koji nisu pronašli značajne razlike u nivou urinarnih albumina, odnosa albumina i kreatinina u urinu, ukupnih proteina u urinu, kao i

odnosa ukupnih proteina i kreatinina u urinu prije operacije i 24 sata nakon sprovedenog URS tretmana [128].

S druge strane u studiji Straz-Zebovska (Straz-Zebrowska) i saradnika, kod 27 od 39 djece odnos albumina i kreatinina bio je povišen prije ESWL-a, koji je korelirao s intenzitetom urolitijaze. Nakon ESWL tretmana kod 21 od 27 bolesnika s povišenim odnosom albumina i kreatinina, odnos se normalizovao, a kod pacijenta koji su prije ESWL tretmana imali normalan odnos ovih parametara, isti su zadržali i nakon tretmana. Autori ističu da se čini da evakuacija kamenja iz uretera poboljšava funkcija bubrega, a da normalizacija odnosa albumina i kreatinina potvrđuje sigurnost ove metode liječenja [168].

Komparativnom analizom naši rezultati pokazali su da je vrijednost uree bila statistički signifikantno viša kod pacijenata tretiranih URS-om u odnosu na pacijente tretirane ESWL-om na sva tri perioda mjerena. Komparativnom analizom naši rezultati pokazali su da je vrijednost kreatinina bila statistički signifikantno viša kod pacijenata tretiranih URS-om u odnosu na pacijente tretirane ESWL-om, na preinterventnom mjerenu i mjerenu nakon šest mjeseci, dok se na drugom mjerenu, prvi postinterventni dan između grupa nivo kreatina nije značajno razlikovao. Međutim, naši rezultati nisu u skladu s rezultatima Faraga (Farag) i saradnika, koji nisu pronašli statistički značajne razlike u nivou kreatinina između pacijenata sa urolitijazom, tretiranih URS i ESWL tretmanom [150].

Komparativnom analizom naši rezultati pokazali su da je vrijednost proteina u urinu bila statistički signifikantno viša kod pacijenata tretiranih URS-om, u odnosu na pacijente tretirane ESWL-om, i pri mjerenu na prvi postinterventni dana kao i nakon šest mjeseci, dok razlika proteina u urinu između ispitivanih grupa prije tretmana nije bila signifikantna. Ispitivanjem mikroalbuminurije i nivoa proteina u urinu kako odraslih, tako i pedijatrijskih pacijenata sa urolitijazom, Disajabutra (Dissayabutraa) i saradnici pokazali su da su i mikroalbuminurije i nivoi proteina u urinu statistički signifikantno viši kod pacijenata sa urolitijazom, u poređenju sa zdravim kontrolama [169].

## **7. ZAKLJUČCI**

1. Kod pacijenata tretiranih ESWL metodom, nije bilo statistički značajne razlike koncentracija interleukina-6 prije i nakon tretmana ( $p=0,227$ ), dok je kod pacijenata sa URS litotripsijom, zabilježen statistički značajan porast IL-6 nakon intervencije ( $p<0,001$ ). Komparativnom analizom utvrđeno je da su vrijednosti interleukina-6, prvog postinterventnog dana, statistički su bile signifikantno više kod pacijenata nakon URS litotripsije, u odnosu na nalaze kod pacijenata tretiranih ESWL metodom.
2. Koncentracija cistatina C kod pacijenata nakon ESWL i URS tretmana, statistički značajno porasla je prvog postinterventnog dana, da bi nakon šest mjeseci bila statistički značajno niža ( $p<0,001$ ). Komparativnom analizom serumskog cistatina C, kontrolisanog prvog postinterventnog dana, registrovana je statistički značajno viša vrijednost kod pacijenata tretiranih URS litotripsijom, nego kod pacijenata liječenih metodom ESWL ( $p<0,001$ ), dok je namjerenju nakon šest mjeseci rezultat bio obrnut u odnosu na mjerjenje prvog postinterventnog dana ( $p=0,008$ ).
3. Kod pacijenata tretiranih ESWL metodom, nalaz dinamske scintigrafije na ipsilateralnom bubregu, nakon šest mjeseci, bio je statistički značajno niži u odnosu na mjerjenje prvog postinterventnog dana ( $p=0,002$ ), dok je kod pacijenata sa URS tretmanom bio statistički značajno viši u odnosu na mjerjenje prvog postinterventnog dana ( $p<0,001$ ). Komparativnom analizom nalaza dinamske scintigrafije nije registrovana statistički značajna razlika u zavisnosti od metode litotripsije (ESWL/URS), kako prvog postinterventnog dana ( $p=0,474$ ), tako i nakon šest mjeseci ( $p=0,836$ ).
4. Ultrazvučno mjerena širina parenhima bubrega, bez obzira na metodu liječenja (ESWL/URS), šest mjeseci nakon tretmana, imala je statistički značajno nižu vrijednost u odnosu na vrijednosti mjerene preinterventno i prvog postinterventnog dana ( $p<0,05$ ). Komparativnom analizom rezultati pokazali su da je prvi postinterventni dan ultrazvučno mjerena širina parenhima, kod pacijenata tretiranih URS metodom, bila statistički značajno viša u odnosu na pacijente tretirane ESWL

metodom ( $p=0,032$ ), dok između preinterventnih vrijednosti i vrijednosti nakon 6 mjeseci nije postojala statistički značajna razlika ( $p=0,656$ ).

5. Rezultati ovog istraživanja, u pogledu biomarkera bubrežne funkcije, pokazali su povoljnije ishode kod pacijenata tretiranih ESWL u odnosu na URS litotripsiju. Signifikantno više vrijednosti proteina u urinu, uree, kreatinina, kao i niže vrijednosti klirensa kod pacijenata tretiranih URS u odnosu na pacijente tretirane metodom ESWL, navodi na zaključak da su kod URS litotripsije, koja predstavlja agresivniju metodu u odnosu na ESWL, moguće nepovoljnije posljedice za pacijente. Zbog toga u liječenju urolitijaze proksimalnih dijelova uretera veličine do 10 mm, ESWL predstavlja metodu izbora u odnosu na URS tretman.

## 8. LITERATURA

1. Jalbani MH, Patujo YH, Shaikh AA, Shaikh AB, Meerani A, Abbassi SA, et al. Comparison of efficacy of extracorporeal shockwave lithotripsy versus ureterorenoscopic Holmium Laser lithotripsy in proximal ureteric Stone management. RMJ. 2019;44(1):67-70.
2. Lulich JP, Osborne CA. Urolithiasis: past, present and future. J Small Anim Pract. 2012;53(11):621-622. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2012.01300.x>
3. Teichman JMH. Acute Renal Colic from Ureteral Calculus. N Engl J Med. 2004; 350(7):684-693. doi: 10.1056/NEJMcp030813.
4. Shah J, Whithfield HN. Urolithiasis through the ages. Brit J Urol Int. 2002; 89(8):801-10. doi: 10.1046/j.1464-410x.2002.02769.x.
5. Tasdemir M. Metabolic abnormalities in children with urinary stone disease and the influence of gender. Şişli Etfal Tip Bülteni. 2017;51(3):218-24. DOI: 10.5350/SEMB.20170417014107
6. Parmar MS. Kidney stones. Brit Med J. 2004; 328(7453):1420-4. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7453.1420>
7. Marak A, Shantibala K, Singh ThA, Narendra RK, Shantikumar SL. Urolithiasis prevalence and related factors in a rural area of Manipur. Int J Med Sci Public Health. 2013;2(4):956-959. doi: 10.5455/ijmsph.2013.220720131
8. Liu Y, Chen Y, Liao B, Luo D, Wang K, Li H, Zeng G. Epidemiology of urolithiasis in Asia. Asian J Urol. 2018 Oct; 5(4):205–214. doi: 10.1016/j.ajur.2018.08.007
9. European Association of Urology. Guidelines 2019 edition. Dostupno na: <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/#3>
10. Kim YJ, Kim CH, Sung EJ, Kim SR, Shin HC, Jung WJ. Association of nephrolithiasis with metabolic syndrome and its components. Metabolism. 2013;62(6):808-813. doi: 10.1016/j.metabol.2012.12.010.
11. Ravikumar Y, Sandhyaran K, Kumar A, Busa RK, Lakshman N. Urolithiasis in Buffalo Calf. International Journal of Livestock Research. 2019;9 (12): 228-231. DOI: 10.5455/ijlr.20191011105154
12. Marta SN, Mastika NDAH, Wulandari NNSR, Santosa KB. Pediatric Urolithiasis Presenting as Acute Urinary Retention: A Case Report and Review. International Journal of Medical Reviews and Case Reports. 2019;3(12):901-904. doi: 10.5455/IJMRCR.Pediatric-Urolithiasis

13. Radulović S, Vuksanović A, Milenković-Petronić D, Vavić B. The influence of lithotripsy methods on the incidence of auxilary procedures after ureteric stone desintegration. *Vojnosanit Pregl.* 2008;65(8):619-25.DOI: 10.2298/VSP0808619R
14. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW. *Campbell-Walsh Urology*. 10th Ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc; 2011.
15. Semins MJ, Matлага BR. Management of urolithiasis in pregnancy. *Int J Womens Health.* 2013;5:599-604.DOI: 10.2147/IJWH.S51416
16. Babić-Ivančić V. i suradnici. Važnost suradnje i interdisciplinarnoga pristupa u rješavanju problema urolitijaze: jučer, danas, sutra. *Med Vjesn.* 2010;42(3-4):19-31.
17. Babenko AI, Murakhovsky AG, Tomtchuk AL, Bravve YI. About the formation of patients' flow in multi-type hospital. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranennia Istor Med.* 2012;(6):35-38.
18. Marković V. *Urologija I: Hirurgija mokraćnih organa*. Beograd: Novinsko izdavačka ustanova Službeni list SRJ; 1997.
19. Neil J, Binu J. Metabolic abnormalities and genitourinary tract anatomical alternations in patients with recurrent urolithiasis. *Archives of Clinical and Experimental Surgery (ACES).* 2017;6(2):81-85.doi:10.5455/aces.20160402122723
20. Marshall LS, Tanagho EA, McAninch JW. Urinary Stone Disease. In: Tanagho EA. Smith's General Urology. 16th ed. San Francisko: Lange Medical Book; 2004.
21. Mennon M, Resnick M. Urinary Lithiasis: Etiology, Diagnosis and Medical Management. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, et al. *Cambell's Urology*. (Vol 4). 8ht ed. Philadelphia, PA:Saunders Elsevir; 2002: pp. 3287-3289.
22. Suresh R, Vincent R, Mohandas RKG, Ovchinnikov N. Multiple vascular anomalies involving renal, testicular and suprarenal arteries. *Archives of Clinical and Experimental Surgery (ACES).* 2015;4(3):168-171.
23. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija.10. izd. (Kukolja-Taradi S, Andreis I. Urednici hrvatskog izd. Zagreb:Medicinska naklada; 2003.)
24. Bahtiyar N, Yoldas A, Toplan S. Investigation of renal and testicular pro-inflammatory cytokine levels in experimental hyperthyroidism: Effects of selenium supplementation. *Medicine Science International Medical Journal.* 2020;9(2):393-8.DOI: 10.5455/medscience.2020.09.9224
25. Tram Van Ta, Hai Thanh Tran, Nam Thanh Nguyen, Quyen Nguyen Than Ha, Cameron Simmons. The correlation between clinical manifestations and cytokine concentrations

- in Vietnamese children with dengue hemorrhagic fever. Systematic Reviews in Pharmacy. 2019; 10(2):15-21.doi: 10.5530/srp.2019.2.03
26. Binh Thanh Vu, Ngoc Kim Phan, Phuc Van Pham. Cytokine-induced killer cell transplantation: an innovative adoptive therapy. Biomedical Research and Therapy. 2016; 3(3):533-541.DOI: 10.7603/s40730-016-0010-z
  27. Gumasta P, Dubey A, Swamy M, Verma Y. Novel Horizon of Biomarkers for Detection of Acute Kidney Injury in Animals. International Journal of Livestock Research. 2018; 8(12):13-20.DOI: 10.5455/ijlr.20180616081110
  28. Vishnu M, Raj S, Sreekrishnan TP, Gireesh Kumar KP. Cytokine hemoadsorption therapy - An adjuvant in the management of septic shock with multi-organ dysfunction: A case report. National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology. 2018; 8(2):297-299.doi:10.5455/njPPP.2018.8.0728118082017...
  29. Toshio Tanaka, Masashi Narazaki, Tadamitsu Kishimoto. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014 Oct; 6(10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.
  30. Sahoo PR, Swain PS, Sudhanshu Mohan Nayak, Debasish Kar, Smruti Ranjan Mishra. Cystatin C: A new biochemical marker in livestock sector. Journal of Advanced Veterinary and Animal Research. 2016; 3(3):200-205.<http://doi.org/10.5455/javar.2016.c156>
  31. Topić E, Primorac D, Janković S. Medicinsko biokemijska dijagnostika u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
  32. Hesse A, Tiselius H, Siena R, Hoppe B. Urinary Stones Diagnosis, Treatment, and Prevention of Recurrence. 3rd revised and enlarged ed. Basel: Karger; 2009.
  33. Anderson Alan Cambraia Cardoso, Alberto de Souza Paes, Thiago Afonso Carvalho Celestino Teixeira. Giant bladder stone in patient with vesicovaginal fistula caused by bladder wall ishemia due to unassisted prolonged labor in the Amazon jungle. International Journal of Medical Reviews and Case Reports. 2018; 2(3):82-84.doi: 10.5455/IJMRCR.giant-bladder-stone-vesicovaginal-fistula
  34. Ležaić V, Ristić S, Dopsaj V, Marinković J. Is morning urinary protein-to-creatinine ratio a reliable estimator of 24-hour proteinuria in patient with kidney disease? Srpski Arh Celok Lek. 2010 Nov-Dec;138(11-12):726-731.
  35. Zamzami Z. Incidence of Pediatric Urinary Stones in Orphanage Children in Pekanbaru, Riau Province of Indonesia. National Journal of Medical Research. 2018; 8(2):61-63.

36. Mikail Burak Aydin, Yasemin Erken, Ibrahim Gundogmus, Aysegul Tasdelen Kul. Severe acute urinary retention requiring urinary catheterization in a young female patient using duloxetine: A case report. Annals of Medical Research. 2019; 26(10):2484-6.DOI: 10.5455/annalsmedres.2019.07.387
37. Sharjil Wahid, Masroor Hussain Malik, Zein El Amir, Zeeshan Qadeer, Ahmed Sajjad, Saadat Hassan Shah et al. Role of social factors in delayed presentation of complex renal calculi: a single center experience. Rawal Medical Journal. 2018; 43(3):475-478.
38. Rana Ranjit Singh, Arun Gupta, Sukrit Shah, Avreen Singh Shah, Kulwant Singh Ded, Amritpal Singh Bhatia. Prevalence of hypothyroidism in patients with biliary stones: a prospective study. 2016; 3(4):2022-2024.
39. Ahmet Taner Elmas, Serdal Gungor, Mujgan Arslan, Yilmaz Tabel, Sabiha Gungör Raif, Fatma Ozyalin. Evaluation of renal tubular function in epileptic children treated with levetiracetam. Medicine Science | International Medical Journal. 2016; 5(3):771-5.
40. Akram Askar. A Case of Nephrolithiasis and Metabolic Acidosis induced by Topiramate. The Ulutas Medical Journal. 2018; 4(3):159-163.doi:10.5455/umj.20180201110350
41. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, Garimella PS, MacDonald R, Rutks IR, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. Ann Intern Med. 2013 Apr;158(7):535-543.
42. Zohreh Bartani, Behzad Heydarpour, Ahmad Aljani, Masoud Sadeghi. The Relationship Between Nephrolithiasis Risk with Body Fat Measured by Body Composition Analyzer in Obese People. Acta Informatica Medica. 2017; 25(2):126-129.doi: 10.5455/aim.2017.25.126-129
43. Parveen Kumar Goyal, Santosh Kumar Verma, Anil Kumar Sharma. Evaluation of antiurolithiatic effects of *Parmelia perlata* against calcium oxalate calculi in hyperoxaluric rats. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2018; 8(1):129-135.
44. Agrawal V, Liu XJ, Campfield T, Romanelli J, Enrique Silva J, Braden GL. Calcium oxalate supersaturation increases early after Roux-en-Y gastric bypass. Surg Obes Relat Dis. 2014 Jan-Feb;10(1):88-94.
45. Dougnon V, Assogba P, Anago E, Déguénon E, Dapuliga C, Agbankpè J, Zin S, Akotègnon R, Moussa LB, Bankolé H. Enterobacteria responsible for urinary infections: a review about pathogenicity, virulence factors and epidemiology. Journal of Applied Biology & Biotechnology. 2020; 8(1):117-124.DOI: 10.7324/JABB.2020.80118

46. Perello CG, Monga M. The Interaction of Thiol Drugs and Urine pH in the Treatment of Cystinuria. *Eur Urol*. 2013 Sep;64(3):515. doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.030
47. Qidwai W. Hyperuricemia and its Management: An Emerging Public Health and Clinical Practice Challenge. *Journal of Liaquat University of Medical & Health Sciences*. 2016; 15(2): 55-56.
48. Abdullah Mesfer AlOtipi, Muhamnad Mohammed AlQurashi, Abdulaziz Abdulrahman AlTalhi, Abdulaziz Obaid Ayidh AlOtaibi, Ibrahim Hassan Mohammed AlThomali, Mohammed Saleh AlKhudaydi. Public awareness toward kidney stones risk factors in Saudi Arabia; a cross-sectional observational study. *International Journal of Medicine in Developing Countries*. 2020; 4(1):101-106. DOI: 10.24911/IJMCD.51-1571682346
49. Nikolić JM. Kamen u bubregu i drugim mokraćnim organima. Beograd: Institut za urologiju i nefrologiju; 2002.
50. Sidhu R, Bhatt S, Dogra V. Renal Colic. *Ult Clin*. 2008; 3:159-70.
51. Muhammet Guzelsoy, Soner Coban, Ali Riza Turkoglu, Sedat Oner, Ahmet Cumhur Kose, Murat Demirbas. The success of extracorporeal shock wave lithotripsy at stones up to 10 mm in horseshoe kidneys. *Medicine Science International Medical Journal*. 2016; 5(3):767-70.
52. Travaglini F, Bartoletti R, Gacci M, Rizzo M. Pathophysiology of Reno-Ureteral Colic. *Urol Int*. 2004;72 Suppl 1:20-3. doi: 10.1159/000076586.
53. Das M, Bardakci O, Yurtseven E, Akman C, Beyazit Y, Akdur O. Diagnostic utility of microhematuria in renal colic patients in emergency medicine: correlation with findings from multidetector computed tomography. *Medicine Science International Medical Journal*. 2019; 8(2):407-11. doi: 10.5455/medscience.2018.07.8974
54. Milliner DS. Urolithiasis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2004: pp.1091-111.
55. Mohammad Abdulkhalil Alshamrani, Anas Jarallah Alzahrani, Asim Dyab Alanazi, Fahad Ali Alqahtani, Abdullah Saifaldeen Alsubhi. Final diagnosis of the patients presented with abdominal pain to the emergency department at King Khalid General Hospital, Majmaah, Saudi Arabia (2017). *International Journal of Medicine in Developing Countries*. 2019; 3(5):404-408.
56. Asplin J, Parks J, Lingeman J, Kahnoski R, Mardis H, Lacey S. Supersaturation and stone composition in a network of dispersed treatment sites. *J Urol*. 1998; 159(6):1821-5. doi.org/10.1016/S0022-5347(01)63164-1

57. Ilić PN. Uloga laserske endoskopke litotripsijske u hirurškom lečenju urolitijaze kod dece: Doktorska disertacija. Beograd: Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet; 2016: str. 151.
58. Surendra Kumar Shrivastava, Mool Chand Songra, Romil Jain. Association of body mass index, urinary pH and urolithiasis. International Surgery Journal. 2016; 3(3):1598-1602. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20162754>
59. Nuraj P, Hyseni N. The Diagnosis of Obstructive Hydronephrosis with Color Doppler Ultrasound. Acta Informatica Medica. 2017; 25(3):178-181. doi: 10.5455/aim.2017.25.178-181.
60. Amanullah Abbasi, Aamir Ali Shaikh, Sajid Ali Abbasi, Aurangzeb Siyal, Azizullah Mirani, Ahmed Bux Shaikh, et al. Hounsfield units in upper urinary tract Urolithiasis: Our experience at Chandka Medical College Hospital, Larkana, Pakistan. Rawal Medical Journal. 2019; 44(3):521-523.
61. Nuraj P, Hyseni N. The Role of the Tamsulosin in the Medical Expulsion Therapy for Distal Ureteral Stones. Medical Archives. 2017; 71(2):137-140.
62. Albert AS, Santosh R. Pillai, Anila Mary, Rajeev Aravindakshan. Efficacy of tamsulosin and silodosin as medical expulsive therapy in the management of distal ureteral stones: a randomized controlled study. International Surgery Journal. 2016; 3(2):578-581. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20161125>
63. Mu Tsun Shih, Yu Cing Juho, En Meng, Guang Huan Sun, Tai Lung Cha, Sheng Tang Wu, et al. Pain severity in renal colic: a retrospective evaluation of initial visits in patients at a medical center. International Surgery Journal. 2016; 3(2):480-483. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20161010>
64. Rajeev TP, Nitin Gupta, Somour J. Baruah, Sasanka K. Barua. Evaluation of the efficacy of tamsulosin with or without deflazacort for stone clearance after extracorporeal shockwave lithotripsy for upper ureteral and renal calculi. International Journal of Research in Medical Sciences. 2016; 4(2): 643-648. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20160331>
65. Ahmed A. Shokeir, Mohamed A. Tharwat, Ahmed Elhussein Abolazm, Ahmed Harraz. Sildenafil citrate as a medical expulsive therapy for distal ureteric stones: A randomised double-blind placebo-controlled study. Arab J Urol. 2016 Mar; 14(1):1-6. doi: 10.1016/j.aju.2015.12.001.

66. Karbhari DS, Karbhari NS, Patel S. Significance of measurement of corrected calcium in patients with normoalbuminemia. International Journal of Medical Science and Public Health. 2017; 6(6):1069-1071.
67. Gurel A, Yigit IP, Taskapan H, Samdancı E, Tanrıverdi LH. A patient with Primary Hyperoxaluria who developed excessive pericardial effusion despite intensive dialysis. Medicine Science International Medical Journal. 2016; 5(3):129-31.
68. Haro G, Sinaga SM, Iksen I, Nerdy N, Theerachetmongkol S. Protective Effects of Chives Leaves (*Allium Schoenoprasum*, L.) Infusion Against Ethylene Glycol and Ammonium Chloride Induced Nephrolithiasis in rats. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2017; 7(8):222-225. DOI: 10.7324/JAPS.2017.70830
69. Sohu S, Shaikh AA, Shaikh AA, Shaikh AB. Comparison of outcome of extracorporeal shockwave lithotripsy versus percutaneous lithotripsy in partial staghorn renal stone. Rawal Medical Journal. 2019; 44(2):311-313.
70. Goldfarb DS, Macdonald PA, Gunawardhana L, Chefo S, McLean L. Randomized Controlled Trial of Febuxostat Versus Allopurinol or Placebo in Individuals with Higher Urinary Uric Acid Excretion and Calcium Stones. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Nov; 8(11):1960-7. doi: 10.2215/CJN.01760213.
71. Marwah S, Mehta M, Shah H, Haridas N, Trivedi A. Correlation of serum uric acid and serum creatinine in hypothyroidism. National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology. 2015; 5(3):232-235. doi: 10.5455/njPPP.2015.5.1202201523
72. Englert KM, McAtee JA, Lingeman JE, Williams JC. High carbonate level of apatite in kidney stones implies infection, but is it predictive?. Urolithiasis. 2013 Oct; 41(5):389-94
73. Suleiman A, Isa, Muazu G, Abubakar, Muhammed S, Abubakar, Muhammad A, Ubana, Abdullahi Dandare. Effect of antioxidant rich nutraceuticals on histological changes due to high fat diet induced obesity in rats. American Journal of Research in Medical Sciences. 2017; 1(1): 8-13. doi: 10.5455/ajrms.281722
74. Saleh M, Khazaeli D, Dadfar M. Comparison of success rate and complications of mini PCNL with ESWL in treatment of <2cm lower pole kidney stones. International Journal of Medical Reviews and Case Reports. 2019; 3(12):832-836. doi: 10.5455/IJMRCR.Comparison-success-rate-complications-of-mini-PCNL
75. Tarawneh E, Awad Z, Hani A, Haroun AA, Hadidy A, Mahafza W, et al. Factors affecting urinary calculi treatment by extracorporeal shock wave lithotripsy. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2010 Jul; 21(4):660-665.

76. Lee YH, Tsai JY, Jiaan BP, Wu T, Yu CC. Prospective randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopic lithotripsy for management of large upper third ureteral stones. *Urology*. 2006 Mar; 67(3):480–484.doi: 10.1016/j.urology.2005.09.067.
77. Egilmez T, Tekin MI, Gonen M, Kilinc F, Goren R, Ozkardes H. Efficacy and safety of a new-generation shockwave lithotripsy machine in the treatment of single renal or ureteral stones: Experience with 2670 patients. *J Endourol*. 2007 Jan; 21(1):23-27.doi: 10.1089/end.2006.0174.
78. Hesham Galal Mahran.Dose dependent effect of shock wave therapy on full thickness wound healing: An experimental study. *Archives of Clinical and Experimental Surgery (ACES)*. 2016; 5(1):33-41.doi:10.5455/aces.20150624022549
79. Ozkaya F. Comparison of the results of shock wave lithotripsy with ultrasonic and fluoroscopic focus in pediatric age group; Fluoroscopic focusing how much is needed?. *Annals of Medical Research*. 2019; 26(11):2502-6.DOI: 10.5455/annalsmedres.2019.10.600
80. Abdur Rauf, Ishaq Ahmed, Mirza Hammad Rauf, Hiba Choudhry, Mariam Rauf. Endoscopic treatment of large vesical calculi. *Rawal Medical Journal*. 2015; 40(4):409-412.
81. Mulvaney W. Attempted disintegration of calculi by ultrasonic vibration. *J Urol*. 1953 Nov; 70(5):704-7. doi: 10.1016/s0022-5347(17)67971-0.
82. Erkan Yavuz, Mehmet Salih Akkurt, Hakan Yiğitbaş, Osman Bilgin Gülcüçek, Candaş Erçetin, Onur Olgaç Karagülle, et al. Ultrasound can Facilitate Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Tube Insertion in Non-Transilluminated Abdominal Wall. *Bagcilar Medical Bulletin*. 2018; 3(2):17-19.DOI: 10.5350/BMB20180427024330
83. Glavaš B, Peršec Z. Tehnički aspekti litotriptora i primjena terapije udarnih valova /ESWL/ u liječenju kamenaca mokraćnog sustava= Technical aspects of lithotripters and application of shock wave therapy /ESWL/ in the treatment of urinary tract stones. *Technical Journal*. 2014; 8(2):145-149.
84. Nisar Ahmed Shaikh, Aamir Ali Shaikh, Ghulam Shabir Shaikh, Sajid Ali Abbasi, Akbar Ali Soomro, Malik Hussain Jalbani, et al. Positive stone culture and its association with urosepsis after endoscopic stone surgery. *Rawal Medical Journal*. 2019; 44(4): 737-739.
85. Hsiao CY, Chen TH, Lee YC, Hsiao MC, Hung PH, Chen YY, et al. Urolithiasis Is a Risk Factor for Uroseptic Shock and Acute Kidney Injury in Patients With Urinary Tract Infection. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:288.doi: 10.3389/fmed.2019.00288

86. Sotošek S, Ahel J, Rubinić N, Smolić K, Markić D. Extracorporeal shock wave lithotripsy. Medicina Flumin. 2017;53(3):285-291. [https://doi.org/10.21860/medflum2017\\_182971](https://doi.org/10.21860/medflum2017_182971)
87. Wang YB, Cui YX, Song JN, Yang Q, Wang G. Efficacies of Various Surgical Regimens in the Treatment of Renal Calculi Patients: a Network Meta-Analysis in 25 Enrolled Controlled Clinical Trials. Kidney Blood Press Res. 2018;43(4):1183-1198.doi: 10.1159/000492246.
88. Liu Y, Chen Y, Liao B, Luo D, Wang K, Li H, et al. Epidemiology of urolithiasis in Asia. Asian J Urol. 2018 Oct;5(4):205-14.doi: 10.1016/j.ajur.2018.08.007
89. Wang S, Zhang Y, Zhang X, Tang Y, Li J. Upper urinary tract stone compositions: the role of age and gender. Int Braz J Urol. 2020 Jan-Feb; 46(1):70-80.<https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2019.0278>
90. Ahmad S, Ansari TM, Shad MS. Prevalence of renal calculi; type, ageand gender specific in Southern Punjab, Pakistan. Professional Med J. 2016;23(4):389-395.DOI: 10.17957/TPMJ/16.2893
91. Jung JS, Han CH, Bea S. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Korea over the last 10 years: An analysis of National Health Insurance Data. Investig Clin Urol. 2018 Nov; 59(6):383-391.doi: 10.4111/icu.2018.59.6.383
92. Tasić V. Genski uzroci urolitijaze u djece. Paediatr Croat.2015;59(Supl 1):37-43.
93. Tae BS, Balpkov U, Cho SY, Jeong CW. Eleven-year cumulative incidence and estimated lifetime prevalence of urolithiasis in Korea: a National Health Insurance Service-national sample cohort based study. J Korean Med Sci 2018;33(2):e13.doi: 10.3346/jkms.2018.33.e13
94. Jendeberg J, Geijer H, Alshamari M, Cierzniak B, Lidén M. Sizematters: The wider than dlocation of a ureteral stone accurate lypredictthe chance of spontaneous passage. Eur Radiol. 2017 Nov;27(11):4775-4785.doi: 10.1007/s00330-017-4852-6.
95. Fankhauser CD, Kranzbühler B, Poyet C, Hermanns T, Sulser T, Steurer J. Long-term Adverse Effects of Extracorporeal Shock-wave Lithotripsy for Nephrolithiasis and Ureterolithiasis: A Systematic Review. Urology. 2015; 85(5):991-1006.doi: 10.1016/j.urology.2014.12.014.
96. Handa RK, Johnson CD, Connors BA, Evan AP, Phillips CL, Liu Z. Shock wave lithotripsy does not impair renal function in a Swine model of metabolic syndrome. J Endourol. 2015;29(4):468-73.doi: 10.1089/end.2014.0570.

97. Somani BK, Giusti G, Sun Y, Osther PJ, Frank M, De Sio M, et al. Complications associated with ureterorenoscopy (URS) related to treatment of urolithiasis: the Clinical Research Office of Endourological Society URS Global study. *World J Urol.* 2017 Apr;35(4):675-681.doi: 10.1007/s00345-016-1909-0.
98. Gaizauskas A, Markevicius M, Gaizauskas S, Zelvys A. Possible complications of ureteroscopy in modern endourological era: two-point or "scabbard" avulsion. *Case Rep Urol.* 2014;2014:308093. <https://doi.org/10.1155/2014/308093>
99. Geavlete P, Georgescu D, Niță G, Mirciulescu V, Cauni V. Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: a single-center experience. *J Endourol.* 2006 Mar;20(3):179-85. doi: 10.1089/end.2006.20.179.
100. Bader MJ, Eisner B, Porpiglia F, Preminger GM, Tiselius HG. Contemporary management of ureteral stones. *Eur Urol.* 2012 Apr;61(4):764-72.doi: 10.1016/j.eururo.2012.01.009.
101. Fankhauser CD, Hermanns T, Lieger L, Diethelm O, Umbehr M, Luginbühl T, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy versus flexible ureterorenoscopy in the treatment of untreated renal calculi. *Clin Kidney J.* 2018 Jun;11(3):364-369. doi: 10.1093/ckj/sfx151.
102. Tripathi SP, Jain DK, Dhinesh Kumar M, Pathak P. Comparative Study of Ureteroscopy Versus Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Management of Upper Ureteric Calculi. *IJMHS.* 2018;8(8):88-93.DOI: 10.15520/ijmhs.v8i7.2238
103. Chung JM, Park BK, Kim JH, Lee HJ, Lee SD. Impact of repeated extracorporeal shock wave lithotripsy on prepubertal rat kidney. *Urolithiasis.* 2018;46(6):549-558.doi: 10.1007/s00240-017-1011-0.
104. Benli E, Ayyildiz SN, Cirrik S, Noyan T, Ayyildiz A, Cirakoglu A. Early termeffec to fure terorenoscopy (URS) on the Kidney: research measuring NGAL, KIM-1, FABPandCYSClevelsinurine. *IntBrazJUrol.* 2017;43(5):887-895.doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0638
105. Selmi Y, Ariba YB, Labidi J. Epidemiology, diagnosis, and etiology of acute kidney injury in the elderly: A retrospective analysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2019;30(3):678-685.doi: 10.4103/1319-2442.261344.
106. Oh DJ. A long journey for acute kidney injury biomarkers. *Ren Fail.* 2020;42(1):154-165.doi: 10.1080/0886022X.2020.1721300.
107. Greenberg JH, Whitlock R, Zhang WR, Thiessen-Philbrook HR, Zappitelli M, Devarajan P, et al. TRIBE-AKI Consortium. Interleukin-6 and interleukin-10 as acute

- kidney injury biomarkers in pediatric cardiac surgery. *Pediatr Nephrol*. 2015 Sep;30(9):1519-27.
108. Bantis A, Tsakaldimis G, Zissimopoulos A, Giannakopoulos S, Kalaitzis C, Pitiakoudis M, et al. Can Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Interleukin-6 Be Used as Prognostic Markers of Infection following Ureteroscopic Lithotripsy? *ISRN Urol*. 2014 Jan 30;2014:457063.<https://doi.org/10.1155/2014/457063>
109. Bantis A, Tsakaldimis G, Zissimopoulos A, Kalaitzis C, Gianakopoulos S, Pitiakoudis M, et al. Can tumor necrosis factor a (TNF-a) and interleukin 6 (IL-6) be used as prognostic markers of infection following ureteroscopic lithotripsy and extracorporeal shock wave lithotripsy for ureteral stones? *Hell J Nucl Med*. 2015 Sep-Dec;18 Suppl 1:160.
110. Li X, Long Q, Cheng X, He D. Shock wave induces biological renal damage by activating excessive inflammatory responses in rat model. *Inflammation*. 2014;37(4):1317-25. doi: 10.1007/s10753-014-9859-4
111. Goktas C, Coskun A, Bicik Z, Horuz R, Unsal I, Serteser M, et al. Evaluating ESWL-induced renal injury based on urinary TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , and IL-6 levels. *Urol Res*. 2012 Oct; 40(5):569-73. doi: 10.1007/s00240-012-0467-1.
112. AydinI, AydinFN, AgilliM. A Biochemical Evaluation on Inflammatory Markers after Ureteroscopic Lithotripsy. *IntSchResNotices*. 2014 Aug 5;2014:795-839.<https://doi.org/10.1155/2014/795839>
113. Hasna A, Meiyappan K, Periyasam SG, Kalyaperumal M, Bobby Z, Subramaniam AV. Is urolithiasis associated with increased levels of high sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in diabetic patients? *J Clin Diagn Res*. 2015 Mar;9(3):BC01-3. DOI: 10.7860/jcdr/2015/12489.5681
114. Krzemień G, Szmigelska A, Turczyn A, Pańczyk-Tomaszewska M. Urine interleukin-6, interleukin-8 and transforming growth factor  $\beta$ 1 in infants with urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. *Cent Eur J Immunol*. 2016;41(3):260-267.
115. Sheu JN, Chen MC, Lue KH, Cheng SL, Lee IC, Chen SM, et al. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine*. 2006;36(5-6):276–282. doi: 10.1016/j.cyto.2007.02.006.
116. Su H, Lei CT, Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front Immunol*. 2017;8:405. doi: 10.3389/fimmu.2017.00405.
117. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N1, Baikpour M, Ataei F, Bazargani B, et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or

- urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2017 Apr 3;18(1):120.doi: 10.1186/s12882-017-0539-0.
118. Santosa KB, Pangkahila JA, Ariyani C, Tirtayasa PMW, Yudiana WI, Wirya G, et al. Predictor biomarkers for acute kidney injury following extracorporeal shockwave lithotripsy: a systematic review. International Journal of Medical Reviews and Case Reports. 2018; 2(3):62-69.doi: 10.5455/IJMRCR.Predictor-biomarkers-for-acute-kidney-injury-ESWL
119. Li ZG, Zhao Y, Fan T, Hao L, Han CH, Zang GH. Clinical effects of FURL and PCNL with holmium laser for the treatment of kidney stones. Exp Ther Med. 2016;12(6):3653-3657.
120. Ghys L, Paepe D, Smets P, Lefebvre H, Delanghe J, Daminet S. Cystatin C: a new renal marker and its potential use in small animal medicine. J Vet Intern Med. 2014;28(4):1152-64.
121. Koyner JL, Vadya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, et al. PT.Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;Dec;5(12):2154-65. doi: 10.2215/CJN.00740110.
122. Nomikos M, Kardakos I, Kalikaki A, et al. Interleukin-18 and N-GAL levels as biomarkers of inflammatory response after extracorporeal shock wave lithotripsy. Urology. 2011;78:S107–S108.
123. He XZ, Ou TW, Cui X, Li J, Wang SH. Analysis of the safety and efficacy of combined extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy for the treatment of complex renal calculus. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017;21(11):2567-2571.
124. Kardakos IS, Volanis DI, Kalikaki A, Tzortzis VP, Serafetinides EN, Melekos MD, et al. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-18, and cystatin C as molecular markers before and after unilateral shock wave lithotripsy. Urology. 2014;84(4):783-8. doi: 10.1016/j.urology.2014.05.034.
125. Turan T, İşman FK, Danacioglu YO, Sendogan F, Kahraman Genç N, Efiloglu O, et al. Prospective and randomized study of the effects of shock wave lithotripsy and retrograde intrarenal surgery on renal function. European Urology Supplements. 2018;17(2):e1118.
126. Jobs K, Straż-Żebrowska E, Placzyńska M, Zdanowski R, Kalicki B, Lewicki S, et al. Interleukin-18 and NGAL in assessment of ESWL treatment safety in children with urolithiasis. Cent Eur J Immunol. 2014;39(3):384-91.doi: 10.5114/ceji.2014.45952.

127. Zhao Z, Zhang X, Chen X, Dai Y, LiD, Bai Y, et al. Effect of percutaneous nephrostolithotomy combined with flexible ureteroscopy on renal function in elderly patients with renal calculi. 2015 Mar; 40(3):276-80.doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2015.03.007.
128. Ertaş K, Temiz MZ, Çolakerol A, Küçük SH, Şahan A, Yürük E. Effects of flexible ureteroscopy on kidney: A prospective clinical trial. Turk J Urol. 2020; 46:297-302. DOI: 10.5152/tud.2020.19195
129. DSa J, Shetty S, Bhandary RR, Rao AV. Association Between Serum Cystatin C and Creatinine in Chronic Kidney Disease Subjects Attending a Tertiary Health Care Centre. J Clin Diagn Res. 2017 Apr;11(4):BC09-BC12.doi: 10.7860/JCDR/2017/26655.9655.
130. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Jeevanandam V, et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. Kidney Int. 2008;74:1059-69.
131. Purde MT, Nock S, Risch L, Medina Escobar P, Grebhardt C, Nydegger UE, et al. The cystatin C/creatinine ratio, a marker of glomerular filtration quality: associated factors, reference intervals, and prediction of morbidity and mortality in healthy seniors. Transl Res. 2016 Mar;169:80-90.e1-2. doi: 10.1016/j.trsl.2015.11.001.
132. Pirkakis KM, Makris K, Dalainas I, Lazaris AM, Maltezos CK, Liapis CD. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury after open and endovascular abdominal aortic aneurysm repair. Ann Vasc Surg. 2014;28:1649-58.
133. Çamlar SA, Deveci N, Soylu A, Türkmen MA, Özmen D, Çapakaya G, et al. The role of dynamic renal scintigraphy on clinical decision making in hydronephrotic children. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2017 Jan-Feb;28(1):76-80.doi: 10.4103/1319-2442.198146.
134. Marković S, Butorajac J, Ajdinović B, Pucar D, Zogović J. Dynamic scintigraphy of the kidney using 99m-Tc-DTPA before and after extracorporeal shock wave lithotripsy. Vojnosanit Pregl. 2001 May-Jun;58(3):259-61.
135. Fayad A, El-Sheikh MG, Abdelmohsen M, Abdelraouf H. Evaluation of renal function in children undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol. 2010;184(3):1111–1114.
136. Gerasimova NP, Komarova NL, Ponomarchuk IN, Sidenko AV, Zorkin SN, Akopyan AV, et al. Dynamic renal scintigraphy in evaluation of renal parenchyma in children before and after lithotripsy. Arch Dis Child. 2017;102(Suppl 2):A1–A192.

137. Kuśmierk J, Bieńkiewicz M, Konecki T, Surma M, Sosnowski M, Płachcińska A. Usefulness of clearance parametric images in detection of regional renal parenchyma dysfunction. *Nucl. Med. Rev.* 2017;20(1):39-44.
138. Akulin SM, Ianenko EK, Demin AI, Nikitinskaia LP. Renal function after surgical treatment of stag-horned nephrolithiasis. *Urologiia.* 2010 Jan-Feb;(1):8-12.
139. Halinski A, Halinski A, Zaniew M, Kudliński B, Soltysiak J, Sobolewski B, et al. Interest of URS-L in the Treatment of Ureterolithiasis in Preschool Children. *Front Pediatr.* 2019 Sep 6;7:324. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00324>
140. Huang SW, Tsai CY, Wang J, Pu YS, Chen PC, Huang CY, et al. Increased Risk of New-Onset Hypertension After Shock Wave Lithotripsy in Urolithiasis: ANationwide Cohort Study. *Hypertension.* 2017 Oct;70(4):721-728.
141. deCógáin M, Krambeck AE, Rule AD, Li X, Bergstralh EJ, Gettman MT, et al. Shock wave lithotripsy and diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Urology.* 2012 Feb;79(2):298-302. doi: 10.1016/j.urology.2011.07.1430.
142. Rashed FK, Ahmadi NR, Zolfaghari A, Farshi A, Amjadi M, Gholipour M. Prevalence of diabetes mellitus after extra corporeal shock wave lithotripsy in 15 years follow-up. *Urol Ann.* 2017 Jul-Sep;9(3):268-271.
143. Di Silverio F, Gallucci M, Gambardella P, Alpi G, Benedetti R, La Mancusa R, et al. Blood Cellular and Biochemical Changes After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. *Urol Res.* 1990;18(1):49-51. doi: 10.1007/BF00294583
144. Hu H, Lu Y, He D, Cui L, Zhang J, Zhao Z, et al. Comparison of minimally invasive percutaneous nephrolithotomy and flexible ureteroscopy for the treatment of intermediate proximal ureteral and renal stones in the elderly. *Urolithiasis.* 2016 Oct;44(5):427-34. doi: 10.1007/s00240-015-0854-5.
145. Moyes AJ, Lamb RM, Ella-Tongwiis P, Pushkaran A, Ahmed I, Shergill I, et al. A pilot study evaluating changes to haematological and biochemical tests after Flexible Ureterorenoscopy for the treatment of kidney stones. *PLoS One.* 2017 Jul 6;12(7):e0179599.
146. Elkoushy MA, Violette PD, Andonian S. Ureteroscopy in patients with coagulopathies is associated with lower stone-free rate and increased risk of clinically significant hematuria. *Int Braz J Urol.* 2012 Mar-Apr;38(2):195-202.
147. Türk H, Yoldaş M, Süelözgen T, İsoğlu CS, Karabacak M, Ergani B, et al. Effects of previous unsuccessful extracorporeal shockwave lithotripsy treatment on the

- performance and outcome of percutaneous nephrolithotomy. *Arab J Urol.* 2017 Apr 7;15(2):94-99.doi: 10.1016/j.aju.2017.01.009.
148. HughesSF, Thomas-WrightSJ, BanwellJ, WilliamsR, MoyesAJ, MushtaqS, et al. A pilot study to evaluate haemostatic function, following shock wave lithotripsy(SWL) for the treatment of solitary kidney stones. *PLOS ONE.* 2015 May 4;10(5):e0125840. doi: 10.1371/journal.pone.0125840.
149. Woźniak P, Kontek B, Różański W, Olas B. Evaluation of hemostasis parameters and the role of the oxidative damage to plasma proteins in the modulation of hemostasis in patients with nephrolithiasis before and after extracorporeal shock wave lithotripsy. *PLoS One.* 2017 Oct 2;12(10):e0185157.
150. Farag HHM, Hendawy MA, Hussein MS. Holmium YAG Laser Ureterolithotripsy versus Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Management of Proximal Ureteric Stones; Prospective Randomized Study. *Egypt J Hosp Med.* 2019;76(3):3807-3815.
151. Silberstein J, Lakin CM, Kellogg Parsons J. Shock wave lithotripsy and renal hemorrhage. *Rev Urol.* 2008 Summer;10(3):236-41.
152. Öğreden E, Oğuz U, Demirelli E, Benli E, Sancak EB, Gülpınar MT, et al. Categorization of ureteroscopy complications and investigation of associated factors by using the modified Clavien classification system. *Turk J Med Sci.* 2016 Apr 19;46(3):686-94.doi: 10.3906/sag-1503-9.
153. Mostafa MM, Gadelmoula MM, Sayed MA, El-Haggagy AMA. Comparative study of extracorporeal shock wave lithotripsy and ureteroscopy in the management of upper third ureteral calculi. *J Curr Med Res Pract* 2018; 3:140-6.
154. Iqbal N, Malik Y, Nadeem U, Khalid M, Pirzada A, Majeed M, et al. Comparison of ureteroscopic pneumatic lithotripsy and extracorporeal shock wave lithotripsy for the management of proximal ureteral stones: A single center experience. *Turk J Urol.* 2018 May;44(3):221-227.doi: 10.5152/tud.2018.41848.
155. Cilesiz NC, Ozkan A, Kalkanli A, Eroglu A, Gezmis CT, Simsek B, et al. Can serum procalcitonin levels be useful in predicting spontaneous ureteral stone passage? *BMC Urol.* 2020 Apr 19;20(1):42.
156. Nouri A, Hassali MA, Hamza AA. The role of corticosteroids in the management of kidney stones disease: a systematic review. *Clin. Pract.* 2017;14(6):368-375.
157. Raikar SG, Neeli SI, Uppin VM, Uppin SM. Assessment of plasma homocysteine as a marker of acute renal injury in patients undergoing extracorporeal shock wave

- lithotripsy for renal stone disease - 1-year cross-sectional study. Indian J Health Sci Biomed Res. 2017;10:34-40.DOI: 10.4103/2349-5006.198581
- 158.Hu W, Zhou PH, Wang W, Zhang L, Zhang XB. Prognostic Value of Adrenomedullin and Natriuretic Peptides in Uroseptic Patients Induced by Ureteroscopy. Mediators Inflamm. 2016;2016:9743198.
- 159.Ganesan V, Brown RD, Jiménez JA, De S, Monga M.C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate predict systemic inflammatory response syndrome after percutaneous nephrolithotomy. J Endourol.2017 Jul;31(7):638-644. doi: 10.1089/end.2016.0884.
- 160.Li T, Sun X, Li X, He Y. The application value of using sera levels of c-reaction protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in serum to predict the occurrence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) after lithotripsy guided by flexible ureteroscope. Int J ClinExp Med. 2019;12(9):11831-11836.
- 161.Hassan M, Hayat S, Shahzad M, Tariq K. Frequency of spontaneous expulsion of lower ureteric stones in patients with raised C-reactive protein. KJMS. 2019;12(3):3-6.
- 162.Shah RS, Sigdel K. Serum C - Reactive Protein, White Cell Counts and Neutrophil Percentage are Predictors For Distal Ureteric Calculus Expulsion Rate: A Prospective Study. in JoNMC.2019; 8(1):58-62.DOI: <https://doi.org/10.3126/jonmc.v8i1.24479>
- 163.Yang L, Vuylsteke A, Gerrard C, Besser M, Baglin T. Postoperative fibrinogen levels is associated with postoperative bleeding following cardiothoracic surgery and the effect of fibrinogen replacement therapy remains uncertain. J Thromb Haemost. 2013;11(8):1519–1526.doi: 10.1111/jth.12304.
- 164.Demir E, Izol V, Aridogan IA, Paydas S, Tansug Z, Erken U. Immediate and long-term high levels of plasma homocysteine after extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with renal stone disease. Clin Exp Nephrol. 2014;18(4):623-5.
- 165.Al-Marhoon MS, Shareef O, Al-Habsi IS, Al Balushi AS, Mathew J, Venkiteswaran KP. Extracorporeal Shock-wave Lithotripsy Success Rate and Complications: Initial Experience at Sultan Qaboos University Hospital. Oman Med J. 2013;28(4):255-9.DOI 10.5001/omj.2013.72
- 166.Omer Gokhan Doluoglu, Muhammet Fatih Kilinc, Tolga Karakan, Cem Nedim Yuceturk, Kemal Ener, Berkan Resorlu. Early postoperative effects of ureterorenoscopy on morbidity and renal functions in ureteral stone patients with nondialysis-requiring renal insufficiency. Ren Fail. 2015 Jun;37(5):810-3.doi: 10.3109/0886022X.2015.1015380.

- 167.Yoo DE, Han SH, Oh HJ, Kim SJ, Shin DH, Lee MJ, et al. Removal of kidney stones by extracorporeal shock wave lithotripsy is associated with delayed progression of chronic kidney disease. Yonsei Med J. 2012;53(4):708-14.doi: 10.3349/ymj.2012.53.4.708
- 168.Straz-Zebrowska E, Jobs K, Jung A, Bochniewska V. Albuminuria in children with urolithiasis before and after ESWL. European Urology Supplements. 2011(10):507.(Abstracts: E154)
- 169.Dissayabutraa T, Rattanapana J, Kalpongukula N, Mingmongkola S, Ungchareonwattanab W, Boonlaa C, et al. Increased protein excretion, including albumin, by children of patients with urolithiasis. Asian Biomedicine. 2015; 9(3):401-408.

## **9. BIOGRAFIJA**

Dr Jelena Kovačević Prstojević rođena je 24. oktobra 1971. godine u Sarajevu. Osnovnu školu i gimnaziju završila je u Sarajevu i dobitnik je najviših priznanja za uspjehe tokom školovanja. Nakon završene Prve gimnazije u Sarajevu upisala je Medicinski fakultet u Sarajevu na kojem je diplomirala 1999. sa prosječnom ocjenom devet (9). Odbranila je diplomski rad sa temom iz oblasti hirurgije ocjenom deset (10). Obavezan stručni ispit položila je 2000. godine. Postdiplomski studij – eksperimentalno laboratorijski smijer, upisala je školske 1999/2000. godine. Odslušala je nastavu na postdiplomskom studiju i položila sve programom predviđene ispite sa prosječnom ocjenom deset (10). Radila je na mjestu asistenta na Institutu za sudsку medicinu(2002/2003), te na mjestu asistenta na Institutu za higijenu i zaštitu životne sredine pri Centru za humanu genetiku Medicinskog fakulteta u Sarajevu (2003/2005). Godine 2005. započinje sa specijalizacijom iz urologije na Kliničkom centru Univerziteta u Sarajevu, te nakon položenog specijalističkog ispita 2009. godine, nastavlja raditi u zvanju specijaliste urologa na Klinici za urologiju KCUS-a.U više navrata boravila je na stručnim edukacijama u inostranstvu. U aprilu 2014. godine odbranila je magistarski rad pod nazivom *Broj vantelesnih razbijanja kamenaca u odnosu na veličinu kamenca, njegovu lokalizaciju u urinarnom traktu, te morfološku strukturu kamenca* i time stekla naučni stepen magistra medicinskih nauka. Od 2013. godine član je Hrvatskog društva za znanost i umjetnost BiH. Aktivno govori engleski jezik. Udata je i majka dvoje djece.

**Izjava 1**

**IZJAVA O AUTORSTVU**

**Izjavljujem**  
**da je doktorska disertacija**

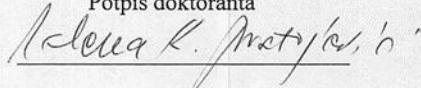
**“UTICAJ EKSTRAKORPORALNE I ENDOKORPORALNE LITOTripsije  
KAMENACA PROKSIMALNE TREĆINE URETERA NA OŠTEĆENJE FUNKCIJE  
BUBREGA”**

**“THE EFFECT OF EXTRACORPOREAL AND INTRACORPOREAL LITHOTRIPSY OF  
THE CALCULUS LOCATED IN PROXIMAL THIRD OF THE URETER ON RENAL  
DAMAGE”**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da doktorska disertacija, u cijelini ili u dijelovima, nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

U Banjoj Luci, februar 2021.

Potpis doktoranta



**Izjava 2**

**Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom**

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom  
"Uticaj ekstrakorporalne i endokorporalne litotripsije kamenaca proksimalne trećine uretera  
na oštećenje funkcije bubrega"

koja je moje autorsko djelo, učini javno dostupnom.

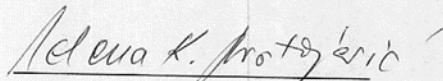
Doktorsku disertaciju sa svim prilozima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo
2. Autorstvo-nekomercijalno
3. Autorstvo - nekomercijalno - bez preraude
- 4. Autorstvo - nekomercijalno - dijeliti pod istim uslovima**
5. Autorstvo - bez preraude
6. Autorstvo - dijeliti pod istim uslovima

U Banjoj Luci, februar 2021.

Potpis doktoranta



**Izjava 3**

**Izjava o identičnosti štampane i elektronske verzije  
doktorske disertacije**

Ime i prezime autora                    Jelena Kovačević-Prstojević

Naslov rada                                Uticaj ekstrakorporalne i endokorporalne litotripsije kamenaca  
proksimalne trećine uretera na oštećenje funkcije bubrega

Mentor                                        Prof. dr Dželaludin Junuzović  
Komentor                                      Prof. Dr Snježana Milićević

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji koju  
sam predala za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

U Banjoj Luci, februar 2021. godine

Potpis doktoranta

