



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

Διευθυντής: Καθηγητής Μιχαήλ Δ. Μελέκος

---

*Διδακτορική Διατριβή*

Η ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ  
**PLASMA NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) ,**  
**CYSTATIN C ΚΑΙ INTERLEUKIN -18 (IL-18) ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΚΑΙ ΣΤΑ ΟΥΡΑ**  
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΛΙΘΟΘΡΥΨΙΑ.

υπό

**ΙΩΑΝΝΟΥ Σ. ΚΑΡΔΑΚΟΥ**

Επιμελητού Β' ουρολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2014

© 2014 ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΑΡΔΑΚΟΣ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

*Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (7<sup>η</sup>/02-07-2014 ΣΕΕΣ):*

- 1<sup>ος</sup> Εξεταστής**  
**(Επιβλέπων)** Τζώρτζης Βασίλειος  
*Αναπλ. Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 2<sup>ος</sup> Εξεταστής** Μελέκος Μιχαήλ  
*Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 3<sup>ος</sup> Εξεταστής** Στεφανίδης Ιωάννης  
*Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 4<sup>ος</sup> Εξεταστής** Αθανασίου Ευάγγελος  
*Αναπλ. Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 5<sup>ος</sup> Εξεταστής** Φουρτούνας Κωνσταντίνος  
*Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 6<sup>ος</sup> Εξεταστής** Γκράβας Σταύρος  
*Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 7<sup>ος</sup> Εξεταστής** Καρατζάς Αναστάσιος  
*Λέκτορας Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θέλω να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Καθηγητή Ουρολογίας κ. Μελέκο Μιχαήλ τόσο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην ανάθεση αυτής της μελέτης, όσο και για την εξαιρετική βοήθεια και υποστήριξη που συνεχώς μου προσέφερε από τη στιγμή της ανάθεσης του θέματος έως την ολοκλήρωση της διατριβής. Οι παρεμβάσεις του ήταν αποφασιστικές σε καίρια σημεία και οι συμβουλές του αποτέλεσαν οδηγό στην πορεία της διατριβής αυτής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα επίσης, τον επιβλέποντα Αναπλ. Καθηγητή ουρολογίας κ. Τζώρτζη Βασίλειο για την συνεχή υποστήριξη σε όλα τα στάδια, ως την ολοκλήρωση της διατριβής και τον Καθηγητή νεφρολογίας κ. Στεφανίδη για την ουσιαστική συμμετοχή τους στην επιτέλεση της. Τα μέλη της επταμελούς επιτροπής και ακαδημαϊκούς δασκάλους Αναπλ. Καθηγητή χειρουργικής Αθανασίου Ευάγγελο, τον Αναπλ. Καθηγητή Παθολογίας-Νεφρολογίας κ. Φουρτούνα Κων/νο, τον επίκ. Καθηγητή Ουρολογίας Γκράβα Σταύρο και τον Λέκτορα Ουρολογίας κ. Καρατζά Αναστάσιο.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον Αναπληρωτή Καθηγητή ουρολογίας κ. Δημήτρη Δελακά, διευθυντή ουρολογικής κλινικής του Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας, για την εμπιστοσύνη και για την ουσιαστική βοήθεια σε όλες τις φάσεις της διατριβής. Η θητεία μου στην ουρολογική κλινική του Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας αποτέλεσε σταθμό στην καριέρα μου και ο ίδιος προσωπικά παράδειγμα δασκάλου.

Ευχαριστώ επίσης τον Καθηγητή Κλινικής βιοχημείας κ. Καραμούζη Μιχαήλ για την μοριακή ανάλυση των δειγμάτων της διατριβής, η κλινική του εμπειρία και η επιστημονική κατάρτιση ήταν ουσιαστική για την ολοκλήρωση της μοριακής ανάλυσης των δειγμάτων. Ευχαριστώ επίσης και την βοηθό του κα. Καλικάκη Αγγελική για την ουσιαστική συμμετοχή της. Πολλές ευχαριστίες επίσης ανήκουν στον φίλο και συνάδελφο κ. Σερεφετινίδη Εφραίμ, για την έμπραχτη ανιδιοτελή συμβολή του κατά την διάρκεια της διατριβής.

*Στην σύζυγο μου Τάνια*

*Στα παιδιά μου Στέργιο και Αλέξανδρο*

*Στους γονείς μου Στέργιο και Σοφία*

## **ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

Γεννήθηκα στις Σέρρες 2/11/1971, αποφοίτησα από το γενικό Λύκειο Ροδολείβους Σερρών το 1989. Κατατάχθηκα στην Πολεμική Αεροπορία από τον Νοέμβριο του 1989 έως τον Ιούλιο του 1991. Τον Οκτώβριο του 1991 μπήκα στην Σχολή Επιστημών στο Πιτέστι της Ρουμανίας έως τον Ιούνιο του 1992 λαμβάνοντας πιστοποιητικό (certificate) γλώσσας.

Τον Σεπτέμβριο του 1992 μπήκα στην Ιατρική Σχολή Carol Davila στο Βουκουρέστι της Ρουμανίας. Πήρα το πτυχίο της ιατρικής σχολής 28/Σεπτεμβρίου/1998 με βαθμό άριστα **9,33**. Τον Αύγουστο του 1999 πήρα την αναγνώριση τίτλου σπουδών από το ΔΙ.Κ.Α.Τ.Σ.Α.

Στη συνέχεια και για ένα χρόνο **εκπλήρωσα την υπηρεσία υπαίθρου** στο Π.Ι Λιμεναρίων Θάσου 1999-2000 (τρεις μήνες στο γενικό νοσοκομείο Καβάλας και εννέα μήνες στο Π.Ι Λιμεναρίων Θάσου).

Στις 5-3-2001 διορίστηκα ως έμμισθος ειδικευόμενος ιατρός στην **Β΄ Χειρουργική** κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Δράμας όπου παρέμεινα μέχρι 4-5-2002, υπηρετώντας πέντε μήνες στην ίδια κλινική ως υπεράριθμος.

Στις 8-5-2002 διορίστηκα ως έμμισθος ειδικευόμενος ιατρός στην **Ουρολογική** κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Σερρών όπου παρέμεινα μέχρι 13-6-2004.

Στην συνέχεια διορίστηκα ως έμμισθος ειδικευόμενος ιατρός στην **Ουρολογική** κλινική του νοσοκομείου Μελισσίων "ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΕΜΙΝΓΚ" από 10-1-2005 έως 9-1-2007.

Από 10-1-2006 έως 9-7-2006 για ένα εξάμηνο, εκπαιδύτηκα στην παιδοουρολογία στην **Α΄ Παιδοχειρουργική κλινική** του νοσοκομείου "ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ" στα πλαίσια της ειδίκευσης στην ουρολογία, συμμετέχοντας σε όλο το πρόγραμμα της κλινικής και σε γενικές εφημερίες.

Από 10-7-2006 έως και 9-1-2007 για ένα εξάμηνο, εκπαιδύτηκα στην **Πλαστική χειρουργική** του ογκολογικού νοσοκομείου "ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ".

**Τον Μάρτιο 2007 πήρα τον τίτλο της ειδικότητας του ουρολόγου.**

**Από τον ΜΑΙΟ του 2007 έως και τον ΙΟΥΝΙΟ του 2009** υπηρέτησα για δυο χρόνια ως επικουρικός επιμελητής β΄ ουρολογίας στην ουρολογική κλινική του Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας υπό την διεύθυνση του αναπλ. Καθ. Ουρολογίας κ.Δ.Δελακά.

**01 / ΜΑΡΤΙΟΥ/ 2010 διορίστηκα επιμελητής β΄ ουρολογίας στο Γ.Ν.Ν ΧΑΛΚΙΔΙΚΗΣ** θέση στην οποία υπηρετώ έως και σήμερα.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η λιθίαση αποτελεί την πιο συχνή πάθηση του ουροποιητικού συστήματος και ένα από τα συνηθέστερα επείγοντα ουρολογικά συμβάματα, ενώ διατηρεί μία ευρεία αιτιολογική βάση παθογένειας, επηρεαζόμενη από γενετικά καθορισμένους παράγοντες, όπως και από πλήθος δημογραφικών και περιβαλλοντικών μεταβλητών. Η αντιμετώπιση της λιθίασης τα τελευταία χρόνια πλαισιώνεται από επαναστατικές τεχνολογικές αλλαγές, καθώς πλέον λιγότερο από 5% των περιπτώσεων λιθίασης αντιμετωπίζεται με την παραδοσιακή ανοιχτή χειρουργική μέθοδο. Έτσι, η μέθοδος της εξωσωματικής λιθοτριψίας με την παραγωγή κυμάτων κρούσης εφαρμόζεται ευρέως, παρουσιάζοντας εξαιρετική αποτελεσματικότητα, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις ενδέχεται να προκαλέσει νεφρική βλάβη. Τα τελευταία χρόνια, η εξέταση μοριακών δεικτών της οξείας νεφρικής βλάβης μετά την εφαρμογή της εξωσωματικής λιθοθρυψίας είναι εξαιρετικά δημοφιλής, με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική αντιμετώπισή της. Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η εξέταση των μοριακών δεικτών Plasma neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) στο πλάσμα και στα ούρα, cystatin C στο πλάσμα και Interleukin -18 (IL-18) στα ούρα, καθώς οι δείκτες αυτοί έχουν ανεβρεθεί αυξημένοι σε καταστάσεις οξείας νεφρικής βλάβης, έχοντας τη δυνατότητα να αναδείξουν τον βαθμό της νεφρικής βλάβης μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αν και οι εξεταζόμενοι μοριακοί δείκτες φαίνεται πως αποτελούν σημαντικούς δείκτες για την αποτελεσματικότητα της εξωσωματικής λιθοθρυψίας και την ιστική κατάσταση του νεφρού μετά την εφαρμογή αυτής της μη επεμβατικής μεθόδου, παρόλα αυτά οι μη στατιστικές διαφορές που επισημάνθηκαν ανάμεσα στα διάφορα ζεύγη των μετρήσεων πριν και μετά την εφαρμογή της μεθόδου

καταδεικνύουν πως δεν είναι επαρκείς για την ανάδειξη νεφρικής βλάβης, και για το λόγο αυτό χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Λέξεις κλειδιά: NGAL, Cystatin C, Interleukin 18, εξωσωματική λιθοτριψία



## ABSTRACT

Lithiasis is the most common disease of the urinary tract and one of the most common urological emergency events while maintaining a broad justification pathogenesis affected by genetically determined factors, as well as by numerous demographic and environmental variables. The treatment of lithiasis in recent years has been accompanied by revolutionary changes in technology, and now less than 5% of lithiasis cases are treated by traditional open surgery method. Thus, the method of extracorporeal lithotripsy by shock waves production is widely applied, showing excellent efficacy, although in some cases can cause kidney damage. In recent years, examination of molecular markers of acute renal failure after the application of extracorporeal lithotripsy is a widespread practice of everyday clinical practice, to allow early diagnosis and effective treatment. The purpose of this thesis is to examine the molecular markers Plasma neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in plasma and urine, cystatin C and plasma Interleukin -18 (IL-18) in the urine, as these indicators have been found elevated in situations of acute renal failure, having the opportunity to show the degree of renal damage after extracorporeal lithotripsy. According to the results, although these markers appear to be important indicators of the effectiveness of extracorporeal lithotripsy and tissue condition of the kidney after application of this noninvasive method, however non-statistical differences noted between the various pairs of measurements before and after application of the method show that they are not sufficient for the emergence of renal injury, and therefore deserve further investigation.

Keywords: NGAL, Cystatin C, Interleukin 18, extracorporeal lithotripsy

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	20
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 .....	27
Η ΛΙΘΙΑΣΗ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ .....	27
1.1 ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΑ.....	27
1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ.....	29
1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ .....	31
1.3.1 Εισαγωγικά.....	31
1.3.2 Δημογραφικοί παράγοντες.....	32
1.3.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	33
1.3.4 Γενετικοί παράγοντες .....	36
1.4 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ .....	38
1.5 ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗ ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗ .....	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 .....	42
ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗ ΚΑΙ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΛΙΘΟΤΡΙΨΙΑ.....	42
2.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	42
2.2 ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΛΙΘΟΤΡΙΨΙΑ.....	43
2.3 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ.....	44
2.4 ΤΜΗΜΑΤΑ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ ΛΙΘΟΤΡΙΨΙΑΣ .....	46
2.4.1 Πηγή ενέργειας.....	46
2.4.2 Σύστημα εστίασεως .....	49
2.4.3 Συστήματα εντοπισμού.....	50
2.4.4 Μηχανισμοί σύνδεσης .....	51
2.5 ΘΡΥΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΛΙΘΟΥ .....	51
2.6 ΠΕΡΙΟΡΙΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ .....	52
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 .....	56
ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ.....	56
3.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ .....	56

3.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ .....	59
3.3 ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ .....	63
3.4 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ.....	66
3.5 ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΛΙΘΟΤΡΙΨΙΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ .....	68
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 .....	74
ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ .....	74
4.1 ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	74
4.2 NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) .....	77
4.3 CYSTATIN C .....	83
4.4 INTERLEUKIN-18 (IL-18).....	87
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	96
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 .....	97
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΤΑΣΗ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....	97
5.1 ΣΚΟΠΟΣ .....	97
5.2 ΔΕΙΓΜΑ .....	98
5.3 ΣΥΛΛΟΓΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ .....	98
5.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....	107
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 .....	109
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	109
6.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ .....	109
6.2 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ-ΕΛΕΓΧΟΙ ΥΠΟΘΕΣΕΩΝ .....	132
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	164
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	169

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1 Γεωμετρική αρχή της έλλειψης.....	47
Εικόνα 2 Πίεση κρουστικού κύματος .....	52
Εικόνα 3 Εύρος φάσματος παλμού .....	52
Εικόνα 4 Καμπύλη αναφοράς, Τιμές ανθρώπινης λιποκαλίνης-2 (NGAL) – Ούρα 1 <sup>η</sup> και 2 <sup>η</sup> μέτρηση .....	100
Εικόνα 5 Καμπύλη αναφοράς, Τιμές ανθρώπινης λιποκαλίνης-2 (NGAL) – Ούρα 3 <sup>η</sup> και 4 <sup>η</sup> μέτρηση .....	101
Εικόνα 6 Καμπύλη αναφοράς, Τιμές ανθρώπινης λιποκαλίνης-2 (NGAL) – Αίμα 1 <sup>η</sup> και 2 <sup>η</sup> μέτρηση .....	101
Εικόνα 7 Καμπύλη αναφοράς, Τιμές ανθρώπινης λιποκαλίνης-2 (NGAL) – Αίμα 3 <sup>η</sup> και 4 <sup>η</sup> μέτρηση .....	102
Εικόνα 8 Καμπύλη αναφοράς, Τιμές ανθρώπινης κυστατίνης-C (cystatin C) – Αίμα 1 <sup>η</sup> και 2 <sup>η</sup> μέτρηση .....	103
Εικόνα 9 Καμπύλη αναφοράς, Τιμές ανθρώπινης κυστατίνης-C (cystatin C) – Αίμα 3 <sup>η</sup> και 4 <sup>η</sup> μέτρηση .....	104
Εικόνα 10 Καμπύλη αναφοράς, Τιμές ανθρώπινης ιντερλευκίνης-18 (IL-18) – Ούρα 1 <sup>η</sup> και 2 <sup>η</sup> μέτρηση .....	106
Εικόνα 11 Καμπύλη αναφοράς, Τιμές ανθρώπινης ιντερλευκίνης-18 (IL-18) – Ούρα 3 <sup>η</sup> και 4 <sup>η</sup> μέτρηση .....	106

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Γράφημα 1 Φύλο ασθενών .....	109
Γράφημα 2 Ηλικία ασθενών .....	110
Γράφημα 3 Ύψος ασθενών .....	111
Γράφημα 4 Βάρος ασθενών .....	112
Γράφημα 5 Δ.Μ.Σ. ασθενών .....	113
Γράφημα 6 Ιατρικό ιστορικό .....	114
Γράφημα 7 Οικογενειακό ιστορικό λιθίασης .....	115
Γράφημα 8 Λήψη φαρμάκων .....	116
Γράφημα 9 Ιστορικό προηγούμενης λιθοτριψίας .....	117
Γράφημα 10 Ιστορικό ανοιχτής επέμβασης στο νεφρό .....	117
Γράφημα 11 Παρουσία υδρονέφρωσης .....	118
Γράφημα 12 Παρουσία πρόσφατης λοίμωξης στο ουροποιητικό .....	119
Γράφημα 13 Πάχος του φλοιού του νεφρού των ασθενών .....	120
Γράφημα 14 Λιθισιακός νεφρός .....	121
Γράφημα 15 Θέση λίθου .....	121
Γράφημα 16 Αριθμός λίθων .....	122
Γράφημα 17 Διαστάσεις λιθισιακής μάζας των ασθενών .....	123
Γράφημα 18 Συνολικός αριθμός κρουστικών κυμάτων κατά την επέμβαση .....	124
Γράφημα 19 Ενεργεία λιθοθρυψίας .....	125
Γράφημα 20 Ένταση λιθοθρυψίας .....	126
Γράφημα 21 Διάρκεια λιθοθρυψίας .....	127
Γράφημα 22 Μέση τιμή μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος .....	128
Γράφημα 23 Μέση τιμή μοριακού δείκτη NGAL ούρων .....	129
Γράφημα 24 Μέση τιμή μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος .....	130
Γράφημα 25 Μέση τιμή μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων .....	131
Γράφημα 26 Τοποθέτηση PIGTAIL .....	132
Γράφημα 27 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος με βάση τη θέση του λίθου .....	140

Γράφημα 28 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL ούρων με βάση τη θέση του λίθου.....	142
Γράφημα 29 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη CYSSTATIN C πλάσματος με βάση τη θέση του λίθου.....	144
Γράφημα 30 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων με βάση τη θέση του λίθου.....	145

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1 NGAL και οξεία νεφρική βλάβη.....	81
Πίνακας 2 Cystatin c και οξεία νεφρική βλάβη.....	86
Πίνακας 3 IL-18 και οξεία νεφρική βλάβη.....	92
Πίνακας 4 Σύνοψη μοριακών δεικτών και κλινικές καταστάσεις .....	95
Πίνακας 5 Τιμές ανθρώπινης λιποκαλίνης-2 (NGAL) – Ούρα 1 <sup>η</sup> και 2 <sup>η</sup> μέτρηση....	100
Πίνακας 6 Τιμές ανθρώπινης λιποκαλίνης-2 (NGAL) – Ούρα 3 <sup>η</sup> και 4 <sup>η</sup> μέτρηση....	100
Πίνακας 7 Τιμές ανθρώπινης λιποκαλίνης-2 (NGAL) – Αίμα 1 <sup>η</sup> και 2 <sup>η</sup> μέτρηση ....	101
Πίνακας 8 Τιμές ανθρώπινης λιποκαλίνης-2 (NGAL) – Αίμα 3 <sup>η</sup> και 4 <sup>η</sup> μέτρηση ....	102
Πίνακας 9 Τιμές ανθρώπινης κυστατίνης-C (cystatin C) – Αίμα 1 <sup>η</sup> και 2 <sup>η</sup> μέτρηση	103
Πίνακας 10 Τιμές ανθρώπινης κυστατίνης-C (cystatin C) – Αίμα 3 <sup>η</sup> και 4 <sup>η</sup> μέτρηση .....	104
Πίνακας 11 Τιμές ανθρώπινης ιντερλευκίνης-18 (IL-18) – Ούρα 1 <sup>η</sup> και 2 <sup>η</sup> μέτρηση .....	105
Πίνακας 12 Τιμές ανθρώπινης ιντερλευκίνης-18 (IL-18) – Ούρα 3 <sup>η</sup> και 4 <sup>η</sup> μέτρηση .....	106
Πίνακας 13 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος .....	133
Πίνακας 14 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL ούρων .....	134
Πίνακας 15 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος .....	135
Πίνακας 16 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων .....	136
Πίνακας 17 Συσχέτιση διαστάσεων λιθισιακής μάζας και μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος.....	137
Πίνακας 18 Συσχέτιση διαστάσεων λιθισιακής μάζας και μοριακού δείκτη NGAL ούρων.....	137
Πίνακας 19 Συσχέτιση διαστάσεων λιθισιακής μάζας και μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος .....	137

Πίνακας 20 Συσχέτιση διαστάσεων λιθισιακής μάζας και μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων.....	138
Πίνακας 21 Συσχέτιση συνολικού αριθμού κρουστικών κυμάτων κατά την λιθοθρυψία και μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος.....	146
Πίνακας 22 Συσχέτιση συνολικού αριθμού κρουστικών κυμάτων κατά την λιθοθρυψία και μοριακού δείκτη NGAL ούρων.....	146
Πίνακας 23 Συσχέτιση συνολικού αριθμού κρουστικών κυμάτων κατά την λιθοθρυψία και μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος.....	146
Πίνακας 24 Συσχέτιση συνολικού αριθμού κρουστικών κυμάτων κατά την λιθοθρυψία και μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων.....	147
Πίνακας 25 Συσχέτιση συνολικής ενέργειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος.....	147
Πίνακας 26 Συσχέτιση συνολικής ενέργειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη NGAL ούρων.....	148
Πίνακας 27 Συσχέτιση συνολικής ενέργειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος.....	148
Πίνακας 28 Συσχέτιση συνολικής ενέργειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων.....	148
Πίνακας 29 Συσχέτιση έντασης της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος.....	149
Πίνακας 30 Συσχέτιση συνολικής ενέργειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη NGAL ούρων.....	149
Πίνακας 31 Συσχέτιση συνολικής ενέργειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος.....	150
Πίνακας 32 Συσχέτιση συνολικής ενέργειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων.....	150
Πίνακας 33 Συσχέτιση συνολικής διάρκειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος.....	150
Πίνακας 34 Συσχέτιση συνολικής διάρκειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη NGAL ούρων.....	151
Πίνακας 35 Συσχέτιση συνολικής διάρκειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος.....	151
Πίνακας 36 Συσχέτιση συνολικής διάρκειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων.....	151



Πίνακας 37	Συσχέτιση βάρους ασθενών και μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος...	152
Πίνακας 38	Συσχέτιση βάρους ασθενών και μοριακού δείκτη NGAL ούρων.....	152
Πίνακας 39	Συσχέτιση βάρους ασθενών και μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος.....	152
Πίνακας 40	Συσχέτιση βάρους ασθενών και μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων .....	153
Πίνακας 41	Συσχέτιση Δ.Μ.Σ. ασθενών και μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος ...	153
Πίνακας 42	Συσχέτιση Δ.Μ.Σ. ασθενών και μοριακού δείκτη NGAL ούρων .....	154
Πίνακας 43	Συσχέτιση Δ.Μ.Σ. ασθενών και μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος.....	154
Πίνακας 44	Συσχέτιση Δ.Μ.Σ. ασθενών και μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων .....	154
Πίνακας 45	Συσχέτιση πάχους του φλοιού του νεφρού και μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος.....	155
Πίνακας 46	Συσχέτιση πάχους του φλοιού του νεφρού και μοριακού δείκτη NGAL ούρων.....	155
Πίνακας 47	Συσχέτιση πάχους του φλοιού του νεφρού και μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος .....	156
Πίνακας 48	Συσχέτιση πάχους του φλοιού του νεφρού και μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων.....	156
Πίνακας 49	Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος με βάση την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης.....	157
Πίνακας 50	Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL ούρων με βάση την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης	157
Πίνακας 51	Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος με βάση την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης.....	157
Πίνακας 52	Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων με βάση την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης.....	158
Πίνακας 53	Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος με βάση την παρουσία ιστορικού ουρολοιμώξεων.....	158

Πίνακας 54 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL ούρων με βάση την παρουσία ιστορικού ουρολοιμώξεων .....	159
Πίνακας 55 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος με βάση την παρουσία ιστορικού ουρολοιμώξεων .....	159
Πίνακας 56 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων με βάση την παρουσία ιστορικού ουρολοιμώξεων .....	159
Πίνακας 57 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος με βάση την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη .....	160
Πίνακας 58 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL ούρων με βάση την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη ....	160
Πίνακας 59 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος με βάση την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη .....	161
Πίνακας 60 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων με βάση την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη .....	161
Πίνακας 61 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος με βάση τη λήψη φαρμάκων .....	162
Πίνακας 62 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL ούρων με βάση τη λήψη φαρμάκων .....	162
Πίνακας 63 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος με βάση τη λήψη φαρμάκων.....	162
Πίνακας 64 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων με βάση τη λήψη φαρμάκων .....	163

## **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λιθίαση αποτελεί την πιο συχνή πάθηση του ουροποιητικού συστήματος, καθώς και το πιο σύνηθες επείγον ουρολογικό σύμβαμα, ενώ ταυτόχρονα αφορά μία πάθηση για την οποία έχουν επισυμβεί επαναστατικές αλλαγές για την αντιμετώπισή της, καθώς η εμφάνιση και εξέλιξη του εξωσωματικού λιθοθρύπτη, σε συνδυασμό με την τεχνολογική πρόοδο και την ανάπτυξη των ενδοουρολογικών επεμβάσεων, οδήγησε στη μείωση των περιπτώσεων όπου οι νεφρικοί λίθοι αντιμετωπίζονται με την παραδοσιακή ανοιχτή χειρουργική μέθοδο.

Η λιθίαση δημιουργείται όταν τα ούρα κορεσθούν από ουσίες, οι οποίες δημιουργούν κρυστάλλους που δεσμεύονται σε σκληρά ιζήματα, γνωστά ως πέτρες των νεφρών, ενώ εμφανίζει αυξημένο επιπολασμό σε όλες τις ηλικίες, προκαλώντας σημαντική νοσηρότητα και επιβαρύνοντας το κόστος, αναφορικά με τις υπηρεσίες της υγείας σε κρατικό επίπεδο. Παράλληλα, η παθογένεια της νεφρολιθίασης, η οποία αποτελεί το βασικότερο παράγοντα για την ορθή θεραπεία και αντιμετώπιση της νόσου, ερμηνεύεται από διάφορες θεωρίες, εκ των οποίων οι σημαντικότερες είναι η θεωρία του matrix, δηλαδή της μητρικής ουσίας που χαρακτηρίζεται ως παράγωγο διαφόρων βλεννοπρωτεϊνών των ούρων και του ορού, η θεωρία του υπερκορεσμού, και η θεωρία των ανασταλτών και των προαγωγών ουσιών.

Η νεφρολιθίαση, η οποία αφορά την ανεύρεση λίθων στη νεφρική πύελο και τους κάλυκες, που βρίσκονται στην ανώτερη αποχετευτική μοίρα του ουροποιητικού συστήματος, αποτελεί μία νόσο που πρέπει να αντιμετωπίζεται εγκαίρως, καθώς ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές επιπτώσεις στη νεφρική λειτουργία του πάσχοντος.

Η αντιμετώπισή της είναι εξαιρετικής σημασίας, καθώς η ύπαρξη λίθων στη νεφρική πύελο και στους κάλυκες μπορεί να παρεμποδίσει την αποχέτευση ούρων και να

προκαλέσει υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, μέσω της πρόκλησης αποφρακτικής ουροπάθειας, ενώ λίθοι που παραμένουν επί μακρό χρονικό διάστημα μπορούν να προκαλέσουν υδρονέφρωση, η οποία συνοδεύεται από φλεγμονές, πυελονεφρίτιδα και πυόνεφρο. Έτσι λοιπόν, στόχος της θεραπείας της λιθίασης είναι η διατήρηση της λειτουργίας του νεφρού, συνοδευόμενη από αντιμετώπιση τυχόν λοιμώξεων και του άλγους του ασθενούς.

Για την αντιμετώπιση της λιθίασης σημαντική πρόοδος τελέστηκε με την ανάπτυξη και εφαρμογή της εξωσωματικής λιθοτριψίας (Shock Wave Lithotripsy), η οποία αποτελεί μία θεραπεία της λιθίασης του ουροποιητικού συστήματος μέσω κρουστικών κυμάτων, τα οποία κατευθύνονται στο σώμα από μία εξωτερική πηγή και μέσω ενός μηχανισμού εντοπισμού του λίθου, ενώ από τη στιγμή που εντοπίζεται ο λίθος θρυμματίζεται και στη συνέχεια ο οργανισμός αποβάλλει τα θραύσματά του μέσω της ούρησης. Ωστόσο, αν και η εξωσωματική λιθοθρυψία θεωρείται μια ασφαλής μέθοδος αντιμετώπισης της λιθίασης του ουροποιητικού με μικρό ποσοστό επιπλοκών, η επίδρασή της στη λειτουργικότητα του νεφρού άμεσα αλλά και σε μακροχρόνια βάση αποτελεί σημείο διχογνωμίας και αντιπαράθεσης μεταξύ των ερευνητών.

Πολλές μελέτες προσπάθησαν να αναδείξουν τις αρνητικές επιπτώσεις της εξωσωματικής λιθοτριψίας στη λειτουργικότητα του νεφρού λόγω των δευτεροπαθών βλαβών στα κύτταρα και στην μικροκυκλοφορία του νεφρού, της αιμορραγίας, της ισχαιμίας και της δημιουργίας ελεύθερων ριζών μέσα στο νεφρικό παρέγχυμα, ενώ έχουν καταγραφεί στη διεθνή ερευνητική βιβλιογραφία διάφοροι παράγοντες, οι οποίοι οδηγούν σε διήθηση με φλεγμονώδη κύτταρα, ίνωση και απώλεια αρχιτεκτονικής και λειτουργικότητας του ιστού που έχει υποστεί βλάβη από τα κρουστικά κύματα της εξωσωματικής λιθοθρυψίας. Η μελέτη διαφόρων μοριακών

δεικτών της οξείας νεφρικής βλάβης καθώς και η προσπάθεια ανάδειξης της ιστοικής βλάβης του νεφρού μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία δεν κατάφεραν να αναδείξουν βιολογικούς μοριακούς δείκτες ή απεικονιστικές μεθόδους ιδιαίτερα ευαίσθητους στην κλινική πράξη για την έγκαιρη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία.

Καθώς η εξωσωματική λιθοτριψία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την αντιμετώπιση της πλειοψηφίας των λίθων του νεφρού, καθίσταται επιτακτική η ανάγκη ανεύρεσης νέων και αξιόπιστων μοριακών δεικτών για την διάγνωση και παρακολούθηση της οξείας νεφρικής βλάβης μετά την εξωσωματική λιθοτριψία, ώστε να διασφαλίζεται η σωστή λειτουργία του νεφρού μετά την εφαρμογή της συγκεκριμένης μεθόδου. Στην καθημερινή κλινική πράξη ο δείκτης ελέγχου της νεφρικής λειτουργίας είναι η κρεατινίνη ορού, η οποία όμως δεν είναι επαρκής ως δείκτης παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας κατά την οξεία φάση της βλάβης του νεφρού, καθώς επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο, την μυϊκή μάζα, τον μεταβολισμό των μυών, την ενυδάτωση του ασθενούς, ενώ αύξηση της κρεατινίνης ορού παρατηρείται μόνο όταν χαθεί το 50% της λειτουργικότητας του νεφρού και τουλάχιστον 48 έως 72 ώρες μετά από την έναρξη της οξείας νεφρικής βλάβης.

Με τον τρόπο αυτό, τα τελευταία χρόνια έχουν αναδειχθεί νέοι μοριακοί δείκτες της οξείας νεφρικής βλάβης σε διάφορες κλινικές καταστάσεις, εκ των οποίων οι σημαντικότεροι και συχνότερα εξεταζόμενοι είναι η Plasma neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) στο πλάσμα και στα ούρα, η cystatin C στο πλάσμα και η Interleukin -18 (IL-18) στα ούρα. Οι δείκτες αυτοί έχουν ανεβρεθεί αυξημένοι σε καταστάσεις οξείας νεφρικής βλάβης και θα μπορούσαν να αναδείξουν τον βαθμό της νεφρικής βλάβης μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία, το χρόνο έναρξης της βλάβης, το χρόνο αποκατάστασής της, καθώς επίσης και να αναδείξουν τον σωστό

χρόνο των επαναληπτικών κύκλων λιθοτριψίας, με στόχο την μικρότερη επιβάρυνση στην λειτουργικότητα του νεφρού του ασθενούς.

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η παρουσίαση της λιθίασης του ουροποιητικού συστήματος, η ανάλυση της μεθόδου της εξωσωματικής λιθοθρυψίας, η ανάδειξη της οξείας νεφρικής βλάβης και της συσχέτισής της με την εφαρμογή της μεθόδου της εξωσωματικής λιθοθρυψίας, η παρουσίαση και ενδεδειγμένης ανάλυση του θεωρητικού υπόβαθρου των εφαρμοζόμενων σύγχρονων μοριακών δεικτών της οξείας νεφρικής βλάβης και η μελέτη των μοριακών δεικτών Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), cystatinC και Interleukin-18 (IL-18) στο αίμα και στα ούρα κατά την εφαρμογή της εξωσωματικής λιθοθρυψίας σε 37 ασθενείς με λιθίαση, ώστε να αξιολογηθούν ως προς την προγνωστική και διαγνωστική τους ικανότητα.

Η δομή της παρούσας διδακτορικής διατριβής έχει ως εξής:

Στο πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζεται η λιθίαση του ουροποιητικού συστήματος, βάσει της ιστορικής ανασκόπησης, της σύγχρονης εννοιολογίας, των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών της και κυρίως των δημογραφικών, περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων, της παθογένειας και των παθήσεων που σχετίζονται με αυτήν.

Στο δεύτερο κεφάλαιο αναλύονται οι θεραπευτικές μέθοδοι για την αντιμετώπιση της νεφρολιθίασης και σε πρώτο λόγο η εξωσωματική λιθοθρυψία, βάσει των ιστορικών στοιχείων και της λειτουργίας των βασικών μερών των μηχανημάτων της μεθόδου, ενώ αναλύεται και η παθοφυσιολογία και η διαδικασία θρυμματισμού των λίθων μέσω της μεθόδου, καθώς και οι περιοριστικοί παράγοντες, οι οποίοι πλαισιώνουν την εφαρμογή της.

Στο τρίτο κεφάλαιο αναλύεται η οξεία νεφρική βλάβη, αναφορικά με τα παθοφυσιολογικά της χαρακτηριστικά, την επιδημιολογία, τους τρόπους παρέμβασης, τη χρησιμότητα των βιολογικών δεικτών και την έγκαιρη και έγκυρη διάγνωσή της, ενώ παρουσιάζεται και η συσχέτιση της εξωσωματικής λιθοθρυψία με τη νεφρική λειτουργία και την πιθανότητα εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτήν.

Στο τέταρτο κεφάλαιο αναλύονται οι σύγχρονοι μοριακοί δείκτες της οξείας νεφρικής βλάβης και συγκεκριμένα αναδεικνύεται ο ρόλος που διαδραματίζουν οι Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), cystatinC και Interleukin-18 (IL-18) στο αίμα και στα ούρα στην οξεία νεφρική βλάβη σε διάφορες κλινικές καταστάσεις, μέσω της εξέτασης της σύγχρονης ερευνητικής βιβλιογραφίας.

Στη συνέχεια της παρούσας διδακτορικής διατριβής και συγκεκριμένα στο ειδικό μέρος παρατίθενται η ερευνητική μέθοδος, το δείγμα, η συλλογή του βιολογικού υλικού, η σκιαγράφηση των δημογραφικών χαρακτηριστικών και η στατιστική ανάλυση, βάσει των στατιστικών συσχετίσεων των μοριακών δεικτών κατά τις 4 φάσεις συγκέντρωσης του βιολογικού υλικού και των υπολοίπων κλινοπαθολογικών στοιχείων του ασθενών που αποτελούν το δείγμα (πέμπτο και έκτο κεφάλαιο). Τέλος, παρατίθενται τα συμπεράσματα.

Η πρωτότυπη συμβολή της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η ανάδειξη της οξείας νεφρικής βλάβης κατά την εξωσωματική λιθοθρυψία και η αξιολόγηση των μοριακών δεικτών Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), cystatin C και Interleukin-18 (IL-18) σε σχέση με παθολογικά στοιχεία του ασθενούς στην κλινική πράξη και με ένα πλήθος λιθισιακών παραγόντων, ώστε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της εξωσωματικής λιθοθρυψίας, καθώς και η προγνωστική



ισχύς των παραπάνω δεικτών στην περίπτωση που η μέθοδος ακολουθείται από οξεία νεφρική βλάβη.

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## Η ΛΙΘΙΑΣΗ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

### 1.1 ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΑ

Η λιθίαση αποτελεί την πιο συχνή πάθηση του ουροποιητικού συστήματος και το πιο σύνηθες επείγον ουρολογικό σύμβαμα, το οποίο οδηγεί τον ασθενή στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, ενώ ταυτόχρονα είναι από τις λίγες παθήσεις για την οποία έχουν επισυμβεί επαναστατικές αλλαγές για την αντιμετώπισή της. Η λιθίαση δημιουργείται όταν τα ούρα κορεσθούν από ουσίες, οι οποίες δημιουργούν κρυστάλλους που δεσμεύονται σε σκληρά ιζήματα, γνωστά ως πέτρες των νεφρών (Van Biesen et al, 2006). Η λιθίαση των νεφρών εμφανίζει αυξημένο επιπολασμό σε όλες τις ηλικίες, ενώ δημιουργεί σημαντική νοσηρότητα και επιβαρύνει το κόστος, αναφορικά με τις υπηρεσίες της υγείας σε κρατικό επίπεδο (Chertow et al, 2005).

Η βασική μεταβλητή στη γένεση της λιθίασης είναι ο υπερκορεσμός των ούρων, καθώς αν οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου και των οξαλικών στα ούρα υπερβούν τη θερμοδυναμική διαλυτότητα στο νερό, τότε κατακρημνίζονται κρύσταλλοι οξαλικού ασβεστίου, αν και τα ούρα περιέχουν ανασταλτές και άλλα μόρια, τα οποία επιτρέπουν υψηλότερες διαλυτές συγκεντρώσεις του. Όταν όμως οι συγκεντρώσεις του οξαλικού ασβεστίου αυξάνονται, αυτό δε δύναται πλέον να είναι διαλυτό, με αποτέλεσμα τη δημιουργία λίθων.

Ανάλογα με τη χημική τους σύσταση, της οποίας η γνώση και εκτίμηση είναι πολύ σημαντική για την αντιμετώπιση και θεραπεία της λιθίασης, οι λίθοι χωρίζονται στις εξής κατηγορίες (Molitoris et al, 2007):

- ✓ λίθοι οξαλικού ασβεστίου
- ✓ λίθοι φωσφορικού ασβεστίου
- ✓ μικτοί λίθοι
- ✓ φλεγμονώδεις λίθοι εναμμώνιου φωσφορικού μαγνησίου
- ✓ λίθοι ουρικού οξέος
- ✓ λίθοι κυστίνης

Όπως προαναφέρθηκε, για τη δημιουργία λίθων ο υπερκορεσμός αποτελεί βασική προϋπόθεση, αλλά όχι και αυτοτελή μεταβλητή της αιτιοπαθογένειας της νόσου, καθώς υπερκορεσμένα ούρα βρίσκονται και σε φυσιολογικά άτομα ενώ ένα ποσοστό λιθιασικών δεν εμφανίζει κάποια ανωμαλία, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε καθίζηση αλάτων (Uchino et al, 2006). Για τη γένεση των λίθων, πρέπει να ισχύουν και κάποιες άλλες προϋποθέσεις, εκ των οποίων οι σημαντικότερες είναι η υψηλή συγκέντρωση αλάτων και άλλων ουσιών στα ούρα που προέρχονται από αυξημένη αποβολή αλάτων ή από στέρηση υγρών, η στάση των ούρων σε κάποιο σημείο του αποχετευτικού συστήματος που οδηγεί σε καθίζηση αλάτων και δημιουργία λίθων, καθώς επίσης και η μόλυνση των ούρων με αποτέλεσμα τη διάσπαση της ουρίας και τη δημιουργία φλεγμονωδών λίθων (Wein et al, 2006). Ωστόσο σημαντική στη γένεση των λίθων είναι και η μεταβλητή της γονιδιακής λιθογενετικής προδιάθεσης ενός ατόμου, καθώς έχει βρεθεί πως υπάρχουν γονιδιακοί παράγοντες, οι οποίοι είναι δυνατό να προκαλούν ευνοϊκές συνθήκες για τη δημιουργία λίθων σε συγκεκριμένα άτομα και σχετίζονται με τους αναστολείς της κρυσταλλώσεων των ούρων (Wein et al, 2006). Τέλος, επιπλέον παράγοντες του επαυξημένου κινδύνου εμφάνισης

λιθίασης συνιστούν μία ποικιλία άλλων μεταβλητών, οι οποίες σχετίζονται με δημογραφικά δεδομένα, περιβαλλοντικά στοιχεία και ζητήματα διατροφής.

## 1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η λιθίαση περιγράφηκε ιστορικά για πρώτη φορά στην Ινδία και στο βιβλίο ιατρικής που ονομάστηκε “Ayurveda”, όπου ο άγνωστος μέχρι σήμερα συγγραφέας αναφέρει πως τα συμπτώματα του κολικού του νεφρού οφείλονται σε λίθους που σχηματίζονται στο νεφρό του ανθρώπου και για το λόγο αυτό αυτοί πρέπει να αποβάλλονται από το ανθρώπινο σώμα με λιθοτομή. Στη συνέχεια, η πάθηση της λιθίασης καταγράφηκε από διάφορους Έλληνες και Ρωμαίους γιατρούς, όπως ο Ιπποκράτης (460 π.Χ. – 377 π.Χ.), ο Ασκληπιός και ο Κέλσος (2<sup>ος</sup> αι. μ.Χ.), ενώ συγκεκριμένα ο Ιπποκράτης αναφέρει πως η λιθοτομή πρέπει να χειρουργείται από ειδικούς, καθώς είναι μία πράξη χειρουργικής με μικρές πιθανότητες επιτυχίας.

Στην αρχαία Ελλάδα, η λιθοτομή αναφέρεται για πρώτη φορά από τον Αμμώνιο (3<sup>ος</sup> αι. π.Χ.), ο οποίος περιγράφει την τεχνική του σπασίματος του λίθου, ώστε αυτός να απομακρύνεται από το ανθρώπινο σώμα, ενώ ο Κέλσος αναφέρει μία μέθοδο λιθοτομής με πολλές επιπλοκές, όπως η μετεγχειρητική αιμορραγία και η ακράτεια ούρων. Η μέθοδος αυτή παρέμεινε η ίδια για πολλά χρόνια αργότερα, καθώς δεν καταγράφηκαν σημαντικές εξελίξεις στην απομάκρυνση των λίθων, και αργότερα μετονομάστηκε σε μέθοδο των «ελαχίστων εργαλείων», λόγω του περιορισμένου αριθμού εργαλείων που απαιτούνταν.

Η μέθοδος αυτή αντικαταστάθηκε πολλά χρόνια αργότερα από την υπερηβική λιθοτομή, η οποία τελέστηκε για πρώτη φορά από το 1556 από τον Pierre Franco και αργότερα από τον John Douglas, ο οποίος την περιέγραψε στο βιβλίο του “Lithomia Douglassiana” το 1722. Το 19<sup>ο</sup> αιώνα η πρώτη εγχείριση για την απομάκρυνση των

λίθων της κύστης έλαβε χώρα στη Γαλλία από τον Jean Civiale (1792–1867) με εργαλείο το οποίο σχεδίασε ο ίδιος, ενώ στο Ηνωμένο Βασίλειο η πρώτη λιθοθρυψία έγινε το 1829. Σημαντικό είναι το γεγονός πως η μέθοδος της λιθοθρυψία της κύστης εφαρμόστηκε και στον Ναπολέον Βοναπάρτη, όπως και στο βασιλιά του Βελγίου Λεοπόλδο I, από τον Sir Henry Thompson (1820-1904), και από εκεί και πέρα έγινε ευρέως εφαρμοζόμενη και αποδεκτή από την ιατρική κοινότητα.

Ωστόσο, αν και η χειρουργική αντιμετώπιση της λιθίασης ήταν αρκετά συχνή, η αντίστοιχη αντιμετώπιση της λιθίασης του νεφρού αποτέλεσε σπάνια χειρουργική επέμβαση μέχρι τον 16<sup>ο</sup> αιώνα, λόγω κυρίως της πολυπλοκότητάς της και των ενδεχόμενων σοβαρών επιπλοκών. Σημαντικό βήμα για την ανάπτυξη των μεθόδων αντιμετώπισης των λίθων του νεφρού ήταν η ανακάλυψη των ιδιοτήτων του αιθέρα και η μελέτη της αντισηψίας από το Lister (1886-1963). Σύμφωνα με την πρόοδο της ιατρικής επιστήμης, η πρώτη νεφρεκτομή λίθου έγινε το 1864 από τον Gustave Simon of Heidelberg με αναισθησία, ενώ η πρώτη νεφρολιθοτομή πραγματοποιήθηκε από το Sir Henry Morris (1918-2006).

Το 1878, ο HJ Bigelow (1818-1990) εξέλιξε μία μέθοδο με σωλήνες μεγάλης διαμέτρου για την αφαίρεση τμημάτων του λίθου και ένα σύστημα ισχυρής λιθοθρυψίας με αναισθησία, μειώνοντας σε πολύ σημαντικό βαθμό τα ποσοστά θνησιμότητας της εγχείρισης της λιθοθρυψίας. Μετά την εισαγωγή του κυστεοσκοπίου του Nitze και αναφορικά με τη λιθίαση της κύστης, καθώς και με την ανάπτυξη και εξέλιξη των οπτικών συστημάτων, η χειρουργική του κατώτερου ουροποιητικού μετατράπηκε σε ενδοσκοπική, με πρώτη εφαρμογή το 1929 από τον Hugh Young (1870-1945), ανοίγοντας το δρόμο για τη μετέπειτα εξέλιξη της λιθοθρυψίας. Από τότε, έχουν αναπτυχθεί πολλές και βελτιωμένες μέθοδοι, ενώ τα τελευταία χρόνια η θραύση των λίθων στον ουρητήρα και το νεφρό γίνεται ανιόντως

ή διαδερμικά. Σταθμό στην εξέλιξη της λιθοθρυψίας αποτέλεσε η πρώτη εξωσωματική λιθοθρυψία με κρουστικά κύματα, η οποία αποτελεί και τον ερευνητικό άξονα της παρούσας διδακτορικής διατριβής και κατέστησε την ουρολογία ως μία λιγότερο επεμβατική ειδικότητα στην αντιμετώπιση της λιθίασης του ουροποιητικού, όπως θα αναλυθεί και σε επόμενο κεφάλαιο.

## **1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ**

### **1.3.1 Εισαγωγικά**

Η νεφρολιθίαση αποτελεί μία νόσο με αυξανόμενα ποσοστά επιπολασμού τα τελευταία χρόνια, ενώ πληθυσμιακές μελέτες αναφέρουν πως στο δυτικό κόσμο ο επιπολασμός ανέρχεται σε ένα ποσοστό της τάξης του 4,0% έως 7,0% (Robenson, 1990), γεγονός που προέρχεται, κυρίως, από την τάση εντοπισμού λίθων περισσότερο στο νεφρό παρά στην ουροδόχο κύστη. Σημαντικό εύρημα της ερευνητικής βιβλιογραφίας των τελευταίων ετών είναι πως η νεφρολιθίαση παρατηρείται σε μεγαλύτερα ποσοστά στις ανεπτυγμένες χώρες, καθώς αυτή συσχετίζεται με την καθιστική ζωή και τον γενικότερο σύγχρονο δυτικό τρόπο διαβίωσης, σε αντίθεση με τη λιθίαση του κατώτερου ουροποιητικού, η οποία συνδέεται με κακές συνθήκες διαβίωσης, όπως είναι η πλημμελής διατροφή και οι ελλειμματικές πρακτικές πρόληψης και υγιεινής, η οποία παρατηρείται σε υποανάπτυκτες κυρίως χώρες. Δεν είναι τυχαίο το γεγονός πως ο επιπολασμός της λιθίασης της κύστεως στη Σαουδική Αραβία φτάνει σε ποσοστά μέχρι και 20,0% (Βιρβιδάκης, 1996), γεγονός που επιβεβαιώνει και την προαναφερθείσα διαφοροποίηση.

Αναφορικά με το είδος της λιθίασης και τη συσχέτισή του με τα ποσοστά του επιπολασμού της ανά τον κόσμο, αναφέρεται πως στο δυτικό κόσμο η λιθίαση από

ασβέστιο καταλαμβάνει ένα συντριπτικό ποσοστό της τάξης του 80,0% από τα ολικά ποσοστά λιθίασης του ουροποιητικού, εκ του οποίου το 60,0% αφορά αμιγείς λίθους οξαλικού ασβεστίου, το 9,0% αμιγείς λίθους φωσφορικού ασβεστίου και το υπόλοιπο μικτούς λίθους (Robenson, 1990). Επίσης, πρέπει να σημειωθεί πως η συχνότητα εμφάνισης της νόσου αυξάνεται σημαντικά με την πάροδο της ηλικίας, ενώ ευθύνεται για ένα ποσοστό 7,0% έως 10,0% των εισαγωγών στα νοσοκομεία, γεγονός που καθιστά επιτακτική την ανάγκη για την πρόωρη και έγκαιρη πρόληψη και αντιμετώπισή της, λόγω και του σοβαρού οικονομικού άχθους που συνεπάγεται (Soucie et al, 1994). Για την επίτευξη του στόχου αυτού είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη οι παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι αναφέρονται σε δημογραφικές, γενετικές, περιβαλλοντικές και άλλες μεταβλητές, καθώς και σε διάφορες συνιστώσες του σύγχρονου τρόπου ζωής.

### **1.3.2 Δημογραφικοί παράγοντες**

Ο επιπολασμός της λιθίασης εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από διάφορους δημογραφικούς παράγοντες, εκ των οποίων οι σημαντικότεροι είναι η ηλικία, το φύλο και η φυλή. Αναφορικά με την ηλικία εμφάνισης της νόσου, η συχνότερη ηλικία έναρξης (age of onset) είναι τα 35 χρόνια στους άνδρες και τα 30 ή 55 χρόνια στις γυναίκες (Buchholtz et al, 2006), ενώ η νόσος είναι συχνότερη στους άνδρες από ότι στις γυναίκες και συγκεκριμένα σε αναλογία 3 προς 1. Οι Francis et al (2006), σε μία μελέτη της επιδημιολογίας της λιθίασης στις ΗΠΑ, αναφέρουν πως η νόσος είναι συχνότερη σε περιοχές όπου επικρατούν χαμηλές θερμοκρασίες, καθώς και σε λευκούς, ενώ είναι σχετικά σπανιότερη σε ιθαγενείς Αμερικάνους, όπως και σε μαύρους, αν και η τελευταία διαπίστωση ενδέχεται να ναρκοθετείται από τις αντίστοιχες διατροφικές συνήθειες της συγκεκριμένης φυλής.



Αναφορικά με την ηλικία, τα μεγαλύτερα ποσοστά της λιθίασης αφορούν την ηλικιακή κατηγορία των 20 έως 40 ετών, ενώ στις γυναίκες, αν και αυτές παρουσιάζουν γενικά πολύ χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης της νόσου, αυτή οφείλεται κυρίως στις χρόνιες ουρολοιμώξεις, την κυστινουργία και τον υπερπαραθυρεοειδισμό (Βαζαίος, 1996). Αντιθέτως, στους άνδρες η νόσος συνήθως αποδίδεται στα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης του ορού, καθώς η μεγάλη συγκέντρωσή της προκαλεί πέραν του φυσιολογικού παραγωγή ενδογενών οξαλικών από το ήπαρ (Pemingier, 1992). Το γεγονός αυτό οδηγεί και στο συμπέρασμα πως τα χαμηλότερα ποσοστά νεφρολιθίασης στις γυναίκες οφείλονται εν μέρει και στα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, τα οποία προφυλάσσουν από την οξαλική λιθίαση, λόγω της χαμηλής παραγωγής ενδογενών οξαλικών. Τα χαμηλά αυτά ποσοστά ενίοτε αποδίδονται και στις αυξημένες συγκεντρώσεις κιτρικών στις γυναίκες, τα οποία αποτελούν ανασταλτές της λιθίασης, με αποτέλεσμα να προφυλάσσουν από την ασβεστούχο λιθίαση.

### **1.3.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες**

Εκτός των δημογραφικών παραγόντων, όπως αυτοί αναλύθηκαν παραπάνω, υπάρχει πληθώρα περιβαλλοντικών παραγόντων που σχετίζονται με τη λιθίαση, εκ των οποίων οι σημαντικότεροι είναι το κλίμα, η εποχικότητα, η γεωγραφική θέση, η επαγγελματική κατάσταση, το επίπεδο διαβίωσης και οι διατροφικές συνήθειες. Οι παράγοντες αυτοί που εμπλέκονται στη διαδικασία του σχηματισμού των λίθων συνήθως αλληλεπικαλύπτονται και για το λόγο αυτό δεν είναι πάντα εύκολο να οριστεί η επακριβής γεννουσιαργή αιτία της λιθίασης.

Ωστόσο, οι Sheir et al (2005) αναφέρουν πως στα θερμά κλίματα, η μειωμένη παραγωγή ούρων ενδέχεται να σχετίζεται με την παραγωγή λίθων, καθώς συνδέεται

με αυξημένη αποβολή ασβεστίου, η οποία με τη σειρά της οφείλεται σε αυξημένα επίπεδα βιταμίνης D, τα οποία προέρχονται από τα υψηλά επίπεδα υπεριώδους ακτινοβολίας. Ένας ακόμη περιβαλλοντικός παράγοντας που σχετίζεται με την παραγωγή λίθων είναι και το επάγγελμα, καθώς επαγγέλματα τα οποία είναι περισσότερο καθιστικά ευνοούν τη δημιουργία λίθων, ενώ επαγγέλματα τα οποία συντελούνται σε χώρους με υψηλές θερμοκρασίες οδηγούν σε μεγαλύτερες απώλειες ιδρώτα, ο οποίος επηρεάζει την ποσότητα παραγόμενων ούρων (Pemingier, 1992). Επιπροσθέτως, επαγγέλματα που ευνοούν τα αυξημένα επίπεδα άγχους μπορούν να συμβάλλουν, επίσης, στην αυξημένη συγκέντρωση λιθογόνων συστατικών, όπως είναι το ασβέστιο και το ουρικό οξύ, γεγονός που λειτουργεί προσθετικά στα αυξημένα ποσοστά επιπολασμού της νεφρολιθίασης στο δυτικό κόσμο (Menon et al, 1992).

Ωστόσο, η σημαντικότερη περιβαλλοντική συνιστώσα που εμπλέκεται στην αιτιολογική βάση της δημιουργίας λίθων αφορά τις διατροφικές συνήθειες, ειδικά αναφορικά με την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, οξαλικών, πουρινών, λίπους, ζωικών πρωτεϊνών και άλλων σακχάρων. Επιπροσθέτως, δίαιτες χαμηλές σε ίνες και βιταμίνες, ειδικά τύπου Β6, λειτουργούν αρνητικά στη λειτουργία του ουροποιητικού συστήματος και συνδέονται με τη νόσο της λιθίασης (Goldfarb, 1990). Οι Jungers & Daudon (1990) αναφέρουν πως οι αυξημένες δαπάνες για διατροφικά προϊόντα, ειδικά αναφορικά με καταναλωτικά προϊόντα πλούσια σε ζωικές πρωτεΐνες, σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τη συχνότητα εμφάνισης λιθίασης στους αντίστοιχους πληθυσμούς, ενώ δεν είναι τυχαίο το γεγονός πως ο κίνδυνος νεφρολιθίασης είναι πολύ χαμηλότερος στους χορτοφάγους, αν και σε αυτήν τη διατροφική κατηγορία παρατηρείται μεγαλύτερο ποσοστό πρόσληψης οξαλικών.

Η συσχέτιση υψηλών ποσοστών εμφάνισης λιθίασης και μη ορθολογικών διατροφικών συνηθειών οφείλεται στο γεγονός πως μία δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες αυξάνει την απέκκριση κιτρικών, τα οποία δημιουργούν κατάλληλες και ευνοϊκές συνθήκες για τη δημιουργία λίθων οξαλικού ασβεστίου και ουρικού οξέος (Goldfarb, 1990). Έτσι λοιπόν, οι λιθισιακοί ασθενείς είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην ασβεστιουρική και οξαλουρική δράση των πρωτεϊνών, ενώ παράλληλα, διατροφή με υψηλά επίπεδα νατρίου συμβάλλει στην αύξηση της ασβεστιουρίας, καθώς το ιόν αυτό, μαζί με τις πρωτεΐνες, αποκτά θέση επαναρρόφησης στο σωληνάριο και συμβάλλει στην αυξημένη απέκκριση ασβεστίου, λόγω της έκπτυξης του εξωκυττάριου χώρου.

Συνολικά, οι κυριότερες διαστάσεις των διατροφικών συνηθειών που σχετίζονται με τη λιθίαση είναι η χαμηλή πρόσληψη υγρών, η αυξημένη πρόσληψη νατρίου (Na) και ζωικών πρωτεϊνών, η μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου και η αυξημένη πρόσληψη σουκρόζης και οξαλικών (Korpp et al, 1997). Συγκεκριμένα, η χαμηλή πρόσληψη υγρών οδηγεί σε μειωμένο όγκο ούρων με υψηλά επίπεδα συγκεντρώσεων ασβεστίου και οξαλικών ούρων, ενώ η αυξημένη πρόσληψη νατρίου έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της απέκκρισης κιτρικών και την αύξηση της απέκκρισης ασβεστίου (Rodgers et al, 1992). Παράλληλα, τα υψηλά επίπεδα πρόσληψης ζωικών πρωτεϊνών οδηγούν σε αύξηση της παραγωγής ουρικού οξέος από το μεταβολισμό των πουρινών και του όξινου φορτίου από το μεταβολισμό των θειούχων αμινοξέων, γεγονός που προκαλεί αύξηση των  $H^+$  στα ούρα, μείωση του pH των ούρων, καθίζηση του ουρικού, αύξηση της οστικής απορρόφησης και της παραγωγής καλσιτριόλης, υπερασβεστιουρία και αυξημένη μετατροπή των τρισθενών κιτρικών σε δισθενή, με αποτέλεσμα ενδοκυττάρια μείωση των επιπέδων κιτρικών και μειωμένη απέκκριση κιτρικών (Kok et al, 1990). Επίσης, η μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου οδηγεί σε αύξηση των

αδέσμευτων οξαλικών του εντερικού αυλού και άρα αυξημένη απορρόφηση οξαλικών, ενώ στα ίδια αποτελέσματα οδηγούν και η αυξημένη κατανάλωση τροφών πλούσια σε οξαλικά και σουκρόζη (Hamm, 1990).

Ωστόσο, ο Goldfarb (1990) αναφέρει πως ο σημαντικότερος διαιτητικός παράγοντας που σχετίζεται με τη δημιουργία λίθων είναι τα επίπεδα προσλαμβανόμενων υγρών και η παραγόμενη ποσότητα ούρων, καθώς μεγαλύτερη σημασία έτσι λαμβάνει η σχέση οξαλικών προς ασβέστιο, η οποία προσδιορίζει το ρυθμό απορρόφησης των οξαλικών. Με αυτόν τον τρόπο, καθίσταται προφανές πως υπεροξαλουρία είναι σημαντικότερος παράγοντας της υπερασβεστιουρίας, γεγονός που μετατοπίζει τη σημαντικότητα της αιτιοπαθογένειας της λιθίασης στο ρυθμό και την ποσότητα πρόσληψης υγρών από την αυξημένη διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου.

#### **1.3.4 Γενετικοί παράγοντες**

Η νεφρολιθίαση ενδέχεται να προέρχεται από γενετική προδιάθεση του ατόμου που νοσεί, ενώ σε πολλές περιπτώσεις οφείλεται και μεταβολική διαταραχή που κληρονομείται. Είναι χαρακτηριστικό πως άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό νεφρολιθίασης έχουν αυξημένες πιθανότητες δημιουργίας λίθων στο ουροποιητικό κατά 2,5 περίπου φορές (Parmar, 2004), ενώ η γενετική προδιάθεση που προαναφέρθηκε μπορεί να σχετίζεται και με γονιδιακές ανωμαλίες της εντερικής ή οστικής απορρόφησης, της λειτουργίας των υποδοχέων ασβεστίου και βιταμινών, και της λειτουργίας απορρόφησης οξαλικών και κιτρικών (Goodman et al, 1995).

Αναφορικά με τις μεταβολικές διαταραχές της νεφρολιθίασης, είναι σύνηθες να κληρονομούνται αυτές που συσχετίζονται με την κυστινουρία και τις υπεροξαλουρίες, μέσω αυτοσωματικών υπολειπόμενων γονιδίων ή αυτοσωματικών επικρατούντων γονιδίων (αναφορικά με τη νεφρική σωληναριακή οξέωση τύπου I)

(Reed et al, 1999). Γενικότερα, οι γονιδιακές ανωμαλίες που σχετίζονται με τη λιθίαση εντοπίζονται στις εξής διαταραχές (Goodman et al, 1995; Gambaro et al, 1995):

- ✓ Υπερασβεστιουρία
- ✓ Υπεροξαλουρία
- ✓ Υπερουριχαιμία
- ✓ Κυστινουρία

Ειδικότερα για την ιδιοπαθή λιθίαση ασβεστίου, η κληρονομικότητα φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, όπως και η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού, ενώ τα μεγαλύτερα ποσοστά γενετικής συμμετοχής αφορούν τα γονίδια που επηρεάζουν την απέκκριση και την απορρόφηση ασβεστίου, οξαλικών και κιτρικών. Ταυτόχρονα, άλλες παθήσεις που ενδέχεται να κληρονομούνται και σχετίζονται με την εμφάνιση λιθίασης είναι (Reed et al, 1999):

- ✓ Η κυστινουρία
- ✓ Η νεφρική σωληναριακή οξέωση
- ✓ Η ξανθινουρία
- ✓ Η δεϋδροξυαδενουρία

Όπως προαναφέρθηκε, η επίπτωση της λιθίασης του ουροποιητικού συστήματος έχει μετατοπιστεί τα τελευταία χρόνια στη νεφρολιθίαση, καθώς η επίπτωση της λιθίασης της ουροδόχου κύστης καθορίζεται σημαντικά από επιλεγμένες διατροφικές συνήθειες. Για το λόγο αυτό, η μελέτη και διερεύνηση γενετικών παραγόντων και άλλων διαταραχών που κληρονομούνται στα άτομα που νοσούν από νεφρολιθίαση αποκτούν μεγαλύτερη βαρύτητα.

## 1.4 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η παθογένεια της νεφρολιθίασης, η οποία αποτελεί το βασικότερο παράγοντα για την ορθή θεραπεία και αντιμετώπιση της νόσου, ερμηνεύεται από διάφορες θεωρίες, εκ των οποίων οι σημαντικότερες είναι η θεωρία του matrix, δηλαδή της μητρικής ουσίας που χαρακτηρίζεται ως παράγωγο διαφόρων βλεννοπρωτεϊνών των ούρων και του ορού, η θεωρία του υπερκορεσμού, και η θεωρία των ανασταλτών και των προαγωγών ουσιών.

Για να σχηματιστεί ένας λίθος πρέπει να έχουν υπερκορεστεί τα ούρα με δυσδιάλυτα άλατα, ώστε να σχηματιστεί ο αρχικός πυρήνας, ενώ το ποσοστό της διαλυτότητας των αλάτων εξαρτάται από το αντίστοιχο pH, την ιονική ισχύ και τη θερμοκρασία του διαλύματος (Riese & Sakhaee, 1992). Έτσι λοιπόν, όταν το άλας των ούρων αποκτά πυκνότητα μεγαλύτερη της διαλυτότητάς του πάνω από ένα συγκεκριμένο όριο, τότε μετατρέπεται σε γινόμενο σχηματισμού. Για να σχηματιστούν λίθοι, πρέπει να σχηματιστεί ομοιογενής ή ετερογενής πυρήνας, να αυξηθεί το μέγεθος των κρυστάλλων και, στη συνέχεια, αυτοί να συσσωρευθούν. Όταν σχηματίζονται οι κρύσταλλοι δημιουργούν μικρολίθους, αν φυσικά δεν αποβάλλονται, μέσω του ελεύθερου και καθηλωμένου σωματιδίου (Tiselius, 1996). Στην πρώτη περίπτωση επιτελείται μαζική καθίζηση κρυστάλλων που συσσωρεύονται και φράζουν το σωληνάριο, αυξανόμενοι σε μέγεθος από τα υπερκορεσμένα ούρα, ενώ στη δεύτερη περίπτωση ο λίθος δημιουργείται από την προσκόλληση των κρυστάλλων σε ένα σημείο του αθροιστικού σωληναρίου (Coe et al, 1992).

Η θεωρία της μητρικής ουσίας (matrix) επεξηγεί τη διαδικασία σχηματισμού των λίθων μέσω της δημιουργίας πυρήνα από διάφορες ουσίες που λειτουργούν ως μητρική ουσία, όπως είναι οι βλεννοπρωτεΐνες. Έτσι, ο πολλαπλός ρόλος της

μητρικής ουσίας ενδέχεται να συμβάλλει στην αύξηση του μεγέθους των κρυστάλλων, μέσω της συσσώρευσης, του σχηματισμού και της συγκράτησης του πυρήνα του λίθου (Pak et al, 2001). Εκτός αυτής της δράσης, η μητρική ουσία μπορεί να καθορίζει σε ένα βαθμό και τη συμπεριφορά των κρυστάλλων και της σύστασης των λίθων, ενώ είναι παρούσα σε όλη τη διαδικασία του σχηματισμού του λίθου, ασχέτως αν δεν είναι η βασική αιτία του.

Σύμφωνα με τη θεωρία του υπερκορεσμού των ούρων, ειδικά για ορισμένα είδη λιθίασης, οι λίθοι σχηματίζονται από την αποβολή της κυστίνης σε μεγαλύτερα επίπεδα του φυσιολογικού και από τη μεταβολή της διαλυτότητάς της. Επιπλέον, η αύξηση του χρόνου της κρυστάλλωσης αυξάνει παράλληλα και τον κίνδυνο ανάπτυξης λοίμωξης, η οποία εμπλέκεται στη διαδικασία της λιθίασης (Coe et al, 1992). Καθίσταται λοιπόν προφανές πως ο σχηματισμός λίθων που προέρχεται από την κρυστάλλωση, οφείλεται στη δυσδιάλυτη φύση της κυστίνης.

Ακόμη, σύμφωνα με τη θεωρία των ανασταλτών, αυτή αναφέρεται στα κιτρικά των ούρων, τα οποία αναστέλλουν τη διαδικασία της λιθίασης, καθώς σχηματίζουν ενώσεις με ασβέστιο και επιβραδύνουν τη συσσώρευση κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου, εμποδίζοντας την καθίζησή του. Η μείωση των κιτρικών των ούρων που οδηγεί σε λιθίαση προέρχεται από την οξέωση, με αποτέλεσμα η σύνθεση αυτών να μειώνεται. Επιπλέον, το πυροφωσφορικό αποτελεί τον κυριότερο ανασταλτή της κρυστάλλωσης του φωσφορικού ασβεστίου, καθώς εμποδίζει την αύξηση του μεγέθους των αντίστοιχων λίθων, ενώ στην περίπτωση της οξαλικής λιθίασης η ανασταλτική δράση αποδίδεται σε διάφορες μεγαλομοριακές ενώσεις (Hess et al, 1995).

Εκτός των ανασταλτών, οι οποίοι έχουν αποτελέσει αντικείμενο μελέτης τα τελευταία χρόνια, υπάρχουν στα ούρα κάποιες ουσίες, οι οποίες προάγουν την κρυστάλλωση του οξαλικού ασβεστίου, καθώς έχουν δράση αντίθετη των ανασταλτών. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι η βλεννοπρωτεΐνη Tamm-Horsfall, η οποία δρα ανταγωνιστικά των πολυανιονικών ανασταλτών αλλά ενδέχεται να δρα ανασταλτικά και στην κρυστάλλωση, όταν υφίσταται σε διαφορετικές συνθήκες πολυμερισμού (Reminger, 1992). Με αυτόν τον τρόπο, μειώνει τη δράση του ουρικού αναφορικά με τη συσσώρευση των κρυστάλλων του οξαλικού ασβεστίου και, κατά συνέπεια, και τις πιθανότητες δημιουργίας λίθων.

## **1.5 ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗ ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗ**

Εκτός των διαφόρων γενετικών, περιβαλλοντικών, δημογραφικών και άλλων παραγόντων που συντελούν στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης νεφρολιθίασης, υπάρχει ένα πλήθος χρόνιων παθολογικών καταστάσεων, οι οποίες δημιουργούν συνθήκες ευνοϊκές για την ανάπτυξη διάφορων τύπων νεφρολιθίασης. Από αυτές τις παθήσεις, εκείνες που προκαλούν την ανάπτυξη λίθων οξαλικού και ουρικού ασβεστίου είναι το σύνδρομο της δυσσαπορρόφησης, η μερική εκτομή ή παράκαμψη ειλεού, η ολική κολεκτομή, η αλλαγή της γαστρεντερικής χλωρίδας λόγω παρατεταμένης χρήσης αντιβιοτικών και η αφυδάτωση, που προέρχεται από διάρροια ή άλλες αιτίες. Ταυτόχρονα, η νόσος του Crohn, η οποία αποτελεί μία χρόνια φλεγμονώδη πάθηση του πεπτικού σωλήνα, λειτουργεί προσθετικά στη διαδικασία δημιουργίας λίθων, ειδικά όταν εντοπίζεται στον ειλεό (Chesney, 1998).

Επίσης, η καθίζηση κρυστάλλων στις περιοχές στάσης που προκαλούνται από ανωμαλίες στα τελικά αθροιστικά σωληνάκια λόγω σπογγώδους νεφρού ευνοεί τη δημιουργία λίθων οξαλικού και ουρικού οξέος, ενώ η κυστική ίνωση ενδέχεται να



οδηγεί σε μειωμένη αποδόμηση των οξαλικών και άρα σε λιθίαση οξαλικού ασβεστίου. Επιπλέον, λίθοι οξαλικού ασβεστίου δημιουργούνται και από μεγάλες δόσεις βιταμίνης C, λόγω αυξημένων επιπέδων οξαλικών που αποβάλλονται στα ούρα από το μεταβολισμό της (Sidhu et al, 1998), ενώ η ουρική αρθρίτιδα και η παχυσαρκία συνδέονται με τη δημιουργία ιδίου τύπου λίθων (Urivetzki et al, 1992), όπως και κακοήθειες που προκαλούν ουρικό οξύ ή υπερουριχαιμικά σύνδρομα.

Τέλος, ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, η σαρκοείδωση και η νεφροσωληναριακή οξέωση, έχουν βρεθεί πως σχετίζονται με τη δημιουργία λίθων φωσφορικού ασβεστίου (Curhan et al, 1998), η χρόνια ευαισθησία σε ουρολοιμώξεις ενδέχεται να προκαλεί την εμφάνιση λίθων στρουβίτη, ενώ ένα άλλο ερευνητικό αποτέλεσμα έχει οδηγήσει στη συσχέτιση υπέρτασης και νεφρολιθίασης (Kramer et al, 2003).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗ ΚΑΙ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΛΙΘΟΤΡΙΨΙΑ

#### 2.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η νεφρολιθίαση, η οποία αφορά την ανεύρεση λίθων στη νεφρική πύελο και τους κάλυκες, που βρίσκονται στην ανώτερη αποχετευτική μοίρα του ουροποιητικού συστήματος, αποτελεί μία νόσο που πρέπει να αντιμετωπίζεται εγκαίρως, καθώς ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές επιπτώσεις στη νεφρική λειτουργία του πάσχοντος. Η θεραπεία της νεφρολιθίασης μπορεί να είναι συντηρητική, αναφορικά με την πρόληψη σχηματισμού λίθων ή ειδική, η οποία περιλαμβάνει τη χειρουργική αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, τη χειρουργική αντιμετώπιση της νεφρολιθίασης, την εξωσωματική λιθοτριψία, τη χορήγηση φαρμακοθεραπευτικής αγωγής και ειδικής διατροφής και την αντιμετώπιση διάφορων λοιμώξεων του ουροποιητικού.

Η αντιμετώπιση της νεφρολιθίασης είναι εξαιρετικής σημασίας, καθώς η ύπαρξη λίθων στη νεφρική πύελο και στους κάλυκες μπορεί να παρεμποδίσει την αποχέτευση ούρων και να προκαλέσει υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, μέσω της πρόκλησης αποφρακτικής ουροπάθειας. Λίθοι που παραμένουν επί μακρό χρονικό διάστημα μπορούν να προκαλέσουν υδρονέφρωση, η οποία συνοδεύεται από φλεγμονές, πυελονεφρίτιδα και πύονεφρο. Έτσι λοιπόν, στόχος της θεραπείας της λιθίασης είναι η διατήρηση της λειτουργίας του νεφρού, συνοδευόμενη από αντιμετώπιση τυχόν λοιμώξεων και του άλγους του ασθενούς. Ωστόσο, η μέθοδος που ακολουθείται για

τη θεραπεία του ασθενούς πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη γενικότερη κατάστασή του, το σημείο της απόφραξης, τη λειτουργική κατάσταση του νεφρού, το πόσο επείγουσα είναι η κατάσταση του ασθενούς και το είδος της απόφραξης.

## **2.2 ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΛΙΘΟΤΡΙΨΙΑ**

Η εξωσωματική λιθοτριψία (Shock Wave Lithotripsy) αποτελεί μία θεραπεία της λιθίασης του ουροποιητικού συστήματος μέσω κρουστικών κυμάτων, τα οποία κατευθύνονται στο σώμα από μία εξωτερική πηγή και μέσω ενός μηχανισμού εντοπισμού του λίθου. Από τη στιγμή που εντοπίζεται ο λίθος θρυμματίζεται και στη συνέχεια ο οργανισμός αποβάλλει τα θραύσματά του μέσω της ούρησης. Η μέθοδος της εξωσωματικής λιθοτριψίας αποτέλεσε μία καινοτόμο μέθοδο αντιμετώπισης της νεφρολιθίασης, καθώς η εμφάνιση και μετέπειτα εξέλιξη του εξωσωματικού λιθοθρύπτη, συνδυαστικά με την τεχνολογική πρόοδο και την ανάπτυξη των ενδοουρολογικών επεμβάσεων, έχει οδηγήσει τα τελευταία χρόνια στη μείωση του ποσοστού των παραδοσιακών ανοιχτών χειρουργικών μεθόδων για την αντιμετώπιση της νόσου της νεφρολιθίασης (Wagener et al, 2008).

Η μέθοδος της εξωσωματικής λιθοτριψίας βασίζεται στη χρήση των κρουστικών κυμάτων, τα οποία ορίζονται ως διαταραχές ελαστικών μέσων που μεταδίδονται με ορισμένη ταχύτητα από ένα σημείο σε ένα άλλο. Με άλλα λόγια, το κρουστικό κύμα αποτελεί μία τοπική και χρονική μεταβολή ενός ελαστικού μέσου, το οποίο απομακρύνεται από την πηγή παραγωγής προς το σώμα με σταθερή ταχύτητα και εξαρτάται από τη γεωμετρία, την πυκνότητα και τις ελαστικές ιδιότητες του μέσου διάδοσης. Με αυτόν τον τρόπο, όταν η πηγή κινείται σε ένα μέσο με ταχύτητα μεγαλύτερη της ταχύτητας του ήχου στο ίδιο αυτό μέσο, τότε τα διάφορα σφαιρικά κύματα που παράγονται δημιουργούν ένα μεγαλύτερο κύμα, το οποίο ονομάζεται

κρουστικό και μεταφέρει ενέργεια, όταν αλληλεπιδρά με άλλα σώματα (Herget-Rosenthal et al, 2005).

Κατά τη μέθοδο της εξωσωματικής λιθοτριψίας σε έναν ασθενή που πάσχει από νεφρολιθίαση, ο ασθενής τοποθετείται σε ένα ειδικό τραπέζι, το οποίο αποτελεί μέρος του συστήματος της λιθοτριψίας, και στη συνέχεια το σημείο θεραπείας προσεγγίζεται από μία ελαστική μεμβράνη, μέσω της οποίας διαδίδονται τα κρουστικά κύματα και κατευθύνονται προς το σώμα. Αναλόγως του κατασκευαστή, υπάρχει και αντίστοιχο όριο ασφαλείας του αριθμού και της έντασης των κρούσεων, ώστε να επιτυγχάνεται το καλύτερο αποτέλεσμα και να αποφεύγονται τυχόν ανεπιθύμητες παρενέργειες της μεθόδου στον ασθενή.

### **2.3 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

Η έννοια της χρήσης των κυμάτων κρούσης για τον θρυμματισμό λίθων εμφανίστηκε για πρώτη φορά στη Ρωσία το 1950 περίπου, όταν και καταγράφηκε πως τα ωστικά κύματα είναι ακουστικά κύματα υψηλής ενέργειας και έντασης τα οποία μεταδίδονται μέσω υγρών ή στερεών σωμάτων. Σε αντίθεση με την ημιτονοειδή μορφή ενός υπερηχητικού κύματος, τα ωστικά κύματα εμφανίζουν απότομη αύξηση (<10nsec) της μέγιστης ισχύος τους και απελευθερώνουν ενέργεια μόνο όταν συναντήσουν ένα διαχωριστικό όριο μεταξύ ουσιών ή επιφανειών με διαφορετική ακουστική αντίσταση (ειδική πυκνότητα) και διαδίδονται μέσω των ιστών του σώματος και προκαλούν θρυμματισμό όταν εστιασθούν σε στερεά σώματα (λίθους), ενώ δεν προκαλούν βλάβες στους βιολογικούς ιστούς με εξαίρεση τους πνεύμονες.

Η πρώτη παρατήρηση της επίδρασης των ωστικών κυμάτων στους βιολογικούς ιστούς χρονολογείται από τον 2<sup>ο</sup> παγκόσμιο πόλεμο, όταν παρατηρήθηκε ότι οι εκρήξεις βομβών νερού προκαλούσαν πνευμονικές θλάσεις μολονότι δεν υπήρχαν

εξωτερικά σημεία κάκωσης. Στη δεκαετία του 50 άρχισαν οι πρώτες συστηματικές έρευνες για την χρήση των κρουστικών κυμάτων στην ιατρική και περιγράφηκαν οι πρώτες γεννήτριες παραγωγής ηλεκτροϋδραυλικών και ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων. Το 1966 το ενδιαφέρον για την επίδραση των κρουστικών κυμάτων σε ανθρώπους δημιουργήθηκε κατά την διάρκεια πειραμάτων της Γερμανικής αεροδιαστημικής εταιρείας Dornier. Από το 1968 έως το 1971 οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ κρουστικών κυμάτων και βιολογικών ιστών μελετήθηκαν σε πειραματόζωα στην Γερμανία και το 1974 πραγματοποιήθηκε η πρώτη εξωσωματική λιθοθρυψία σε σκύλους.

Η πρώτη εξωσωματική λιθοθρυψία σε άνθρωπο πραγματοποιήθηκε το 1980 από τον Chaussy, καθώς μετά από μία μακρά περίοδο κλινικής και εργαστηριακής έρευνας, στην Ουρολογική Κλινική του Πανεπιστημίου του Μονάχου ανακοινώθηκε η πρώτη εξωσωματική μέθοδος αντιμετώπισης της νεφρολιθίασης (Chaussy et al, 1980). Η αρχική αυτή μέθοδος είχε ως βάση τον κατακερματισμό των λίθων με την επικέντρωση σε αυτούς κυμάτων υψηλής ενέργειας, τα οποία κατέλυαν τους φυσικοχημικούς δεσμούς συνοχής μεταξύ των δομικών κρυστάλλων των λίθων, με αποτέλεσμα αυτοί να αποσυντίθενται. Τα πρώτα αυτά κρουστικά κύματα είχαν ως πηγή παραγωγής ειδικές συσκευές εκτός του ανθρώπινου σώματος και στη συνέχεια μεταφέρονταν στο νεφρό και στο συγκεκριμένο σημείο του εντοπισμού του λίθου.

Μεταξύ του Φεβρουαρίου του 1980 και του Οκτωβρίου του 1983, ο Chaussy και οι συνεργάτες του αντιμετώπισαν 1.000 περιπτώσεις λιθισιακών ασθενών, με ποσοστά επιτυχίας γύρω στο 90,0% και χωρίς σημαντικές παρενέργειες (Assimos et al, 1989). Οι όποιες βελτιώσεις και τροποποιήσεις έλαβαν χώρα σε αυτό το χρονικό διάστημα, οδήγησαν στη δημιουργία του πρώτου εμπορικού λιθοθρύπτη Dornier HM-3 (Human Model-3), ο οποίος αποτελεί το κλασικό κριτήριο και μέτρο σύγκρισης για όλες τις νεώτερες συσκευές που ακολούθησαν.

Στα χρόνια που ακολούθησαν, μέχρι και σήμερα, πολλές συσκευές λιθοτριψίας εμφανίστηκαν στην αγορά, ενώ παράλληλα δημιουργήθηκαν και πολλές ειδικές μονάδες λιθοτριψίας σε δημόσιες ή ιδιωτικές κλινικές. Σημαντικό αποτέλεσμα αυτής της εξέλιξης ήταν η σταδιακή μείωση του κόστους εφαρμογής της μεθόδου, ώστε να καθίσταται προσιτή στους περισσότερους ασθενείς και να εφαρμόζεται ευρέως. Ταυτόχρονα, έχουν γίνει μεγάλες προσπάθειες για την τεχνολογική βελτίωση των μηχανημάτων λιθοτριψίας, ειδικά την τελευταία δεκαετία, ώστε να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας και να περιοριστεί η ανάγκη εφαρμογής της αναισθησίας. Ένας σύγχρονος λιθοθρύπτης αποτελείται από τέσσερα τμήματα, τα οποία αναλύονται παρακάτω, και είναι:

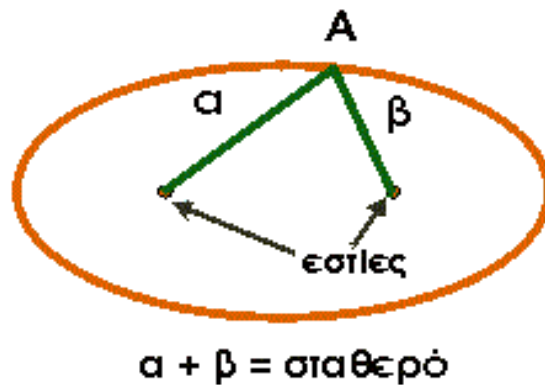
- ✓ Η πηγή ενέργειας
- ✓ Το σύστημα εστίασεως
- ✓ Η μονάδα απεικόνισης ή εντοπισμού
- ✓ Ο μηχανισμός σύνδεσης

## **2.4 ΤΜΗΜΑΤΑ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ ΛΙΘΟΤΡΙΨΙΑΣ**

### **2.4.1 Πηγή ενέργειας**

Οι πηγές ενέργειας βασίζονται στη γεωμετρική αρχή της έλλειψης, καθώς τα κύματα δημιουργούνται στο πρώτο σημείο εστίασεως ενός ελλειψοειδούς ( $\alpha$ ) και κατευθύνονται στο δεύτερο σημείο εστίασεως ( $\beta$ ) που βρίσκεται εντός του ασθενούς, όπως φαίνεται και στο παρακάτω Σχήμα 1. Η ζώνη εστίασεως είναι η περιοχή στο σημείο ( $\beta$ ) όπου τα κύματα κρούσης συγκεντρώνονται.

**Εικόνα 1 Γεωμετρική αρχή της έλλειψης**



Οι μέθοδοι της παραγωγής ενέργειας, δηλαδή της παραγωγής κυμάτων κρούσης, είναι οι εξής:

- ✓ Ηλεκτροϋδραυλική ενέργεια
- ✓ Πιεζοηλεκτρική ενέργεια
- ✓ Ηλεκτρομαγνητική ενέργεια

Η παραγωγή ηλεκτροϋδραυλικής ενέργειας είναι η συνηθέστερη μέθοδος, μέσω της οποίας μία ηλεκτρική εκκένωση ρεύματος υψηλής τάσης συμβαίνει διαμέσου ενός ηλεκτροδίου κενού σπινθήρα, το οποίο τοποθετείται σε ένα δοχείο με νερό. Η εκκένωση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την αεροποίηση και κατά συνέπεια το σχηματισμό φυσαλίδων, οι οποίες φουσκώνουν και συμπύσσονται, δημιουργώντας ένα κύμα πίεσης υψηλής ενέργειας (Sheir et al, 2005).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι ηλεκτροϋδραυλικοί λιθοθύπτρες χρησιμοποιούν κρουστικά κύματα που παράγονται από ένα υδάτινο περιβάλλον, καθώς ο ηλεκτρικός σπινθήρας προκαλεί την εξάτμιση του νερού στο πρώτο εστιακό σημείο, αναπτύσσοντας ξαφνική επέκταση που προκαλεί κρουστικά κύματα στο περιβάλλον μέσο. Καθώς το ηλεκτρόδιο βρίσκεται μέσα σε ένα ημιελλειψοειδές κάτοπτρο, τα

κρουστικά κύματα αντανακλώνται σε δεύτερο εστιακό σημείο και συγκεντρώνονται εκεί, επιτρέποντας την προβολή της πλειονότητας των αρχικών κυμάτων από την κορυφή του ηλεκτροδίου στο σημείο όπου εντοπίζεται ο λίθος. Επειδή, λοιπόν, τα κρουστικά κύματα δε συγκλίνουν κεντρικά του σημείου αυτού, η επίδρασή τους στους παρεμβαλλόμενους ιστούς είναι ελάχιστης ισχύος. Σύγχρονες συσκευές τέτοιου τύπου είναι οι Dornier MFL 5000 και MPL 9000, οι οποίες προσφέρουν μεγαλύτερη διάρκεια ζωής του ηλεκτροδίου και βελτιωμένη ακρίβεια του εντοπισμού της ηλεκτρικής εκκένωσης, μέσω της αξονικής τοποθέτησης του ηλεκτροδίου σε έλλειψη.

Η μέθοδος παραγωγής πιεζοηλεκτρικής ενέργειας βασίζεται στην τοποθέτηση κεραμικών κρυστάλλων σε ένα δοχείο με νερό, οι οποίοι στη συνέχεια διεγείρονται με υψηλής ενέργειας ηλεκτρική ώση, προκαλώντας δόνηση ή ταχύτατη διαστολή των κρυστάλλων που οδηγούν στη δημιουργία κυμάτων κρούσης μεταδιδόμενα μέσω του υδάτινου περιβάλλοντος. Τα κύματα αυτά αντανακλώνται από το κάτοπτρο και συγκλίνουν στο περιφερειακό εστιακό σημείο, χωρίς τη χρήση επιπρόσθετων εστιακών μηχανισμών (Wein et al, 2006). Οι παραγωγικές μονάδες πιεζοηλεκτρικής ενέργειας έχουν βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια, κυρίως αναφορικά με τη διάρκεια των πιεζοκεραμικών στοιχείων, όπως είναι το τιτανικό βάριο, με αποτέλεσμα την εφαρμογή υψηλότερης έντασης και αυξημένης ενεργειακής πυκνότητας στην εστιακή ζώνη, καθώς σε ένα τέτοιο σύστημα χάνεται ένα σημαντικό ποσό ενέργειας λόγω των εφαρμογών της ακτινοσκοπικής μονάδας.

Οι μέθοδοι παραγωγής ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας βασίζονται στην εφαρμογή ηλεκτρομαγνητικού σπειράματος, το οποίο τοποθετείται σε έναν κύλινδρο με νερό και παράγει μαγνητικό πεδίο μέσω ηλεκτρικού ρεύματος. Το μαγνητικό αυτό πεδίο οδηγεί στην απόθεση από το σπείραμα μιας γειτονικής μεταλλικής μεμβράνης, με



αποτέλεσμα την εξαιρετικά γρήγορη κίνησή της και άρα το σχηματισμό κύματος κρούσης. Έτσι λοιπόν, ένας ηλεκτρομαγνητικός λιθοθρύπτης περιέχει μία λεπτή μεταλλική μεμβράνη που απωθείται λόγω της δημιουργίας αντίθετων μαγνητικών πεδίων, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη κρουστικών κυμάτων, τα οποία διαφεύγουν από το σωλήνα και εστιάζονται στο σημείο του λίθου με ακουστικούς φακούς ή παραβολικό κάτοπτρο. Στην περίπτωση αυτή, τα κύματα προέρχονται από την ευρεία επιφάνεια της μεμβράνης και όχι μόνο από ένα σημείο, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της ηλεκτροϋδραυλικής ενέργειας, αλλά όταν εστιάζονται, συγκλίνουν στο πρώτο εστιακό σημείο του λιθοθρύπτη, ενώ ο τύπος της εστίασης της ενέργειας εξαρτάται από το σχήμα του ηλεκτρομαγνητικού στοιχείου.

#### **2.4.2 Σύστημα εστίασεως**

Τα μηχανήματα εξωσωματικής λιθοτριψίας που εφαρμόζουν την παραγωγή κυμάτων κρούσης για το θρυμματισμό των λίθων χρειάζονται ένα αντίστοιχο σύστημα εστίασεως, ώστε να συγκεντρώνεται και να κατευθύνεται η ενέργεια του κύματος στο σημείο εστίασης του λίθου, με σκοπό τον κατακερματισμό του και την τελική αποβολή του από τον οργανισμό. Κάθε σύστημα λιθοτριψίας εφαρμόζει διαφορετικά συστήματα εστίασης, καθώς τα ηλεκτροϋδραυλικά συστήματα χρησιμοποιούν την αρχή της έλλειψης, τα πιεζοηλεκτρικά την τοποθέτηση κρυστάλλων σε ένα ημισφαιρικό δίσκο και τα ηλεκτρομαγνητικά ένα κυλινδρικό κάτοπτρο ή έναν ακουστικό φακό.

### 2.4.3 Συστήματα εντοπισμού

Τα συστήματα εντοπισμού αποτελούν τις μεθόδους απεικόνισης που χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό του λίθου και την τοποθέτηση και επικέντρωση των κρουστικών κυμάτων σε αυτόν, ώστε να θρυμματιστεί. Τα συστήματα εντοπισμού είναι:

- ✓ Η ακτινοσκόπηση, και
- ✓ Η υπερηχοτομογραφία

Η ακτινοσκόπηση μπορεί να εφαρμοστεί κατά τη διάρκεια της λιθοτριψίας και έχει το πλεονέκτημα της αναγνώρισης ουρητηρικών και νεφρικών λίθων, αν και η χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας που εφαρμόζει έχει ως αποτέλεσμα αδυναμία καθαρής απεικόνισης ακτινοδιαπερατών ή ελάχιστα ακτινοσκκιερών λίθων. Ωστόσο, επειδή εφαρμόζεται κατά τη διάρκεια της λιθοτριψίας, παρέχει τη δυνατότητα αλλαγής των αντίστοιχων ρυθμίσεων και διορθώσεων, αν αυτό κρίνεται αναγκαίο κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Το αποτέλεσμα της ακτινοσκόπησης βελτιώνεται με τη χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου ή την τοποθέτηση ουρητηρικού καθετήρα και την έγχυση σκιαγραφικού μέσου απευθείας στη νεφρική πύελο, ώστε ο εντοπισμός να καθίσταται αποτελεσματικότερος.

Η υπερηχοτομογραφία εφαρμόζεται, επίσης, κατά τη διάρκεια της λιθοτριψίας, απεικονίζοντας ακτινοσκκιερούς και ακτινοδιαπερατούς λίθους, χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού μέσου και χωρίς ο ασθενής να εκτίθεται σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή εντοπισμού δεν ενδείκνυται για ουρητηρικούς λίθους. Τα περισσότερα μηχανήματα νέας γενιάς χρησιμοποιούν συνήθως συνδυασμούς των παραπάνω μεθόδων απεικόνισης, ώστε να αναπληρώνονται οι περιορισμοί κάθε τεχνικής από την άλλη.

#### **2.4.4 Μηχανισμοί σύνδεσης**

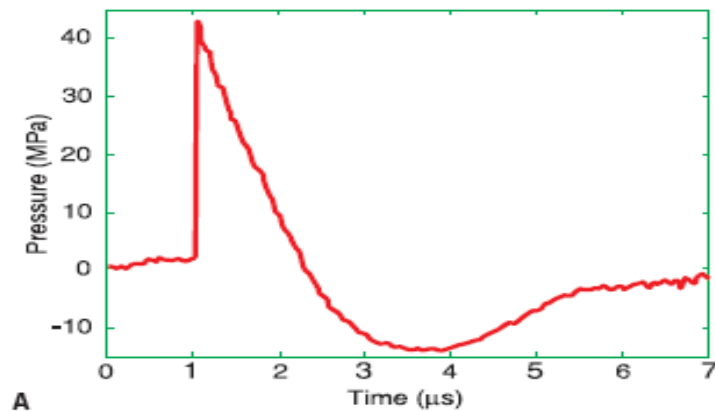
Οι μηχανισμοί σύνδεσης μεταφέρουν την ενέργεια των κρουστικών κυμάτων που παράγονται από την πηγή ενέργειας στην επιφάνεια του δέρματος του ασθενούς, ώστε να φτάσει στο λίθο διαμέσου των ιστών του σώματος. Το αποτέλεσμα αυτό παλαιότερα επιτυγχανόταν με την τοποθέτηση του ασθενούς σε μία κατασκευή με νερό, ενώ σήμερα χρησιμοποιούνται στρώματα με νερό με μία μεμβράνη σιλικόνης, ώστε να εξασφαλίζεται η επαφή με το δέρμα του ασθενούς χωρίς αέρα.

### **2.5 ΘΡΥΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΛΙΘΟΥ**

Ο θρυμματισμός του λίθου συμβαίνει όταν η ελαστική δύναμη του λίθου υπερνικηθεί από τη δύναμη του κύματος κρούσης και προκαλείται από την εφαρμογή άμεσης δύναμης, διάβρωσης και σπηλαιοποίησης. Τα μηχανήματα λιθοτριψίας παράγουν ένα ισχυρό ακουστικό πεδίο, με αποτέλεσμα την άσκηση δύο διαφορετικών μηχανικών καταπονήσεων στους λίθους και στους ιστούς. Τα δύο αυτά είδη είναι η άμεση καταπόνηση που συνδέεται με τα κύματα υψηλού πλάτους και οι δυνάμεις που συνδέονται με την ανάπτυξη και βίαιη κατάρρευση των σπηλαιοιδών φυσαλίδων.

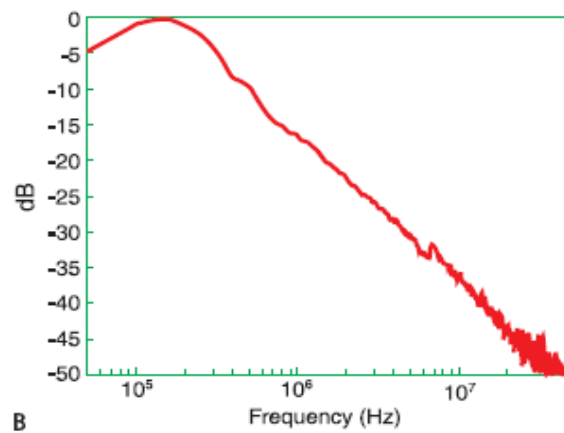
Στο παρακάτω Σχήμα 2 παρουσιάζεται η πορεία της πίεσης του κύματος, το οποίο αποτελεί ένα σύντομο παλμό και ξεκινάει με μία σχεδόν στιγμιαία μετάβαση σε μία κορυφή θετικής πίεσης. Αυτή η γρήγορη μετάβαση στην κυματομορφή, η οποία αναφέρεται ως σοκ, είναι ταχύτερη και διαρκεί μερικά νανοδευτερόλεπτα, ενώ ακολουθείται από μία περιοχή αρνητικής πίεσης, αφού έχει πρώτα φτάσει στο μηδέν.

**Εικόνα 2 Πίεση κρουστικού κύματος**



Στο Σχήμα 3 παρουσιάζεται το εύρος του φάσματος του παλμού, δηλαδή η διαφορά συχνότητας, όπου παρατηρείται πως η ενέργεια του κύματος εκτείνεται σε ένα πολύ ευρύ φάσμα συχνοτήτων, φτάνοντας να κατακερματίσει το λίθο.

**Εικόνα 3 Εύρος φάσματος παλμού**



## 2.6 ΠΕΡΙΟΡΙΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η εξωσωματική λιθοτριψία, λόγω των ελάχιστων επιπλοκών που επιφέρει στον ασθενή, αποτελεί την κυριότερη θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της νεφρολιθίασης, ενώ οι ελάχιστες περιπτώσεις όπου υπάρχουν λίθοι μεγάλου μεγέθους ή κοραλλιοειδούς τύπου αντιμετωπίζονται, συνήθως, πρώιμα μέσω

φαρμακοθεραπευτικής αγωγής. Ωστόσο, υπάρχουν ένα σύνολο παραγόντων, οι οποίοι επηρεάζουν άμεσα το κλινικό αποτέλεσμα της συγκεκριμένης μεθόδου, εκ των οποίων σημαντικότεροι είναι η σύσταση και το μέγεθος του λίθου, καθώς και η θέση του και τα ειδικά χαρακτηριστικά του ασθενή.

Αναφορικά με το μέγεθος του λίθου, αυτό ορίζεται από τη μέγιστη διάμετρό του, όπως και από το λιθισιακό φορτίο, το οποίο ισούται με το αποτέλεσμα του μέγιστου μήκους του επί το μέγιστο πλάτος του (Stamatiou et al, 2006). Έτσι λοιπόν, λίθοι που έχουν μέγιστη διάμετρο μικρότερη των δύο εκατοστών θεωρούνται ιδανικοί για την αντιμετώπισή τους μέσω της εξωσωματικής λιθοτριψίας, καθώς ευνοούν τον αποτελεσματικό θρυμματισμό τους και την αυτόματη αποβολή τους από τον ανθρώπινο οργανισμό μέσω της ούρησης.

Ακόμη, εκτός του μεγέθους του, σημαντικό ρόλο για το αποτέλεσμα της μεθόδου διαδραματίζει και η σύσταση του λίθου, καθώς ο δείκτης ευθραυστότητας περιορίζει το βαθμό κατακερματισμού του. Με αυτόν τον τρόπο, λίθοι που έχουν σχετικά μαλακή σύσταση, όπως είναι οι λίθοι εναμμώνιου φωσφορικού μαγνησίου, ουρικού οξέος, τριφωσφορικού ασβεστίου και κυστίνης, συνήθως κατακερματίζονται πλήρως, σε αντίθεση με τους λίθους που παρουσιάζουν σκληρότερη σύσταση, όπως είναι οι λίθοι βρουσίτη ή μονοϋδρικού οξαλικού ασβεστίου (Wein et al, 2006), οι οποίοι παρουσιάζουν την τάση να κατακερματίζονται σε μεγάλα μέρη ανώμαλου μεγέθους, με αποτέλεσμα να μην αποβάλλονται ομαλά από τον οργανισμό. Φυσικά, ο δείκτης ευθραυστότητας δεν είναι πάντα εύκολο να υπολογιστεί εκ των προτέρων, λόγω των περιορισμών των μεθόδων για τον καθορισμό της χημικής τους σύστασης.

Επιπροσθέτως, η θέση του λίθου είναι ακόμα μία βασική προσδιοριστική μεταβλητή του αποτελέσματος της εξωσωματικής λιθοτριψίας, καθώς λίθοι στον κάτω πόλο του

νεφρού και με σχετικά μεγάλο μέγεθος είναι δύσκολο να κατακερματιστούν πλήρως και να αποβληθούν αυτόματα. Επιπλέον, ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού δεν ενδείκνυνται για την εφαρμογή της μεθόδου, λόγω των δυσκολιών που εμφανίζονται στον εντοπισμό του λίθου, ενώ νεφροί που έχουν πεταλοειδές σχήμα δημιουργούν προβλήματα στην αποβολή τους. Βέβαια, μία μεταβλητή που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τον κλινικό γιατρό είναι και οι διάφορες ανατομικές ανωμαλίες που μπορεί να έχει ένας ασθενής, καθώς περιπτώσεις όπου υπάρχει στένωση της πυελοουρητηρικής συμβολής, αποφραγμένος κάλυκας ή μεγάλος αριθμός νεφρικών κύστεων με αποτέλεσμα σημαντική απόφραξη, η δίοδος των συγκριμάτων από τον κατακερματισμό του νεφρού δεν είναι εύκολη.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η πλήρης και ορθή απεικόνιση της αποχετευτικής μοίρας του ουροποιητικού είναι ζωτικής σημασίας για το κλινικό αποτέλεσμα της εξωσωματικής λιθοτριψίας, ενώ σημαντικός παράγοντας για το ίδιο αποτέλεσμα είναι και ο δείκτης μάζας σώματος του ασθενή, καθώς ασθενείς με μεγάλο δείκτη και άρα υψηλά επίπεδα σωματικού λίπους ενδέχεται να εμφανίσουν φτωχό θεραπευτικό αποτέλεσμα, λόγω της μεγάλης απορρόφησης των κρουστικών κυμάτων ή της μη ικανοποιητικής εστίασης.

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα, υπάρχει ένα πλήθος περιοριστικών παραγόντων που ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά το κλινικό αποτέλεσμα της εξωσωματικής λιθοτριψίας, η οποία βάσει προηγούμενων κλινικών ευρημάτων, μπορεί να έχει αρνητικές συνέπειες στη μετέπειτα νεφρική λειτουργία του ασθενή. Εκτός του ότι η μέθοδος δεν είναι τελειώς ανώδυνη, μερικές φορές επιβάλλεται αναλγησία με αναισθησιολογική κάλυψη, υπάρχει περίπτωση η αποβολή των συγκριμάτων μέσω της φυσιολογικής ροής των ούρων να μην είναι πλήρης και να απαιτεί χειρουργική επέμβαση. Αλλά το σημαντικότερο αρνητικό κλινικό αποτέλεσμα, το οποίο ενδέχεται

να προκύψει από τη μέθοδο, είναι ο τραυματισμός του νεφρού, ο οποίος καθίσταται εμφανής από ενδονεφρικές ή υποκαψικές αιμορραγίες και μπορεί να οδηγήσει σε οξεία βλάβη του νεφρού, όπως θα αναλυθεί στο επόμενο κεφάλαιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

#### 3.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Ο όρος «οξεία νεφρική βλάβη» (Acute Kidney Injury – AKI) αφορά την ταχεία επιδείνωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης και αποτελεί έναν όρο που τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται για την περιγραφή της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, σε μία βάση ενός ευρέως κλινικού φάσματος (Van Biesen et al, 2006). Ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης προσδιορίζεται ή από απόλυτη αύξηση της τιμής της κρεατινίνης μεγαλύτερη των 0,3mg/dl ή από την ποσοστιαία αύξηση της τιμής της κρεατινίνης μεγαλύτερη του 50%, ή από μείωση του ρυθμού απέκκρισης ούρων σε επίπεδα μικρότερα των 0,5 ml/kg/h για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 6 ωρών.

Η έγκαιρη ανίχνευση της οξείας νεφρικής βλάβης μπορεί να οδηγήσει στη θεραπεία του ασθενούς που πάσχει από αυτήν, καθώς είναι αποτέλεσμα παράλληλων και σύνθετων διαταραχών στη μεταφορά του οξυγόνου και των θρεπτικών συστατικών για τις ενεργειακές ανάγκες του νεφρού (Colpaert & Hoste, 2008), ενώ η ισχαιμία αποτελεί το σημαντικότερο αίτιο που παρατηρείται σε καταστάσεις σήψης, μετά από χειρουργική αποκατάσταση καρδιαγγειακών νοσημάτων ή νεφροπάθεια από εφαρμογή εξωσωματικής λιθοτριψίας. Γενικότερα, τα αίτια της οξείας νεφρικής βλάβης διακρίνονται σε:

- ✓ προνεφρικά



- ✓ μετανεφρικά
- ✓ νεφρικά,

όπου τα προνεφρικά αίτια οφείλονται σε μειωμένη νεφρική παροχή αίματος λόγω ελάττωσης του δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος μειωμένης καρδιακής παροχής ή αγγειακής βλάβης, τα μετανεφρικά αίτια οφείλονται σε απόφραξη των αποχετευτικών τμημάτων του ουροποιητικού συστήματος και τα νεφρικά αίτια αποδίδονται σε σωληναριακή βλάβη, σπειραματονεφρίτιδα, σωληναριακή διάμεση νεφρίτιδα και ενδοσωληναριακή απόφραξη (Molitoris & Sutton, 2004).

Αναφορικά με την παθοφυσιολογία της οξείας νεφρικής βλάβης, αυτή περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση νεφρικών αιμοδυναμικών μεταβλητών, ενδοθηλιακών βλαβών και φλεγμονωδών μεσολαβητών, η οποία οδηγεί σε έναρξη και γενίκευση της σωληναριακής βλάβης, μέσω της μικροκυκλοφορίας και άλλων μηχανισμών (Hoste et al, 2010). Φυσικά, οι παράγοντες κινδύνου που οδηγούν στην εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης δεν αποδίδονται αποκλειστικά σε κλινικές καταστάσεις των ασθενών που πάσχουν από αυτήν, αλλά και σε μία πληθώρα γενετικών μεταβλητών, όπως είναι παραδειγματικά η ομοζυγωτία στο γονίδιο COMT (Catechol-O-Methyltransferase) (Hoste et al, 2010).

Η σύγχρονη ερευνητική βιβλιογραφία συγκλίνει στην κοινή διαπίστωση των δύο φάσεων της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, οι οποίες περιλαμβάνουν την αρχική φάση της εγκατάστασης και τη μετέπειτα φάση της γενίκευσης (Chertow et al, 2005), όπου το ενδοθήλιο, η μικροκυκλοφορία και οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές διαδραματίζουν ξεχωριστό ρόλο. Στην οξεία νεφρική βλάβη παρατηρείται αυξημένος βαθμός ενδονεφρικής αγγειοσύσπασης λόγω της δραστηριότητας των ενδονεφρικών νεύρων,

καθώς και άλλες διαταραχές, όπως είναι η μειωμένη αγγειοδιαστολή και η ευαισθησία σε αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες (νορεπινεφρίνη) (Bonventre, 2002).

Η αγγειακή απόφραξη και η μείωση της πυκνότητας της μικροκυκλοφορίας που παρατηρούνται προκαλούνται από την ενεργοποίηση του συστήματος της πήξης και την παρελκόμενη φλεγμονή, λόγω των προαναφερθεισών διαταραχών και της συσχέτισής τους με το ρόλο του ενδοθηλίου και την προσκόλληση λευκών αιμοσφαιρίων σε αυτό, ενώ παράλληλα, παρατηρείται και διάσπαση της συνοχής των κυττάρων, η οποία προκαλεί απώλεια της πολικότητας και, κατά συνέπεια, απόπτωση και ενδοσωληνιακή απόφραξη. Με αυτόν τον τρόπο, η απογυμνωμένη βασική μεμβράνη επιφέρει διαρροή του σπειραματικού διηθήματος και ταχεία επιδείνωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (Basile, 2007). Στη συνέχεια, τα επιθηλιακά κύτταρα του σωληναρίου πολλαπλασιάζονται και μετατρέπονται σε ώριμα κύτταρα μέσω διαφόρων αναπτυξιακών παραγόντων, όπως είναι ο αυξητικός παράγοντας των ηπατοκυττάρων (Hepatocyte Growth Factor – HGF), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (Epidermal Growth Factor – EGF) και η λιποκαλίνη της ζελατινάσης των ουδετερόφιλων (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin – NGAL) (Ishibe et al, 2009).

Η επιτυχής πρόληψη και θεραπεία της οξείας νεφρικής βλάβης αποτελεί βασικό στόχο της σύγχρονης κλινικής κοινότητας, της οποίας οι κατευθύνσεις πλέον ορίζονται προς την ανακάλυψη και μελέτη νέων βιολογικών δεικτών, καθώς παρά τις πολυετείς εργαστηριακές και κλινικές έρευνες, υπάρχει περιορισμένη γνώση για τις δομικές και συστημικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα στην πρόωρη κλινική νεφρική βλάβη, λόγω των εφαρμοζόμενων διαγνωστικών μεθόδων, οι οποίες γίνονται αναδρομικά και απουσία ενδείξεων της βιοψίας (Endre & Westhuyzen, 2007). Το γεγονός αυτό οφείλεται κατά βάση στην έλλειψη βιολογικών δεικτών για την ενεργή

διάγνωση, αν και καταβάλλονται τα τελευταία χρόνια σημαντικές προσπάθειες προς την κατεύθυνση της πρόωρης διάγνωσης της οξείας νεφρικής βλάβης.

### **3.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

Η μελέτη της επιδημιολογίας της οξείας νεφρικής βλάβης έχει παρεμποδιστεί, αναφορικά με τα στατιστικά της αποτελέσματα, από την έλλειψη ενός παγκοσμίως αποδεκτού ορισμού, αν και οι περισσότερες μελέτες συνηθίζουν να την αντιμετωπίζουν ως μία ταχεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας βασισόμενη στην κρεατινίνη ορρού, η οποία όμως θέτει αρκετούς περιορισμούς στην εξέταση του φάσματος των νεφρικών βλαβών. Αυτό συμβαίνει γιατί η κρεατινίνη ορρού δεν αποτελεί ένα βιολογικό δείκτη σε πραγματικό χρόνο κατά τη διάρκεια των εξαιρετικά ταχύτατων αλλαγών που επισυμβαίνουν στη νεφρική λειτουργία, ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζει ποικιλία στο ρυθμό παραγωγής της ανάμεσα στους ανθρώπινους οργανισμούς, καθώς και διαφορετικό όγκο κατανομής και σωληναριακής έκκρισης (Han et al, 2005). Ακόμη, η κρεατινίνη αυξάνεται σε αργότερο ρυθμό σε σχέση με το ποσό της διήθησης της μειωμένης λειτουργικότητας στην περίπτωση της οξείας νεφρικής βλάβης και έτσι υπάρχει περίπτωση οι αντίστοιχες μικρές αυξήσεις να αμελούνται ή να υποτιμούνται στην κλινική εξέταση (Shemesh et al, 1984).

Για την αποτελεσματική εξέταση των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών υπάρχει ανάγκη θέσπισης ενός κοινά αποδεκτού όρου της οξείας νεφρικής βλάβης, η οποία τα τελευταία χρόνια έχει αντιμετωπιστεί από μία διεπιστημονική ομάδα νεφρολόγων. Σύμφωνα με τη ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative), η οξεία νεφρική βλάβη ορίζεται από ένα σύνολο κατηγορικών μεταβλητών, οι οποίες περιλαμβάνουν τον κίνδυνο, τη βλάβη, την ανεπάρκεια, την απώλεια και το τελικό στάδιο και στοιχειοθετούν το ακρωνύμιο RIFLE, βάσει των προαναφερθέντων παραγόντων

(Risk, Injury, Failure, Loss, End stage – RIFLE) και βάσει των αλλαγών που επισυμβαίνουν στην κρεατινίνη ορρού και την παραγωγή των ούρων (Bellomo et al, 2004). Σύμφωνα με τον ορισμό αυτό, η οξεία νεφρική βλάβη διαχωρίζεται σε τρεις κατηγορίες βαρύτητας, ενώ γεφυρώνεται το εννοιολογικό κενό ανάμεσα στις μικρές αυξήσεις της κρεατινίνης και της εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας, μέσω της ανάγκης του ασθενούς για μεταμόσχευση νεφρού. Γενικότερα, ο προηγούμενος εννοιολογικός διαχωρισμός προσφέρει αιτιολογική βάση για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας ανάλογα με τη σοβαρότητα της κάθε περίπτωσης.

Αναφορικά με την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα λόγω οξείας νεφρικής βλάβης, έχει καταδειχθεί πως τα αντίστοιχα ποσοστά συνδέονται με γραμμική σχέση με τις διάφορες υποκατηγορίες κινδύνου, γεγονός που αποκαλύπτει πως είναι εξαιρετικά πιθανό ένας ασθενής να περάσει από μία κατηγορία στην άλλη μέσα σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα. Σε μία μετά-ανάλυση προηγούμενων μελετών αναφορικά με τη θνησιμότητα της οξείας νεφρικής βλάβης, οι Coca et al (2007) αναφέρουν πως μικρές αυξήσεις της κρεατινίνης ορρού μεταξύ των ποσοστών 10,0% και 24,0% επιφέρει αύξηση του κινδύνου θανάτου κατά 1,9 μονάδες, διαπίστωση που επιβάλλει την ενσωμάτωση της διάστασης αυτής στον ορισμό της οξείας νεφρικής βλάβης και αναδεικνύει την ανάγκη μίας αιτιολογικής βάσης του συνδρόμου που εξετάζεται.

Σύμφωνα με τις προηγούμενες διαπιστώσεις, η επιστημονική ομάδα AKIN (Acute Kidney Injury Network) τροποποίησε τα κριτήρια RIFLE και πρότεινε την αναφορά του όρου της οξείας νεφρικής βλάβης στο σύνολο των περιπτώσεων της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ανεξάρτητα της βαρύτητας (Mehta et al, 2007). Η τροποποίηση αυτή αντιπροσωπεύει τη διαπίστωση πως η οξεία νεφρική βλάβη αφορά ένα ευρύτερο φάσμα αιφνίδιας απώλειας της νεφρικής λειτουργίας, η οποία αντανακλά ένα πεδίο από μικρές αυξήσεις της κρεατινίνης ορρού μέχρι κλινικά

επείγουσες καταστάσεις, όπου απαιτείται υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Με αυτόν τον τρόπο, τα προηγούμενα στάδια της κατηγοριοποίησης κατά RIFLE διευρύνονται, περιλαμβάνοντας έτσι και ηπιότερες περιπτώσεις, με ιδιαίτερα μικρές μεταβολές της κρεατινίνης ορού σε σχέση με τις τιμές αναφοράς.

Παρά όμως τους διαφορετικούς ορισμούς που χρησιμοποιούνται παγκοσμίως για την οξεία νεφρική βλάβη, το γεγονός είναι πως ο επιπολασμός της έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, αν και το αντίστοιχο ποσοστό θνησιμότητας έχει παραμείνει σχετικά στάσιμο και υψηλό. Οι Uchino et al (2005) αναφέρουν πως το 60,0% των ασθενών που έχει παρουσιάσει οξεία νεφρική βλάβη έχει ανάγκη μεταμόσχευσης νεφρού, ενώ οι Lameire et al (2006) επισημαίνουν πως ασθενείς που πάσχουν από αυτό το σύνδρομο ευθύνονται για ένα ποσοστό της τάξης του 1,0-7,0% των επειγουσών εισαγωγών σε νοσοκομεία. Συγκεκριμένα, στις ΗΠΑ το ποσοστό αυτό αυξάνεται συνεχώς με ρυθμό περίπου 13,0% κάθε χρόνο (Xue et al, 2008). Ωστόσο, η οξεία νεφρική βλάβη φαίνεται πως είναι περισσότερο πιθανή να εμφανιστεί σε ήδη πάσχοντες από άλλη ασθένεια, σε ποσοστό περίπου 10,0% έως 30,0% υψηλότερο σε σχέση με υγιείς ομάδες ελέγχου (Brivet, 1996).

Ειδικότερα, με διάγνωση οξείας νεφρικής βλάβης πραγματοποιείται πάνω από το 1,0% των εισαγωγών σε νοσοκομείο, ενώ οι μέρες νοσηλείας αυξάνονται σε περιπτώσεις όπου προϋπάρχει χρόνια νεφρική νόσος (Liano & Pascual, 1996). Οι συχνότερες αιτίες αφορούν προνεφρικές περιπτώσεις (70,0%) και μετανεφρικές (17,0%), ενώ η συνολική θνησιμότητα ασθενών που εισάγονται σε νοσοκομείο με διάγνωση οξείας νεφρικής βλάβης είναι περίπου 15,0% (Liagos et al, 2005), αν και η επιπλοκή της νοσηλείας αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα θνησιμότητας, η οποία αυξάνεται στις μονάδες εντατικής θεραπείας όπου τα αίτια είναι πολυπαραγοντικά.

Επιπλέον, αναφορικά με την ηλικία των ασθενών που πάσχουν από οξεία νεφρική βλάβη, είναι σημαντικό να σημειωθεί πως όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο διευρύνεται και η επίπτωση του συνδρόμου, ενώ πολλές μελέτες συγκλίνουν στο συμπέρασμα πως τις τελευταίες δεκαετίες ο μέσος όρος ηλικίας των αντίστοιχων ασθενών αυξάνεται. Οι Liano & Pascual (1996) εξετάζοντας ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη αναφέρουν μία μέση ηλικία μεγαλύτερη των 70 ετών, εύρημα που επιβεβαιώνεται από τους Xue et al (2006), οι οποίοι πρόσθετα αναφέρουν πως στις ΗΠΑ τη δεκαετία 1992-2001 οι νοσηλευόμενοι με οξεία νεφρική βλάβη είχαν μέσο όρο ηλικίας 2 έτη περισσότερα από το μέσο όρο ηλικίας των υπόλοιπων νοσηλευομένων. Βέβαια, τα ευρήματα αυτά έχουν ισχυρή αιτιολογική βάση, καθώς η γήρανση επιφέρει ανατομικές και φυσιολογικές μεταβολές του νεφρού που οδηγούν σε μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, ενώ σημαντικός είναι και ο παράγοντας της συννοσηρότητας όσο αυξάνεται η ηλικία. Από την άλλη πλευρά, ο αυξανόμενος μέσος όρος ηλικίας που εμφανίζεται η νόσος οφείλεται, εν μέρει, στη γήρανση του πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες. Σε μία πολυκεντρική μελέτη, οι Uchino et al (2005) αναφέρουν μέσο όρο ηλικίας τα 67 έτη και ποσοστό επί των συνολικών εισαγωγών σε νοσοκομείο της τάξης του 5,7%.

Αναφορικά με την αιτιοπαθογένεια της οξείας νεφρικής βλάβης, οι Mehran & Nikolsky (2006) αναφέρουν πως οι ασθενείς που εισάγονται σε νοσοκομείο με την συγκεκριμένη πάθηση διαγιγνώσκονται συνήθως με οξεία σωληναριακή νέκρωση, ενώ τα σκιαγραφικά αποτελούν την τρίτη κατά σειρά σημαντικότερη αιτία εισαγωγής. Από την άλλη πλευρά, σχεδόν ασύνηθες είναι η αιτία της νεφρικής βλάβης να προέρχεται από χρήση ή κατάχρηση αντιβιοτικών (Lameire et al, 2006). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως η οξεία νεφρική βλάβη από προνεφρικά αίτια παρουσιάζει αυξανόμενα ποσοστά, λόγω της ανόδου της θερμοκρασίας παγκοσμίως

και ειδικά κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού, όπου και τα αντίστοιχα ποσοστά σημειώνουν τις μεγαλύτερες τιμές τους, ιδιαίτερα σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας (Knowlton et al, 2009). Επίσης, οι Mittal et al (2008) καταδεικνύουν πως η βασικότερη αιτία οξείας νεφρικής βλάβης από τα νεφρικά αίτια είναι η ραγδαίως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα, όπως και η αθηροεμβολική νόσος.

Τέλος, αναφορικά με τη συσχέτιση οξείας νεφρικής βλάβης και χρόνιας νεφρικής νόσου, οι Ali et al (2008) σημειώνουν πως από τους τρεις ασθενείς που πάσχουν από οξεία νεφρική βλάβη ο ένας πάσχει ήδη από χρόνια νεφρική νόσο, ενώ οι αντίστοιχες ομάδες ασθενών παρουσιάζουν και παρόμοια ποσοστά θνησιμότητας, όταν πρόκειται για ενδονοσοκομειακές περιπτώσεις. Σχετικά με το τελευταίο στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου, οι Ishani et al (2009) αναφέρουν πως ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη έχουν αρκετά μεγαλύτερο κίνδυνο (της τάξης του 6,7%) να νοσήσουν από χρόνια νεφρική νόσο, σε σχέση με ασθενείς που δεν είχαν παρουσιάσει κάποιου είδους νεφρική νόσο, καθώς και μεγαλύτερο κίνδυνο εμπλοκής σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

### **3.3 ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ**

Ένα μεγάλο μέρος της σύγχρονης ερευνητικής βιβλιογραφίας σχετικά με τους μηχανισμούς που επισυμβαίνουν στην οξεία νεφρική ανεπάρκεια επικεντρώνεται στη κυτταρική σωληναριακή βλάβη, η οποία οδηγεί σε σωληναριακή απόφραξη, ενδοθηλιακές αλληλεπιδράσεις λευκοκυττάρων και επίμονη αγγειοσυστολή υποκείμενη σε σπειραματονεφρίτιδα (Thurau & Boylan, 1976). Αποτέλεσμα αυτών των διαταραχών είναι η δημιουργία φλεγμονών και η κατά συνέπεια έκπτωση της σπειραματικής διήθησης που οδηγεί σε οξεία νεφρική βλάβη (Alejandro et al, 1995).

Ενώ ο ρόλος της νεφρικής ή της ενδονεφρικής αγγειοσυστολής έχει εξασθενήσει τα

τελευταία χρόνια στη μελέτη της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, πρόσφατες έρευνες έχουν καταδείξει πως συμβαίνουν ταυτόχρονες δομικές και λειτουργικές αλλαγές, οι οποίες περιλαμβάνουν ενδοθηλιακές δυσλειτουργίες με αλλοίωση της αυτορρύθμισης και ενδοθηλιακές βλάβες και αποφράξεις στα τριχοειδή αγγεία (Nakagawa et al, 2003).

Ευρήματα νέων ερευνών αποδεικνύουν πως η προοδευτική αγγειακή απόφραξη αποτελεί έναν σημαντικότατο μηχανισμό στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης, γεγονός που εν μέρει επεξηγεί και ένα ποσοστό περίπου 30,0% των επιζώντων της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, οι οποίοι αναπτύσσουν χρόνια νεφρική νόσο, καθώς και τα αυξανόμενα ποσοστά υπέρτασης σε άλλους (Tanaka et al, 2005). Έτσι λοιπόν, καθώς οι ακριβείς μηχανισμοί που αναπτύσσονται δεν έχουν εξακριβωθεί επακριβώς, είναι γεγονός πως η μειωμένη νεφρική αιμάτωση πιθανότατα αποδίδεται ταυτόχρονα και σε οξεία αλλά και σε χρόνια νεφρική βλάβη. Εργαστηριακές μελέτες σε θηλαστικά έχουν αναπτύξει διάφορες θεωρίες για τους μηχανισμούς που επιδρούν στη σωληναριακή απόφραξη ισχαιμικής και νεφροτοξικής αιτιολογίας, οι οποίες αποτελούν και τις βασικότερες αιτίες της οξείας νεφρικής βλάβης. Οι ίδιες μελέτες έχουν προτείνει διάφορες θεραπευτικές και παρεμβατικές μεθόδους, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν μαννιτόλη, στατίνες και ερυθροποιητίνη (Vesey et al, 2004; Johnson et al, 2006), αν και παρόλα αυτά καμία από αυτές δεν έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική.

Εκτός της χρήσης του φυσιολογικού ορού και της αμφιλεγόμενης χορήγησης της N-ακετυλοκυστεΐνης ή της διτανθρακικής έγχυσης για την πρόληψη της νεφροπάθειας, οι κλινικές μελέτες για τους θεραπευτικούς παράγοντες της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας έχουν καταλήξει σε αμφιλεγόμενα αποτελέσματα (Jo et al, 2007). Ωστόσο, τα αντικρουόμενα αυτά αποτελέσματα ίσως αντανάκλουν μη ορθολογικούς



σχεδιασμούς των μελετών, λόγω ακατάλληλων θεραπευτικών επεμβάσεων υπό το πρίσμα του περιορισμένου θεραπευτικού φάσματος των αντίστοιχων παραγόντων ή της μη κατάλληλης αντιστοίχισης της θεραπευτικής μεθόδου με το στάδιο της βλάβης. Ένας ακόμη λόγος που έχει οδηγήσει σε μη κοινώς αποδεκτά συμπεράσματα είναι και η εφαρμογή μοναδικής θεραπευτικής στρατηγικής σε περιπτώσεις όπου υπήρχε ανάγκη για πολύπλευρες θεραπευτικές διαδικασίες (Endre & Westhuyzen, 2008). Η παραπάνω διαπίστωση εμπεριέχει και τη διάσταση της ετερογένειας μεταξύ των ασθενών, η οποία προέρχεται από διαφορετικές αιτιολογικές βάσεις της νόσου, από τα εναλλακτικά στάδια σοβαρότητας της ανεπάρκειας και από τον ενδιάμεσο χρόνο της νεφρικής βλάβης και τα συνοδά νοσήματα. Εκτός της οξείας νεφρικής βλάβης που προέρχεται μετά από καρδιακή ανακοπή ή την εφαρμογή χειρουργικών επεμβάσεων για μεταμόσχευση καρδιάς, οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν αποκλειστικά στις αιτίες της έναρξης της οξείας νεφρικής βλάβης παρά στους τρόπους αντιμετώπισής της.

Ακόμη, όπως προαναφέρθηκε, η κρεατινίνη ορρού δεν αποτελεί πραγματικού χρόνου δείκτη της οξείας νεφρικής βλάβης, και για το λόγο αυτό η διάγνωση καθυστερεί σε μέσο όρο 48 έως 72 ώρες (Zhou et al, 2006). Ως εκ τούτου, μέχρι σήμερα η μετάφραση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων σε κατάλληλες θεραπευτικές και άμεσες παρεμβάσεις δεν έχει καταστεί εύκολη διαδικασία. Σε σύγκριση με το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η αυξανόμενη ειδικότητα και ευαισθησία των βιολογικών δεικτών, οι οποίες ξεκινούν με τις τρανσαμινάσες και την αφυδρογονάση και καταλήγουν με την κινάση της κρεατίνης και τα ισομερή της ή τελευταία με τις τροπονίνες, έχει οδηγήσει στην ταχύτερη διάγνωση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου μέσα σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα, ακόμα και απουσίας ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Αντιθέτως, η έλλειψη εντοπισμού βιολογικών δεικτών

πραγματικού χρόνου έχει εμποδίσει σημαντικά την έρευνα, την πρόληψη και τη θεραπεία της οξείας νεφρικής βλάβης, όπως και της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας.

### **3.4 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ**

Οι βιολογικοί δείκτες αποτελούν βιολογικούς παράγοντες που μπορούν να αξιολογηθούν και να προσμετρηθούν με αντικειμενικό τρόπο, ώστε να καθίστανται παράμετροι φυσιολογικών ή παθολογικών καταστάσεων, ειδικά στις περιπτώσεις της απάντησης του ασθενούς σε κάποια θεραπευτική διαδικασία. Επιπλέον, η ευαισθησία, η ειδικότητα και η χρονική πορεία κάθε βιολογικού δείκτη είναι καθοριστικοί παράγοντες για τον καθορισμό της χρησιμότητάς του σε μία ασθένεια, ενώ αποτελούν και κριτήρια για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της επιβαλλόμενης φαρμακοθεραπευτικής αγωγής (Zhou et al, 2006). Η χρησιμότητα των βιολογικών δεικτών στη νεφρική βλάβη είναι πολύτιμη στη διάγνωση, τον ταχύ εντοπισμό, τον καθορισμό της αιτιοπαθογένειας, το σημείο της βλάβης και τη σοβαρότητα της βλάβης, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας, της ανάγκης για νεφρική υποκατάσταση και του επερχόμενου πιθανού κινδύνου θνητότητας.

Σε γενικούς όρους, ένας βιολογικός δείκτης που αναφέρεται στην οξεία νεφρική βλάβη θα πρέπει να είναι ικανός να διαχωρίσει την προνεφρική από τη νεκρωτική φάση της, καθώς επίσης θα πρέπει να μπορεί να χρησιμοποιείται και για τον ακριβή καθορισμό της νεφρικής βλάβης σε σχέση με ταυτόχρονες βλάβες σε άλλα όργανα. Σημαντική διάσταση της λειτουργικής χρήσης των βιολογικών δεικτών είναι και ο εντοπισμός του σταδίου της βλάβης, όπως και η προβλεπτική ικανότητά τους αναφορικά με το ποσοστό της λειτουργικής απώλειας, συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης για διήθηση.

Ένας ιδανικός βιολογικός δείκτης πρέπει ακόμη να είναι προσμετρήσιμος στο αίμα, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς που πάσχουν από νεφρική βλάβη παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα ολιγουρίας. Βέβαια, είναι εξαιρετικά απίθανο ένας μοναδικός δείκτης να ικανοποιεί όλες τις παραπάνω διαστάσεις, καθώς η οξεία νεφρική βλάβη είναι πολυπαραγοντικής αιτίας και για το λόγο αυτό καθίσταται προφανές πως η χρήση ενός συνόλου βιολογικών δεικτών είναι επιβεβλημένη για τη διαφοροποίηση των υποτύπων, των σταδίων και της σοβαρότητας της οξείας νεφρικής βλάβης.

Σύμφωνα με τους Nguyen & Devarajan (2007) οι βιολογικοί δείκτες για την έγκαιρη διάγνωση και πρόβλεψη της οξείας νεφρικής βλάβης πρέπει να πληρούν συγκεκριμένες προϋποθέσεις, εκ των οποίων οι σημαντικότερες είναι η διακριτική ικανότητα διαχωρισμού του προνεφρικού, νεφρικού και μετανεφρικού τύπου, η ικανότητα εντοπισμού της αιτιοπαθογένειας (ισχαιμία, νεφροτοξική αιτιολογία, νέκρωση ή συνδυασμός τους) και η ικανότητα διαχωρισμού της οξείας νεφρικής βλάβης από άλλες μορφές οξείας νεφρικής ασθένειας (λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, σπειραματονεφρίτιδα, διάμεση νεφρίτιδα κλπ). Επιπλέον, οι ερευνητές σημειώνουν πως ένας βιολογικός δείκτης της οξείας νεφρικής βλάβης πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στον έλεγχο της πορείας της νόσου και να αντανακλά την απαντητικότητα του ασθενή στην παρέμβαση.

Επιπροσθέτως, οι βιολογικοί δείκτες της οξείας νεφρικής βλάβης διαδραματίζουν εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην επίσπευση της διαδικασίας της εξέλιξης των κατάλληλων φαρμάκων, καθώς δεν είναι τυχαίο πως η μελέτη τους αποτελεί κοινή μεταβλητή πολλών ερευνητικών κέντρων και οργανώσεων παγκοσμίως (Zerhouni, 2003; American Society of Nephrology, 2004).

Σε κλινικό επίπεδο, οι βιολογικοί δείκτες της οξείας νεφρικής βλάβης επιβάλλεται να πληρούν μερικά επιπρόσθετα χαρακτηριστικά. Αρχικά η μέτρησή τους πρέπει να είναι μη παρεμβατικής φύσης, ενώ πρέπει να είναι ταυτόχρονα εύκολο να εφαρμοστούν σε μία νοσοκομειακή κλίνη ή σε ένα τυπικό κλινικό εργαστήριο, μέσω του αίματος ή των ούρων (Coca et al, 2008). Δευτερευόντως, είναι σημαντικό να είναι εύκολα και γρήγορα προσμετρήσιμοι από ένα αξιόπιστο και κοινώς αποδεκτό μετρικό σύστημα, ενώ πρέπει να παρουσιάζουν και υψηλά επίπεδα ευαισθησίας, ώστε να διευκολύνουν τον έγκαιρο εντοπισμό με αξιολόγηση της διαστρωμάτωσης του αντίστοιχου κινδύνου (Jeffrey et al, 2008).

### **3.5 ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΛΙΘΟΤΡΙΨΙΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ**

Τα αποτελέσματα της εξωσωματικής λιθοτριψίας στη νεφρική λειτουργία ενδέχεται να προκαλούν δομικές νεφρικές βλάβες σε μακροχρόνια περίοδο, αν και τα ευρήματα της ερευνητικής βιβλιογραφίας παραμένουν μέχρι και σήμερα αντικρουόμενα. Σε μία μελέτη μακράς χρονικής περιόδου, οι Williams et al (1988) αναφέρουν μείωση της ροής του αίματος στο νεφρό που υποβλήθηκε στη μέθοδο της εξωσωματικής λιθοτριψίας, όπως και υπέρταση, στο 25,0% των ασθενών που ελέγχθησαν 18 μήνες μετά την επέμβαση, ενώ στο ίδιο δείγμα παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό (31,0%) απομείωσης της ροής του αίματος και αυξημένη πίεση 4 χρόνια αργότερα (Williams et al, 1989). Ο μηχανισμός που οδηγεί σε υπέρταση ασθενών που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική λιθοτριψία αποδίδεται στην έκκριση της ρενίνης του ατροφικού νεφρού (Sasaguri et al, 2000), ενώ ταυτόχρονα με την παρουσία της υπέρτασης, οι Vaidyanathan et al (2002) αναφέρουν ατροφία του νεφρού, η οποία ακολούθησε τη συγκεκριμένη μέθοδο.

Ακόμη, η εξωσωματική λιθοτριψία μπορεί να προκαλέσει νεφρική αγγειακή βλάβη, καθώς έχει βρεθεί πως σε εργαστηριακές έρευνες σε ποντίκια και μετά από 1.000 κρουστικά κύματα 18kV, μόνο 5 από τους 20 νεφρούς παρουσίασαν φυσιολογική ή ελάχιστα επιδρώμενη νεφρική λειτουργία, ενώ οι υπόλοιποι 15 εμφάνισαν αγγειακή βλάβη μεγάλης έκτασης (Weber et al, 1992). Στην ίδια έρευνα, σε 15 περιπτώσεις παρουσιάστηκε ενδιάμεση αιμορραγία, στις 7 υποκαψικά (περιφερειακά) αιματώματα και στις 5 αιματώματα στη νεφρική πύελο, με τις αρτηριακές βλάβες να ευρύνονται από πλήρη απόφραξη του τοξοειδούς μέχρι κεντρομόλες πειραματικές εξαγγειώσεις των τριχοειδών αγγείων.

Πολλές φορές δυστυχώς είναι απαραίτητη η διεξαγωγή περισσότερων κρούσεων-συνεδριών εξωσωματικής λιθοθρυψίας, για την αντιμετώπιση μεγαλύτερων ή πιο ανθεκτικών λίθων, με αρνητικές συνέπειες στην λειτουργικότητα του νεφρού, καθώς έχει υπολογιστεί πως μόνο το 30,0% έως 50,0% των κρουστικών κυμάτων φτάνει στο λιθικό στόχο κατά την πρώτη συνεδρία (Elves et al, 2000). Η απομείωση του μέγιστου βαθμού εντοπισμού του λίθου κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής λιθοθρυψίας αποτελεί εξαιρετικά σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα της μετέπειτα νεφρικής παρεγχυματικής βλάβης που οδηγεί σε νεφρική ατροφία και για το λόγο αυτό οι πρόσφατες τεχνολογικές αναβαθμίσεις των λιθοτριπτών απευθύνονται κυρίως στον επακριβή εντοπισμό και κατ' επέκταση στη μείωση του αριθμού των κρουστικών κυμάτων, καθώς και του χρόνου που αυτά επιδρούν στον οργανισμό.

Οι σημαντικότερες επιπλοκές που προκύπτουν από την εξωσωματική λιθοτριψία αφορούν αποφράξεις από τα λιθισιακά συγκρίματα σε ποσοστό 7,0% των ασθενών και περιφερειακά αιματώματα σε ποσοστό 0,4% των περιπτώσεων (Drach et al, 1986). Ωστόσο, οι Ackaert & Schroeder (1989) σημειώνουν πως πάνω από τους μισούς ασθενείς εμφανίζουν μορφολογικές αλλαγές σε μακροχρόνια βάση, αν και τα

ποσοστά νεφρικής παρεγχυματικής βλάβης είναι αρκετά περιορισμένα στην πλειοψηφία των ασθενών (Knapp et al, 1988). Αν και περισσότερες μελέτες μέχρι σήμερα που αφορούν τη νεφρική βλάβη μετά τη θεραπεία της εξωσωματικής λιθοτριψίας έχουν εφαρμοστεί με το λιθοτρίπτη Dornier HM3, συγκλίνουν στη διαπίστωση πως το νεφρικό τραύμα επισυμβαίνει με κάθε τύπου λιθοτρίπτη (Neisius et al, 1989). Οι Jaeger et al (1988) σημειώνουν πως η νεφρική βλάβη είναι περιορισμένου βαθμού στην περιοχή που επικεντρώνονται τα κρουστικά κύματα και, συνήθως, θεραπεύεται άμεσα μέσω της ενθυλάκωσης του συνδετικού ιστού και τελική επούλωση της περιοχής, σύμφωνα με την ιστολογική εξέταση.

Η νεφρική βλάβη ασθενών που υποβάλλονται σε εξωσωματική λιθοτριψία έχει υπολογιστεί με διάφορους τρόπους τα προηγούμενα χρόνια. Οι Neuerburg et al (1989) μέσω εξέτασης ηλεκτρονικού μικροσκοπίου ανέφεραν πρώτοι μεταβολές των σωληναρίων και του αγγειακού συστήματος, ενώ οι Rubin et al (1987), χρησιμοποιώντας CT-scans βρήκαν υποκαπνικά αιματώματα στο 15,0% των ασθενών που εξέτασαν, αν και με την ίδια μέθοδο οι Daniel & Burns (1990) δεν ανέφεραν σημαντικές αλλαγές στη νεφρική λειτουργία που σχετίζεται με τη λιθοτριψία. Σημαντική μεταβλητή εξέτασης της νεφρικής βλάβης αποτέλεσε για μεγάλο χρονικό διάστημα η μελέτη πρωτεϊνών του ήπατος, οι οποίες αναφέρονται στην απαντητικότητα της οξείας φάσης (CRP), καθώς η οξεία ιστολογική βλάβη οδηγεί σε επιτάχυνση της μεταβολής της σύνθεσης του CRP, η οποία είναι αναλογική του ποσοστού της βλάβης (Hassan et al, 1990).

Επιπροσθέτως, οι Sheir & Gad (2003) υποστηρίζουν πως οι επιδράσεις της εξωσωματικής λιθοτριψίας στη βραχυχρόνια νεφρική λειτουργία είναι παροδικής φύσης και αναστρέψιμες, εκτός αν υπάρχουν ειδικές διαταραχές της μεθόδου σε συγκεκριμένες περιπτώσεις που οδηγούν σε χρόνιες νεφρικές παθήσεις. Η

διαπίστωση αυτή όμως δεν ισχύει συνολικά για τη μακροχρόνια νεφρική λειτουργία, όπου η σχετική βιβλιογραφία παρουσιάζει αντιφατικά συμπεράσματα. Παραδειγματικά, οι Brito et al (1990) αναφέρουν σημαντική μείωση της νεφρικής λειτουργίας μετά από 5 χρόνια της λιθοτριψίας, ενώ ο Cass (1992) τεκμηριώνει αμελητέες αλλαγές. Μία παλαιότερη μελέτη του Chaussy (1986) αναφέρει αύξηση της νεφρικής λειτουργίας σε μία περίοδο 3 μηνών ως ένα χρόνο αργότερα μετά τη θεραπεία, αλλά μακροχρόνια μελέτη των ίδιων ασθενών δεν κατέγραψε αντίστοιχη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα του ενός έτους (Liedle et al, 1988).

Σε μεταγενέστερη μελέτη των επιπτώσεων της εξωσωματικής λιθοτριψίας στη νεφρική λειτουργία, οι Waleed et al (2007) τεκμηριώνουν τα υψηλά επίπεδα ασφάλειας της συγκεκριμένης μεθόδου, καθώς αποδεικνύουν πως δεν έχει στατιστικά σημαντικά μακροχρόνια στη νεφρική λειτουργία ή τη νεφραγγειακή υπέρταση, ανεξαιρέτως του δείκτη μάζας σώματος των ασθενών ή του εφαρμοζόμενου λιθοτριπτικού μηχανήματος. Αναφορικά με την νεφραγγειακή υπέρταση, αυτή είναι περισσότερο πιθανή να εμφανιστεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λιθοτριψία περίπου 20 χρόνια μετά την εφαρμογή της συγκεκριμένης θεραπείας (Krambeck et al, 2006), αλλά είναι σημαντικό να σημειωθεί πως οι επιδράσεις αυτές στην αρτηριακή πίεση μπορούν να είναι αποτέλεσμα πολύπλευρων παραγόντων, όπως είναι η κατάσταση της υγείας του ασθενούς, το ιατρικό ιστορικό, η ύπαρξη λοιμώξεων και το επίπεδο νεφρικής επάρκειας κατά το διάστημα της εφαρμογής της λιθοτριψίας.

Τέλος, σημαντικός παράγοντας για το επίπεδο βλάβης του νεφρού μετά την εξωσωματική λιθοτριψία και για την πιθανότητα οξείας νεφρικής βλάβης είναι η αποτελεσματικότητα και η ισχύς των κρουστικών κυμάτων. Οι Greenstein & Matzkin (1999) καταδεικνύουν πως η εξωσωματική λιθοτριψία είναι αποτελεσματικότερη

όταν τα κρουστικά κύματα φτάνουν στο στόχο με κατανομή 60 κυμάτων ανά λεπτό, καθώς σε αυτό το ποσοστό αντιστοιχεί ο άριστος συνδυασμός κατακερματισμού του λίθου και ελάχιστου αριθμού κρουστικών κυμάτων. Αυτό συμβαίνει γιατί ένας ταχύτερος ρυθμός κρούσεων έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη κρουστικών κυμάτων σε χρόνο όπου οι φυσαλίδες της σπηλαιώσης δεν έχουν εντελώς μειωθεί σε ένταση και έτσι απορροφούν ένα μέρος των κυμάτων, μην επιτρέποντάς τα να φτάσουν στο λίθο σε απόλυτο βαθμό. Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγουν και οι Vaidyanathan et al (2002), οι οποίοι υποστηρίζουν πως ο άριστος κατακερματισμός του λίθου μπορεί να επιτευχθεί με μικρότερο αριθμό κρουστικών κυμάτων, αν αυτά παράγονται σε ρυθμό 60 κυμάτων ανά λεπτό, όπου και η νεφρική παρεγχυματική βλάβη είναι σπάνια. Ένας πρόσθετος προγνωστικός παράγοντας της πιθανής νεφρικής βλάβης είναι και το μέγεθος του νεφρού, καθώς φαίνεται πως η απόφραξη σε μικρότερο νεφρό είναι πιθανότερη ή μεγαλύτερου βαθμού από ότι σε ένα νεφρό μεγαλύτερου μεγέθους (Willis et al, 1999).

Συμπερασματικά, η εξωσωματική λιθοθρυψία θεωρείται μια ασφαλής μέθοδος αντιμετώπισης της λιθίασης του ουροποιητικού με μικρό ποσοστό επιπλοκών, αλλά η επίδρασή της στην λειτουργικότητα του νεφρού άμεσα αλλά και σε μακροχρόνια βάση αποτελεί σημαντικό ανασταλτικό παράγοντα για την εφαρμογή της. Πολλές μελέτες έχουν καταδείξει τις αρνητικές επιπτώσεις της εξωσωματικής λιθοτριψίας στην λειτουργικότητα του νεφρού, τις δευτεροπαθείς βλάβες στα κύτταρα και στην μικροκυκλοφορία του νεφρού, την αιμορραγία, την ισχαιμία και την δημιουργία ελεύθερων ριζών μέσα στο νεφρικό παρέγχυμα. Επιπλέον, έχουν εξεταστεί και παράγοντες, οι οποίοι οδηγούν σε διήθηση με φλεγμονώδη κύτταρα (Μακροφάγα, ουδετερόφιλα, NK), ίνωση και απώλεια αρχιτεκτονικής και λειτουργικότητας του ιστού που έχει υποστεί βλάβη από τα κρουστικά κύματα. Ωστόσο, οι επιπλοκές της



συγκεκριμένης λιθιασικής θεραπείας είναι συχνότερες σε ασθενείς με ένα λειτουργικό νεφρό και σε άτομα με μειωμένη νεφρική μάζα (Evans et al, 1998), όπως και σε ασθενείς με άλλα χαρακτηριστικά κινδύνου, όπως είναι η μεγάλη ηλικία (>60 ετών), το ιστορικό υπέρτασης ή σακχαρώδους διαβήτη, η ύπαρξη αρτηριοσκλήρωσης ή στεφανιαίας νόσου, η παχυσαρκία και το μικρό μέγεθος νεφρού (Newman et al, 1991).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

#### 4.1 ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη διαφόρων μοριακών δεικτών της οξείας νεφρικής βλάβης, με κυριότερους τους GAG: chondroitin-4-sulfate, chondroitin-6-sulfate, dermatan sulfate, hyaluronic acid, EGF, CRP, Ανοσοσφαιρίνη-γ, Αλβουμίνη και α-1 μικροσφαιρίνη, α-2 μακροσφαιρίνης, καθώς και η προσπάθεια ανάδειξης της ιστικής βλάβης του νεφρού μετά την εξωσωματική λιθοτριψία, με την βοήθεια του απεικονιστικών μεθόδων, του ραδιενεργού σπινθηρογραφήματος των νεφρών, της αξονικής τομογραφίας (CT) και της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), δεν κατάφεραν να αναδείξουν βιολογικούς μοριακούς δείκτες ή απεικονιστικές μεθόδους που να μπορούν να εισέλθουν σε κλινική εφαρμογή, για την διάγνωση και την παρακολούθηση της οξείας νεφρικής βλάβης μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία.

Καθώς η εξωσωματική λιθοτριψία είναι η μέθοδος εκλογής για την αντιμετώπιση της πλειοψηφίας (80-90%) των λίθων του νεφρού, είναι επιτακτική η ανάγκη ανεύρεσης νέων και αξιόπιστων μοριακών δεικτών για την διάγνωση και παρακολούθηση της οξείας νεφρικής βλάβης μετά την εξωσωματική λιθοτριψία, ενώ οι δείκτες τύπου Τροπονίνης (like troponine test) μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή πράξη και να κάνουν την εξωσωματική λιθοτριψία πιο ασφαλή, διασφαλίζοντας τη σωστή λειτουργία του νεφρού μετά την εξωσωματική λιθοτριψία.

Στην καθημερινή κλινική πράξη ο δείκτης ελέγχου της νεφρικής λειτουργίας είναι η κρεατινίνη ορρού, η οποία όμως δεν είναι επαρκής ως δείκτης παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας κατά την οξεία φάση της βλάβης του νεφρού. Αυτό συμβαίνει γιατί η τιμή της κρεατινίνης ορρού επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο, την μυϊκή μάζα, τον μεταβολισμό των μυών, την ενυδάτωση του ασθενούς, ενώ αύξηση της κρεατινίνης ορρού παρατηρείται μόνο όταν χαθεί το 50% της λειτουργικότητας του νεφρού και τουλάχιστον 48 έως 72 ώρες μετά από την έναρξη της οξείας νεφρική βλάβης (Mehta & Chertow, 2003).

Πολλές μελέτες προσπάθησαν να αναδείξουν νέους αξιόπιστους μοριακούς δείκτες της οξείας νεφρικής βλάβης μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία. Η μελέτη των γλυκοζαμινογλυκανών (GAG:chondroitin-4-sulfate ,chondroitin-6-sulfate,dermatan sulfate,hyaluronic acid) στα ούρα πριν και μετά 4 ώρες, 3-10 και 30 ημέρες από την εξωσωματική λιθοθρυψία κατάφερε να αναδείξει μια άνοδο των GAG στα ούρα, ως συνέπεια της νεφρικής βλάβης μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία, η οποία διορθώθηκε την πρώτη εβδομάδα μετά την λιθοθρυψία σε φυσιολογικά επίπεδα (Winter et al, 1998).

Επίσης, η μελέτη του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) στα ούρα 4-24 ώρες και 7 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία κατέδειξε πως η άνοδος του EGF επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα τις πρώτες 7 ημέρες (Star, 1998), ενώ η μελέτη της CRP (C-αντιδρώσσα πρωτεΐνη) πριν και άμεσα μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία δεν κατάφερε να αναδείξει την ακριβή σχέση μεταξύ της συγκεκριμένης θεραπευτικής μεθόδου και της νεφρικής παρεγχυματικής βλάβης (American Society of Nephrology, 2005).

Παρόμοιες μελέτες με ανοσοσφαιρίνη-γ, αλβουμίνη και α-1 μικροσφαιρίνη ανέδειξαν άνοδο των παραπάνω δεικτών μετά την εξωσωματική λιθοτριψία αλλά δεν κατάφεραν να αναδείξουν τον βαθμό της νεφρικής παρεγχυματική βλάβη και την αποκατάσταση αυτής μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία (Han et al, 2007). Ομοίως, η μελέτη της α-2 μακροσφαιρίνης στα ούρα, πριν και μετά την εξωσωματική λιθοτριψία κατάφερε να αναδείξει τον βαθμό ενδονεφρικής αγγειακής ρήξης, (υπεύθυνη για το ενδονεφρικό αιμάτωμα) με διπλασιασμό της α-2 μακροσφαιρίνης την πρώτη ημέρα μετά την εξωσωματική λιθοτριψία και επάνοδο της σε φυσιολογικά επίπεδα, την πρώτη εβδομάδα μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία (3-7 ημέρες) δείχνοντας έμμεσα και την υποχώρηση της νεφρικής βλάβης (Han et al, 2007).

Τα αμφισβητούμενα αποτελέσματα των μελετών των προαναφερθέντων δεικτών έθεσαν την ανάγκη εξεύρεσης, μελέτης και χρήσης στην κλινική πράξη νέων μοριακών δεικτών της οξείας νεφρικής βλάβης, εκ των οποίων οι σημαντικότεροι είναι η Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (ngal) στο πλάσμα και στα ούρα, η cystatin C στο πλάσμα και η Interleukin -18 (IL-18) στα ούρα. Οι δείκτες αυτοί έχουν βρεθεί αυξημένοι σε καταστάσεις οξείας νεφρικής βλάβης, όπως είναι η ισχαιμία, η φλεγμονή και η κάκωση του νεφρού, και μπορούν να αναδείξουν τον βαθμό της νεφρικής βλάβης μετά την εξωσωματική λιθοτριψία, τον χρόνο έναρξης της βλάβης, καθώς και τον χρόνο αποκατάστασης της μετά από την εξωσωματική λιθοτριψία. Επίσης, οι δείκτες αυτοί είναι ικανοί να αναδείξουν τον σωστό χρόνο των επαναληπτικών κύκλων λιθοτριψίας, με στόχο την μικρότερη επιβάρυνση στην λειτουργικότητα του νεφρού, διαπίστωση βαρύνουσας σημασίας στην κλινική πράξη για την αποτελεσματική αντιμετώπιση του λιθιασικού ασθενούς.

## 4.2 NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL)

Η Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) είναι μία πρωτεΐνη της οικογενείας των λιποκαλινών, με μοριακό βάρος 25 kDa, η οποία συναντάται στη διεθνή βιβλιογραφία με πολλά συνώνυμα (NL-neutrophil lipocalin, HNL-Human neutrophil lipocalin, Lipocalin-2, Oncogene protein 24p3 κ.α). Το μικρό μοριακό της βάρος, η εύκολη απέκκριση της από τα ούρα και η ανθεκτικότητά της στην αποσύνθεση, την καθιστούν κατάλληλο μοριακό δείκτη εύκολα ανιχνεύσιμο στα ούρα, καθώς είναι μια πρωτεΐνη της οποίας η σύνθεση παθολογικά αυξάνεται από ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα (Kjeldsen et al, 2000).

Φυσιολογικά η πρωτεΐνη NGAL ανευρίσκεται σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις σε πολλούς ανθρώπινους ιστούς, όπως στους νεφρούς, στον προστάτη, στο επιθήλιο του αναπνευστικού συστήματος, στο πάγκρεας, στο στόμαχο και στο κόλον. Στο πλάσμα η τιμή της πρωτεΐνης αυτής αυξάνεται σημαντικά σε περιπτώσεις αδενωμάτων και σε λοιμώξεις του εντερικού επιθηλίου, στα αδenoκαρκινώματα του μαστού και στα ουροθηλιακά καρκινώματα, ενώ η έκφρασή της είναι δείκτης βλάβης επιθηλιακών κυττάρων (Mishra et al, 2003). Στα ουδετερόφιλα και στα ούρα η πρωτεΐνη NGAL εμφανίζεται ως μονομερές, με ένα μικρό ποσοστό διμερών και τριμερών, ενώ είναι, επίσης, συνδεδεμένη με το 98-kD ανθρώπινο ουδετερόφιλο κολλαγόνο τύπου IV (98-kD human neutrophil type IV collagen), το οποίο της προσδίδει και την ονομασία gelatinase B ή matrix metalloproteinase-9(MMP-9) (Supavekin et al, 2003).

Αναφορικά με τη σχέση πρωτεΐνης NGAL και νεφρικής λειτουργία και πριν την ανίχνευσή της στα ανθρώπινα ουδετερόφιλα, μελέτες ανέδειξαν την παρουσία της σε ούρα πειραματόζωων ποντικών στην οξεία φάση της νεφρικής δυσλειτουργίας μετά

από SV 40 ιογενή λοίμωξη των ποντικών (Mishra et al, 2003), ενώ ανίχνευση αυξημένων επιπέδων πρωτεΐνης NGAL στο πλάσμα και στα ούρα, παρατηρήθηκε άμεσα (2 έως 6 ώρες) στην οξεία φάση της βλάβης των εγγυών νεφρικών σωληναρίων, ως συνέπεια ισχαιμίας και επαναιμάτωσης του νεφρού σε ασθενείς-παιδιά που υποβλήθηκαν σε μεγάλες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (Mishra et al, 2005). Επίσης, αυξημένα επίπεδα της συγκεκριμένης πρωτεΐνης παρατηρήθηκαν στο πλάσμα και στα ούρα στην οξεία σωληναριακή νέκρωση και στην οξεία διάμεση νεφροπάθεια, ενώ σε ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού, βρέθηκε συσχέτιση της αύξησης της πρωτεΐνης NGAL στο πλάσμα άμεσα μετεγχειρητικά με την απόρριψη του μοσχεύματος, με συσχέτιση αύξησης 100 ng/mg στην πρωτεΐνη και 20,0% αντίστοιχης αύξησης του κινδύνου καθυστερημένης λειτουργίας ή απόρριψης του μοσχεύματος (Parich et al, 2006).

Η πρωτεΐνη NGAL αποδεικνύεται μέσω της ανάλυσης μικροσυστοιχιών ως ένας από τους πρωιμότερους και αποτελεσματικότερους δείκτες στη νεφρική λειτουργία μετά από ισχαιμική ή νεφροτοξική βλάβη σε πολλά θηλαστικά (Supavekin et al, 2003) αλλά και σε ανθρώπους (Mishra et al a, 2003; Mishra et al b, 2004).

Συγκεκριμένα, οι Mori et al (2005), σε μία μελέτη ασθενών εισηγμένων σε μονάδα εντατικής θεραπείας με διαγνωσμένη οξεία νεφρική ανεπάρκεια, οριζόμενη ως αποτέλεσμα της αύξησης της τιμής της κρεατινίνης ορού κατά 100,0% μέσα σε 5 μέρες από την εισαγωγή και υποκείμενη σε νέκρωση, ισχαιμία ή νεφροτοξική ανεπάρκεια, αναφέρουν αύξηση κατά 10 φορές της τιμής της NGAL στο πλάσμα και αύξηση κατά 100 φορές της αντίστοιχης τιμής στα ούρα. Στην ίδια μελέτη, σημαντικό εύρημα αποτελεί και η υψηλή στατιστική συσχέτιση των τιμών της NGAL του πλάσματος και των ούρων με τις τιμές της κρεατινίνης ορού, ενώ οι νεφρικές

βιοψίες κατέδειξαν έντονη συσσώρευση των ανοσοδραστικών της NGAL στο 50,0% στα σωληνάρια. Η συσχέτιση της NGAL του πλάσματος με τις τιμές της κρεατινίνης ορρού επιβεβαιώνεται και από τους Bachorzewska et al (2006) σε μελέτη ασθενών μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση. Τα παραπάνω ευρήματα οδήγησαν τους ερευνητές στη διαπίστωση πως η πρωτεΐνη NGAL παρουσιάζει ιδιαίτερα ευαίσθητη απαντητικότητα στην οξεία νεφρική βλάβη.

Οι Mishra et al (2005), σε μία μελέτη παιδιών που υποβλήθηκαν σε καρδιοπνευμονική επέμβαση, αναφέρουν περιπτώσεις οξείας νεφρικής βλάβης στο 28,0% του δείγματος, η οποία όμως διαγνώστηκε μέσω της κρεατινίνης ορρού μετά από χρονικό διάστημα 1 έως 3 ημερών μετά την επέμβαση. Ωστόσο, η διάγνωση της νεφρικής βλάβης αποδείχτηκε αρκετά πιο έγκαιρη μέσω της μέτρησης της NGAL, η οποία κατέδειξε αύξηση των τιμών της κατά 10 φορές στα ούρα και πολλαπλάσια αυτής στο πλάσμα μόνο λίγες ώρες μετά την επέμβαση, αποδεικνύοντας την ισχυρή ευαισθησία και ειδικότητα του μοριακού αυτού δείκτη στην οξεία νεφρική βλάβη. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί πως σε αυτή τη μελέτη το δείγμα αποτελεί παιδιά, τα οποία είναι ασθενείς με ελάχιστη συννοσηρότητα (κυρίως αναφορικά με την υπέρταση, την αρτηριοσκλήρωση και το σακχαρώδη διαβήτη), γεγονός που δεν ισχύει σε απόλυτο βαθμό για ενήλικες ασθενείς.

Παρόλα αυτά, τα στατιστικά ευρήματα της σημαντικότητας της NGAL στη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης επιβεβαιώνονται και σε μελέτες ενήλικων ασθενών. Οι Wagener et al (2006), σε μία μελέτη ενήλικων ασθενών που παρουσίασαν οξεία νεφρική βλάβη μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, αναφέρουν στατιστικά σημαντική αύξηση των τιμών της NGAL 1 με 3 ώρες μετά την επέμβαση, αν και η οξεία νεφρική βλάβη δεν επισυνέβη σε καμία περίπτωση πριν από την 3 μέρα μετά

την επέμβαση. Ωστόσο, ασθενείς που δεν εμφάνισαν οξεία νεφρική βλάβη παρουσίασαν επίσης αυξημένα επίπεδα NGAL μετά την επέμβαση σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο, αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό σε σχέση με τους υπόλοιπους.

Οι Mishra et al (2006) τεκμηριώνουν υψηλή συσχέτιση της NGAL με τη λειτουργία ή απόρριψη του μοσχεύματος σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης νεφρού, καθώς οι νεφρικές βιοψίες που λήφθηκαν 1 ώρα μετά την αγγειακή αναστόμωση κατέδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης NGAL και της επιβραδυμένης λειτουργίας του μοσχεύματος. Σε μία άλλη πολυκεντρική μελέτη παιδιών και ενήλικων ασθενών σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης νεφρού, τα επίπεδα της πρωτεΐνης NGAL σε δείγματα ούρων που συλλέχθηκαν μία μέρα μετά τη μεταμόσχευση κατέδειξαν νεκρωτικά μοσχεύματα, τα οποία οδήγησαν σε επιβραδυμένη λειτουργία και ανάγκη αιμοκάθαρσης, 2 με 4 μέρες μετά τη μεταμόσχευση (Parich et al, 2006). Η NGAL στα ούρα, επίσης, έχει αποδειχτεί πως έχει ισχυρή προβλεπτική ικανότητα αναφορικά με τη βαρύτητα της οξείας νεφρικής βλάβης και την ανάγκη αιμοκάθαρσης, σε μελέτες παιδιών με αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (Trachtman et al, 2006), όπως και αλλά και σε μελέτες ασθενών σε μονάδες εντατικής θεραπείας (Zappitelli et al, 2006).

Συνολικά, η πρωτεΐνη NGAL αποτελεί σημαντική προβλεπτική μεταβλητή στην οξεία νεφρική βλάβη, ενώ παρουσιάζει παράλληλα υψηλά επίπεδα ειδικότητας και ευαισθησίας σε διάφορους εξεταζόμενους πληθυσμούς. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί πως οι μετρήσεις της πρωτεΐνης NGAL επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες, οι οποίοι πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη διαγνωστική διαδικασία της οξείας νεφρικής βλάβης και οι σημαντικότεροι εξ αυτών είναι η προϋπάρχουσα



νεφρική βλάβη και η παρουσία λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος. Στον παρακάτω Πίνακα 1 παρουσιάζονται συνοπτικά τα αποτελέσματα της ερευνητικής βιβλιογραφίας αναφορικά με τη συσχέτιση των τιμών της πρωτεΐνης NGAL και της οξείας νεφρικής βλάβης.

**Πίνακας 1 NGAL και οξεία νεφρική βλάβη**

<b>Αναφορά</b>	<b>Κλινικό Περιβάλλον</b>	<b>Δείγμα</b>	<b>Σοβαρότητα ΟΞΒ</b>	<b>Αύξηση NGAL</b>
<i>Mori et al</i>	Μονάδα εντατικής θεραπείας	46	-	10πλάσια στο πλάσμα/100πλάσια στα ούρα
<i>Bachorzewska et al</i>	Καρδιοχειρουργική επέμβαση	35	-	10πλάσια στο πλάσμα/100πλάσια στα ούρα
<i>Mishra et al</i>	Καρδιοχειρουργική επέμβαση σε παιδιά	71	-	50πλάσια αύξηση
<i>Wagner et al</i>	Καρδιοχειρουργική επέμβαση	81	-	50πλάσια αύξηση
<i>Zappitelli et al</i>	Βαριά ασθενή παιδιά	140	Διάρκεια>48 ωρών	50πλάσια αύξηση
<i>Parikh et al</i>	Μεταμόσχευση νεφρού	63	-	50πλάσια αύξηση
<i>Trachtman et al</i>	Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο	58	Θεραπεία μεταμόσχευσης	100πλάσια αύξηση

Σε νεότερες έρευνες, οι Qasem et al (2014) εξετάζουν τα επίπεδα της NGAL σε 160 ασθενείς με κίρρωση, επιχειρώντας να ανιχνεύσουν την ισχύ της ως πρώιμο βιοδείκτη

της οξείας νεφρικής βλάβης και αποδεικνύοντας υψηλότερα επίπεδα της NGAL ούρων στους κυρρωτικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, τεκμηριώνοντας μάλιστα πως η NGAL έχει την ικανότητα να διακρίνει τους διαφορετικούς τύπους AKI. Ομοίως, οι Ahmed et al (2014) αξιολογούν την NGAL ως πρώιμο βιοδείκτη της οξείας νεφρικής βλάβης σε κυρρωτικούς ασθενείς, διαπιστώνοντας σημαντική αύξηση των τιμών της, ιδίως σε ασθενείς με οξεία σωληναριακή νέκρωση, καταλήγοντας στο συμπέρασμα πως η NGAL ούρων είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την ανίχνευση νεφρικής βλάβης. Επίσης, οι Sumida et al (2014) εξετάζουν το ρόλο της NGAL ως δείκτη της AKI σε 31 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εγχείρηση τοποθέτησης συσκευής βοήθειας της αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Assist Device – LVAD), καταδεικνύοντας στατιστικά σημαντικές υψηλότερες τιμές της σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη και υποστηρίζοντας πως η περιεγχειρητική μέτρηση της NGAL πλάσματος είναι χρήσιμη για την πρόβλεψη της AKI σε ασθενείς που υποβάλλονται σε τέτοιου είδους εγχειρητικές παρεμβάσεις.

Επιπλέον, οι Kidher et al (2014), διερευνώντας το ρόλο της NGAL ως πρώιμο βιοδείκτη της οξείας νεφρικής βλάβης και της ανάγκης έγκαιρης ιατρικής παρέμβασης μετά από αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας, καταλήγουν στο συμπέρασμα πως η μέτρησή της έχει ισχυρή προγνωστική αξία και θα πρέπει να πραγματοποιείται μετά από μία καρδιοχειρουργική επέμβαση. Ακόμη, οι Omerika et al (2014) εξετάζουν το ρυθμό μεταβολής των τιμών της NGAL πριν μετά από καρδιαγγειακή χειρουργική παρέμβαση σε 150 ασθενείς και συγκρίνουν τις εν λόγω τιμές με τις αντίστοιχες της κρεατινίνης, με σκοπό να καθορίσουν το ρόλο αυτού του βιοδείκτη για την πρόβλεψη νεφρικής βλάβης. Οι ερευνητές τεκμηριώνουν πως η NGAL αποτελεί αξιόπιστο βιοδείκτη της AKI και επισημαίνουν πως ο συνδυασμός πρώιμων όψιμων βιοδεικτών μπορεί να συμβάλει καθοριστικά στη διαχείριση

ασθενών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης νεφρικής βλάβης. Τέλος, οι Zekey et al (2012) διερευνούν το ρόλο της NGAL σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική λιθοτριψία, αποδεικνύοντας πως αυτή δεν προκαλεί νεφρική βλάβη, καθώς οι τιμές της NGAL πριν και μετά την εφαρμογή της δεν διαφοροποιούνται στατιστικά σημαντικά.

### **4.3 CYSTATIN C**

Η cystatin C είναι ένας ενδογενής αναστολέας της κυστεϊνικής πρωτεϊνάσης, ενώ έχει μοριακό βάρος 13-kD και παράγεται από όλα τα κύτταρα τα οποία έχουν πυρήνα. Η cystatin C φιλτράρεται ελεύθερα από την νεφρική μεμβράνη διήθησης, επαναρροφάται και καταβολίζεται πλήρως από τα εγγύς νεφρικά σωληνάκια, αλλά δεν εκκρίνεται από αυτά. Η μέθοδος ανάλυσης της στο πλάσμα είναι η ELISA και σε φυσιολογικές συνθήκες ανευρίσκεται στο πλάσμα σε πολύ χαμηλή συγκέντρωση. Επίσης, η έκκρισή της είναι ανεξάρτητη από την ηλικία, το φύλο και από την μάζα σώματος του ανθρώπου, ενώ αποτελεί πολύ πιο ικανοποιητικό προβλεπτικό δείκτη της σπειραματικής λειτουργίας σε σχέση με την κρεατινίνη ορού σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (Dharnidharka et al, 2002).

Αυτό συμβαίνει καθώς η μείωση στο ρυθμό της σπειραματικής διήθησης συνοδεύεται από αύξηση στα επίπεδα του ορού της cystatin C και λόγω της συνεχούς παραγωγής της η συγκέντρωσή της στον ορό εξαρτάται από τη σπειραματική διήθηση. Επιπλέον, η συγκέντρωσή της δεν επηρεάζεται από λοιμώξεις, φλεγμονώδη νοσήματα ή νοσήματα του ήπατος και τα επίπεδα της στα ούρα αυξάνονται σε οξεία σωληναριακή βλάβη. Καθώς ο στόχος στην οξεία νεφρική βλάβη είναι η ανίχνευση δεικτών ειδικών για την ανίχνευση βιολογικής απόκρισης του νεφρικού ιστού στην ισχαιμική ή τοξική βλάβη, η cystatin c αποτελεί ικανοποιητικό προβλεπτικό δείκτη, καθώς έχει σταθερό

ρυθμό παραγωγής, τα επίπεδά του δεν επηρεάζονται από συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις, δε συνδέεται με πρωτεΐνες, είναι ελεύθερη σπειραματικής διήθησης και να δεν επαναρροφάται ούτε απεκκρίνεται.

Οι Herget-Rosenthal et al (2004) κατέδειξαν πως η τιμή της cystatin C στο πλάσμα είναι ικανή να προβλέψει την ανάγκη για θεραπεία μεταμόσχευσης νεφρού σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη μία μέρα νωρίτερα και πως μία αύξηση κατά 50,0% της τιμής της προβλέπει οξεία νεφρική βλάβη 1 με 2 μέρες νωρίτερα σε σχέση με μία αύξηση της τιμής της κρεατινίνης ορού. Σε καταστάσεις οξείας νεφρικής βλάβης, η cystatin C αυξάνεται 1 έως 3 μέρες πριν από την αύξηση της κρεατινίνης στο πλάσμα. Συγκριτικές μελέτες της cystatin C με την πρωτεΐνη NGAL στο πλάσμα, για την ανάδειξη της οξείας νεφρικής βλάβης σε παιδιά τα οποία υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, έδειξαν πως η cystatin C αυξάνεται 12 ώρες μετεγχειρητικά, ενώ η πρωτεΐνη NGAL αυξάνεται 2 ώρες μετά την χειρουργική επέμβαση (Vande Voorde et al, 2006). Η μελέτη της cystatin C είναι εύκολο να εισχωρήσει στην κλινική πράξη, καθώς έχει εύκολη χρήση και αποθήκευση, ενώ το αποτέλεσμα της μπορεί να αποδοθεί σε μερικά λεπτά και χρειάζεται μόνο ένα δείγμα ορού.

Ακόμη, οι Dharnidharka et al (2002), σε μία μελέτη καρδιοχειρουργικών ασθενών, απέδειξαν πως τα επίπεδα cystatin c στο πλάσμα αντιπροσωπεύουν με αξιόπιστο τρόπο το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και μάλιστα αποτελεσματικότερα σε σχέση με την κρεατινίνη ορού, ενώ αυξημένες τιμές της αποτελούν σημαντική προβλεπτική μεταβλητή για την πρόιμη διάγνωση της σωληναριακής οξείας νεφρικής βλάβης. Επιπλέον, πρόιμες και επίμονες αυξήσεις στις τιμές της cystatin c συσχετίζονται και με την εμφάνιση αλλά και με τη βαρύτητα της οξείας νεφρικής

βλάβης, αν και αυτές ενδέχεται να επηρεάζονται από διαταραχές στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου και από εξωγενή χορήγηση μεγάλων δόσεων κορτικοειδών σε ασθενείς.

Επιπροσθέτως, οι Kouyner et al (2008) επιβεβαιώνουν τη χρησιμότητα της cystatin c στην πρόβλεψη της οξείας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, ενώ υποστηρίζουν πως παρέχει καλύτερη προβλεπτική ισχύ από την κρεατινίνη ορού. Οι ερευνητές, εξετάζοντας 72 ασθενείς, καταδεικνύουν πως οι τιμές της cystatin c πλάσματος, καθώς και της NGAL ούρων, μπορούν να προβλέψουν σε ικανοποιητικό βαθμό την πιθανότητα οξείας νεφρικής μέσα σε 6 ώρες μετά την επέμβαση, αλλά το εύρημα αυτό δεν ισχύει για την NGAL του πλάσματος. Οι Nejat et al (2010) διερευνούν τη χρησιμότητα της cystatin c ως διαγνωστικό δείκτη της οξείας νεφρικής βλάβης και νεφρικής νέκρωσης, καθώς και την προβλεπτική της ικανότητα σε σχέση με τη θνητότητα μέσα σε διάστημα 30 ημερών μετά την εισαγωγή ασθενών που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας, αναδεικνύοντας ισχυρή στατιστικά συσχέτιση μεταξύ συγκεντρώσεων της cystatin c και των υπολοίπων εξεταζόμενων μεταβλητών.

Επιπλέον, οι Li et al (2010) εξετάζουν 72 ασθενείς που έχουν εισαχθεί σε μονάδα εντατικής θεραπείας, διαχωρίζοντάς τους σε 4 ομάδες ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασής τους και προσμετρούν τα επίπεδα της cystatin c 72 ώρες και 7 ημέρες μετά την εισαγωγή. Οι ερευνητές καταδεικνύουν αρνητική στατιστικά σχέση μεταξύ των τιμών της cystatin c και του βαθμού πειραματικής διήθησης και υποστηρίζουν πως η cystatin c αποτελεί καλύτερη προβλεπτική μεταβλητή της οξείας νεφρικής βλάβης σε σχέση με την κρεατινίνη ορού. Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγουν και οι Soto et al (2010), οι οποίοι εξετάζουν ετερογενείς ομάδες ασθενών σε μονάδα

εντατικής θεραπείας και υποστηρίζουν, σύμφωνα με τα στατιστικά ευρήματα, πως η κρεατινίνη ορού και η cystatin c έχουν την ίδια διακριτική ικανότητα αναφορικά με το διαχωρισμό των ομάδων των ασθενών, αλλά η cystatin c παρουσιάζει καλύτερη και εγκυρότερη προβλεπτική ισχύ. Ωστόσο, ως μειονέκτημα της cystatin c παρουσιάζεται η έλλειψη ικανότητάς της να διαχωρίσει την οξεία νεφρική νόσο από τη χρόνια νεφρική νόσο. Ωστόσο, αναφορικά με τη χρόνια νεφρική νόσο, οι Briguori et al (2010) καταδεικνύουν πως η cystatin c αποτελεί αξιόπιστο βιολογικό δείκτη για την έγκαιρη διάγνωση της νόσου. Στον παρακάτω Πίνακα 2 παρουσιάζονται συνοπτικά τα αποτελέσματα της ερευνητικής βιβλιογραφίας αναφορικά με τη συσχέτιση των τιμών της cystatin c και της οξείας νεφρικής βλάβης.

**Πίνακας 2 Cystatin c και οξεία νεφρική βλάβη**

Αναφορά	Κλινικό Περιβάλλον	Δείγμα	Σοβαρότητα ΟΞΒ	Αύξηση CYSTATIN C
<i>Herget-Rosenthal et al</i>	Μονάδα εντατικής θεραπείας	85	Θεραπεία μεταμόσχευσης	50πλάσια αύξηση
<i>Vande Voorde et al</i>	Καρδιοχειρουργική επέμβαση σε παιδιά	35	-	50πλάσια αύξηση
<i>Dharnidharka et al</i>	Καρδιοχειρουργική επέμβαση	71	-	50πλάσια αύξηση
<i>Koynner et al</i>	Καρδιοχειρουργική επέμβαση	72	-	50πλάσια αύξηση
<i>Nejat et al</i>	Καρδιοχειρουργική επέμβαση	441	-	50πλάσια αύξηση
<i>Li et al</i>	Μονάδα εντατικής θεραπείας	72	-	50πλάσια αύξηση

<i>Ahlstrom et al</i>	Μονάδα εντατικής θεραπείας	58	Θεραπεία μεταμόσχευσης	100πλάσια αύξηση
-----------------------	-------------------------------	----	---------------------------	---------------------

Πιο πρόσφατα, αρκετοί ερευνητές έχουν επιχειρήσει να εξετάσουν το ρόλο της Cystatin C στην πρόβλεψη της οξείας νεφρικής βλάβης. Παραδειγματικά, οι Ebru et al (2014) διερευνούν κατά πόσον οι αλλαγές στις τιμές της αποτελούν αξιόπιστο δείκτη της AKI σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαγνωστική στεφανιογραφία 48 ώρες μετά, καταλήγοντας στο συμπέρασμα πως η Cystatin C είναι περισσότερο ευαίσθητος δείκτης της νεφρικής βλάβης σε σχέση με την κρεατινίνη. Οι Ghonemy & Amro (2014) εξετάζουν τη χρησιμότητα των NGAL και Cystatin C ως πρώιμοι βιοδείκτες της οξείας νεφρικής βλάβης σε 50 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, καταδεικνύοντας πως οι τιμές της Cystatin C σε ασθενείς με AKI είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερες 6 και 24 ώρες μετά την εγχείρηση.

Αντιθέτως, οι Sagheb et al (2014) αξιολογούν την εγκυρότητα της Cystatin C ως δείκτη της νεφρικής λειτουργίας σε 80 ενήλικους ασθενείς σε μονάδα εντατικής θεραπείας με φυσιολογικές τιμές κρεατινίνης ορού, αποδεικνύοντας πως αυτή δεν αποτελεί ανώτερο δείκτη της κρεατινίνης για την έγκαιρη διάγνωση της νεφρικής δυσλειτουργίας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Επιπλέον, οι Treiber et al (2014) εκτιμούν τις τιμές της Cystatin C στο αίμα του ομφάλιου ως προγνωστικό δείκτη της οξείας νεφρικής βλάβης σε 50 νεογέννητα μετά από περιγεννητική υποξία/ασφυξία σε σύγκριση με τις τιμές της κρεατινίνης, τεκμηριώνοντας πως η Cystatin C ορού αποτελεί τον πιο αξιόπιστο και ευαίσθητο δείκτη του ρυθμού πειραματικής διήθησης στα νεογέννητα.

Οι Wan et al (2013) διερευνούν τα επίπεδα της Cystatin C για την πρόβλεψη της AKI σε 56 ασθενείς με οξεία και χρόνια ηπατική ανεπάρκεια, τεκμηριώνοντας πως αυτή μπορεί να προβλέψει με υψηλό βαθμό ευαισθησίας την ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης, προβλέποντας έγκαιρα τη νεφρική δυσλειτουργία, ακόμα και σε ασθενείς με φυσιολογικές τιμές κρεατινίνης ορού. Τέλος, οι Johansson et al (2013) αξιολογούν το ρόλο της Cystatin C ως πρώιμο βιοδείκτη της ανάπτυξης οξείας νεφρικής βλάβης σε 68 ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτής και συννοσηρότητα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εμφύτευση καθετήρα αορτικής βαλβίδας (TAVI), τεκμηριώνοντας πως αυτή αποτελεί πολύτιμο δείκτη για την προεγχειρητική εκτίμηση του σχετικού κινδύνου και την έγκαιρη διάγνωση της μετεγχειρητικής νεφρικής δυσλειτουργίας, ιδιαίτερα σε σχέση με την κρεατινίνη.

#### **4.4 INTERLEUKIN-18 (IL-18)**

Η ιντερλευκίνη 18 (IL-18) είναι μια από της νέας γενιάς προ-φλεγμονώδεις κυττοκίνες, γνωστή και ως Interferon- $\gamma$  inducing factor, που προκαλεί την παραγωγή Ιντερφερόνης- $\gamma$  από τα T- λεμφοκύτταρα και τα NK (Natural killer). Στη δομή και στη λειτουργία της μοιάζει με αυτή της οικογένειας της Ιντερλευκίνης 1 και συντίθεται ως μία ανενεργός πρόδρομη μορφή (PRO-IL-18), η ενεργοποίηση της οποίας γίνεται ενδοκυττάρια από μια κυστεϊνική πρωτεάση παρόμοια με την IL-1 $\beta$ . Η IL-18 έχει προφλεγμονώδεις ιδιότητες, μια από τις οποίες είναι και η συνδρομή στην παραγωγή TNF (tumor necrosis factor), IL1, Chemokines (CXC and CC), καθώς επίσης και στην ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα kappa B. Αυξημένα επίπεδα IL-18 ανευρίσκονται σε διάφορες παθήσεις, όπως σε αυτό-άνοσα νοσήματα, αυτοάνοσες εγκεφαλο-μυελίτιδες, ρευματοειδή αρθρίτιδα, συστηματικό λύκο,



φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες νεφρίτιδες, λευχαιμία, μετεγχειρητική σήψη, χρόνια ηπατική νόσος και οξύ στεφανιαίο επεισόδιο.

Ο ρόλος της προφλεγμονώδους IL-18 στην νεφρική βλάβη από σισπλατίνη, ενδοτοξίνη, απόρριψη αλλομοσχευμάτων, φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες νεφρίτιδες, ισχαιμία επαναιμάτωσης του νεφρού και σκιαγραφικά υλικά άρχισε να γίνεται κατανοητός τα τελευταία χρόνια μέσω της εκτεταμένης έρευνας. Ο μηχανισμός δράσης της IL-18, αν και δεν είναι απόλυτα κατανοητός, φαίνεται ότι έχει κυρίαρχο ρόλο στην σωληναριακή βλάβη και στην εδραίωση της νεφρικής δυσλειτουργίας κατά την διάρκεια της φλεγμονώδους διεργασίας. Ουδετεροποίηση της IL-18 μπορεί να επιτευχθεί με μπλοκάρισμα των υποδοχέων IL-18, με αντισώματα anti-IL-18 και με IL-18 συνδεδεμένης με πρωτεΐνη. Οι τιμές της δεν αυξάνονται σε λοιμώξεις του ουροποιητικού, στη χρόνια νεφρική νόσο και σε προνεφρική αζωθαιμία και για το λόγο αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης πρόωμης έναρξης της νεφρικής βλάβης, καθώς αυξάνεται τουλάχιστον δύο ημέρες πριν την άνοδο της κρεατινίνης. Ωστόσο, το γεγονός ότι οι τιμές της αυξάνονται σε ενδοτοξιναιμία-σήψη, σε ανοσολογικά νοσήματα και σε φλεγμονώδεις καταστάσεις θέτει κάποιους περιορισμούς στη χρήση της.

Οι Daemen et al (1999), χρησιμοποιώντας μοντέλα ποντικών-πειραματόζωων, σε μία πρόωμη μελέτη της IL-18, έδειξαν πως η ισχαιμική βλάβη των νεφρικών ιστών έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή IL-12 και IL-18, παρατηρώντας πως η ρύθμιση προς τα πάνω της IL-18 mRNA συμπίπτει με την ενεργοποίηση της κασπασίνης 1 (ICE) μία ημέρα μετά την επαναιμάτωση. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα αυτό λόγω της παρατηρούμενης συσχέτισης της IL-18 με τη μείωση της ιντερφερόνης-γ (IFN) μετά τη νεφρική ισχαιμία, η οποία αντιπροσωπεύει την ανοσολογική απάντηση

στην βακτηριακή λοίμωξη. Οι Bohn et al (1998) κατέδειξαν πως η IL-18 προκαλεί χαμηλά επίπεδα παραγωγής IFN, γεγονός που με τη σειρά του οδηγεί σε στην ενεργοποίηση των μακροφάγων ώστε να παράγουν IL-12. Η συνεργατική αυτή διαδικασία μεταξύ IL-18 και IL-12 προκαλεί κατ'επέκταση σημαντική μείωση της παραγωγής IFN. Η νεφρική IL-12 mRNA ρυθμίζεται προς τα κάτω μόλις μία μέρα μετά τη νεφρική ισχαιμία αλλά ρυθμίζεται προς τα πάνω μετά από έξι τουλάχιστον ημέρες, ενώ η πρόωρη παραγωγή νεφρικής IL-18, η οποία επισυμβαίνει λόγω της απουσίας IL-12, αντιπροσωπεύει την έκφραση της IL-18 σε ένα ευρύ πεδίο κυτταρικών τύπων (Daemen et al, 1999).

Σε μεταγενέστερη έρευνα, οι Daemen et al (2001) χρησιμοποίησαν ποντίκια-πειραματόζωα όπου εφάρμοσαν μονομερή θερμική ισχαιμία ακολουθούμενη από άμεση μεταισχαιμική νεφρεκτομή, δείχνοντας πως η ουδετεροποίηση των προϊόντων της ICE δεν προκάλεσε καμία βελτίωση στη νεφρική λειτουργία, τη φλεγμονή ή την απόπτωση. Αντιθέτως, οι Melnicov et al (2001) σε παρόμοια έρευνα με πειραματόζωα απέδειξαν πως η IL-18 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη νεφρική ισχαιμία. Στους ανθρώπους, η IL-18 στα ούρα έχει αποδειχτεί πως αποτελεί αρκετά ευαίσθητο δείκτη της σωληναριακής βλάβης και πως μπορεί να οδηγήσει σε έγκαιρη παρέμβαση και βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα. Παραδειγματικά, οι Parikh et al (2004) κατέδειξαν πως ασθενείς με ισχαιμία και νεφρική νέκρωση μετά από επέμβαση μεταμόσχευσης νεφρού παρουσίασαν πολύ υψηλότερες τιμές IL-18 στα ούρα σε σχέση με ασθενείς με προνεφρική οξεία νεφρική βλάβη ή άλλες νόσους οξείας ή χρόνιας σωληναριακής ή πειραματικής βλάβης. Οι ίδιοι ερευνητές υποστηρίζουν πως χαμηλά επίπεδα IL-18 στα ούρα την ημέρα της μεταμόσχευσης του νεφρού σχετίζονται με ταχεία έκπτωση στα μετεγχειρητικά επίπεδα της κρεατινίνης ορού.

Ακόμη, οι Striz et al (2005) παρατήρησαν στατιστικά σημαντική αύξηση στα επίπεδα της IL-18 σε ασθενείς με οξεία νεφρική απόρριψη αλλομοσχεύματος σε σχέση με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση χωρίς επιπλοκές ενώ κατέδειξαν πως η IL-18 εκκρίνεται σε απάντηση αυξημένου νεκρωτικού παράγοντα άλφα (TNF-α). Οι Parikh et al (2005) σε μεταγενέστερη μελέτη τους εξέτασαν 52 ασθενείς που τελικά εμφάνισαν οξεία νεφρική βλάβη και 86 ασθενείς ως δείγμα ελέγχου, καταμετρώντας τις τιμές της ουρικής IL-18 σε ολόκληρο το δείγμα, καταλήγοντας στο συμπέρασμα πως οι αντίστοιχες τιμές αποτελούν αξιόπιστο δείκτη της πιθανής εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης, καθώς τα επίπεδα της IL-18 ήταν αυξημένα 24 και 48 ώρες πριν την ανάπτυξη κλινικά εμφανούς οξείας νεφρικής βλάβης στην πρώτη ομάδα ασθενών σε σχέση με τη δεύτερη. Συγκεκριμένα, οι Parikh et al (2005) αναφέρουν πως τιμές της IL-18 >100 pg/mL σχετίζονται με επαυξημένες πιθανότητες εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης κατά 6,5 φορές, ενώ υποστηρίζουν πως η IL-18 αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη της θνητότητας και ικανή προβλεπτική μεταβλητή της οξείας νεφρικής βλάβης ακόμα και μετά την προσαρμογή του δείγματος σε σχέση με τα δημογραφικά στοιχεία, τα επίπεδα νέκρωσης, τα επίπεδα κρεατινίνης ορού και την παραγωγή ούρων.

Αναφορικά με την παραγωγή IL-18, οι Wyburn et al (2005) σε ένα εργαστηριακό μοντέλο ποντικών-πειραματόζωων όπου εφαρμόστηκε μεταμόσχευση νεφρού κατέγραψαν στατιστικά σημαντική αύξηση ενδιάμεσης σωληναριακής βλάβης, κρεατινίνης ορού και συσσώρευσης μακροφάγων από την 5<sup>η</sup> μετεγχειρητική μέρα στα αλλομοσχεύματα σε σχέση με τα ίδια μοσχεύματα. Επίσης, τα επίπεδα IL-18 mRNA βρέθηκαν αυξημένα κατά τρεις φορές στα αλλομοσχεύματα ενώ η παραγωγή πρωτεϊνικής IL-18 βρέθηκε επίσης αυξημένη. Η εξάντληση των μακροφάγων είχε ως αποτέλεσμα σημαντική εξασθένηση της απόρριψης των αλλομοσχευμάτων, καθώς

και σημαντική μείωση της έκφρασης της IL-18 mRNA, γεγονός που οδήγησε τους ερευνητές στο συμπέρασμα πως τα μακροφάγα αποτελούν κυρίαρχη πηγή παραγωγής IL-18. Το αποτέλεσμα αυτό, μαζί με τη διαπίστωση μεταγενέστερης μελέτης των ίδιων ερευνητών (Wyburn et al, 2006) πως η έλλειψη επίδρασης στην ανάπτυξη οξείας νεφρικής απόρριψης στην ανεπάρκεια IL-18 εξηγείται καλύτερα από τον πλεονασμό του δικτύου των κυττοκινών ως αλλογενής ανοσολογική απάντηση, πλαισιώνει μία ισχυρή προβλεπτική ικανότητα της IL-18 στην εμφάνιση νεφρικής βλάβης ή απόρριψης αλλομοσχευμάτων. Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι Leslie & Meldrum (2006) υποστηρίζουν πως η μέτρηση της IL-18 στα ούρα είναι ένα ιδιαίτερα αξιόπιστο προγνωστικό και διαγνωστικό εργαλείο στη διαχείριση της οξείας νεφρικής βλάβης και της μεταμόσχευσης νεφρού. Στον παρακάτω Πίνακα 3 παρουσιάζονται συνοπτικά τα αποτελέσματα της ερευνητικής βιβλιογραφίας αναφορικά με τη συσχέτιση των τιμών της IL-18 και της οξείας νεφρικής βλάβης.

**Πίνακας 3 IL-18 και οξεία νεφρική βλάβη**

<b>Αναφορά</b>	<b>Κλινικό Περιβάλλον</b>	<b>Δείγμα</b>	<b>Σοβαρότητα ΟΞΒ</b>	<b>Αύξηση IL-18</b>
<i>Parikh et al</i>	Μονάδα εντατικής θεραπείας	138	-	50πλάσια αύξηση
<i>Parikh et al</i>	Μεταμόσχευση νεφρού	63	-	50πλάσια αύξηση
<i>Parikh et al</i>	Καρδιοχειρουργική επέμβαση	71	-	50πλάσια αύξηση
<i>Han et al</i>	Σοβαρά ασθενή παιδιά	137	-	50πλάσια αύξηση

Σε πρόσφατες μελέτες, οι Sung et al (2014) επιχειρούν να καθορίσουν αν τα επίπεδα της IL-18 αποτελούν πρώιμο προγνωστικό παράγοντα της ανάπτυξης οξείας νεφρικής βλάβης μετά από μεταμόσχευση ήπατος σε 26 ασθενείς, τεκμηριώνοντας πως οι τιμές της συγκέντρωσης αυτού του βιοδείκτη 1 ώρα μετά την επαναιμάτωση μπορούν να προβλέψουν επαρκώς την εμφάνιση AKI μετά τη μεταμόσχευση. Οι Zubowska et al (2013) καθορίζουν τη συχνότητα της εμφάνισης χρόνιας νεφρικής δυσλειτουργίας σε 85 παιδιά μέσης ηλικίας 12 ετών που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, αξιολογώντας την αποτελεσματικότητα της IL-18 στην ανίχνευση της χρόνιας νεφροπάθειας. Οι ερευνητές καταδεικνύουν πως οι συγκεντρώσεις της IL-18 είναι σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νεφροτοξικά φάρμακα, σε νεφρεκτομή και κοιλιακή ακτινοθεραπεία, καταλήγοντας στο συμπέρασμα πως αυτός ο βιοδείκτης είναι ιδιαίτερα αξιόπιστος για την ανίχνευση της χρόνιας νεφρικής βλάβης μετά από χημειοθεραπεία.

Επιπρόσθετα, οι Coca et al (2014) εξετάζουν τη σχέση μεταξύ των πρώιμων βιοδεικτών της νεφρικής βλάβης και της θνησιμότητας από κάθε αιτία σε ένα δείγμα 1199 ενήλικων ασθενών που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, αποδεικνύοντας πως η IL-18 κατά τη διάρκεια της άμεσης μετεγχειρητικής περιόδου είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, καθώς παρέχει πολύτιμη προγνωστική πληροφόρηση σχετικά με τον κίνδυνο θνησιμότητας σε ασθενείς με και χωρίς οξεία νεφρική βλάβη. Ακόμη, οι Duan et al (2013) διερευνούν το ρόλο της IL-18 ως πρώιμο προγνωστικό δείκτη της νεφροπάθειας σε 60 ηλικιωμένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία, αποδεικνύοντας στατιστικά σημαντικά αυξημένες τιμές της 24 ώρες μετά την παρέμβαση και καταλήγοντας στο συμπέρασμα πως η IL-18 μπορεί να προβλέψει επαρκώς τη νεφρική δυσλειτουργία σε ηλικιωμένους ασθενείς, ιδιαίτερα σε σχέση με την κρεατινίνη. Τέλος, οι Liu et al (2013) πραγματοποιούν μία μετά-

ανάλυση 18 προηγούμενων ερευνών, συμπεριλαμβάνοντας 4512 ασθενείς συνολικά, σχετικά με τη διαγνωστική αξία της IL-18 για την πρόβλεψη της οξείας νεφρικής βλάβης σε διάφορες κλινικές καταστάσεις. Οι ερευνητές αποδεικνύουν πως η IL-18 αποτελεί ένα χρήσιμο βιοδείκτη της ΑΚΙ με μέτρια προγνωστική ισχύ, η οποία ωστόσο αυξάνεται σε πληθυσμούς ασθενών μικρότερης ηλικίας σε σχέση με τους ενήλικες.

Συνοπτικά, η πιθανότερη εξήγηση της περιορισμένης προόδου αναφορικά με την αντιμετώπιση της οξείας νεφρικής βλάβης σε κλινικό επίπεδο είναι η έλλειψη ευαίσθητων βιοδεικτών, ικανών να εντοπίσουν έγκαιρα τη νεφρική βλάβη. Όπως προαναφέρθηκε, η κρεατινίνη ορού αποτελεί το βασικό διαγνωστικό εργαλείο της οξείας νεφρικής βλάβης στην κλινική πράξη αλλά παρέχει αμφιλεγόμενα αποτελέσματα, λόγω των περιορισμών που την πλαισιώνουν, κυρίως αναφορικά με το χρόνο εντοπισμού της βλάβης. Η απουσία μίας «τροπονίνης του νεφρού», όπως αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία, οδηγεί σε καθυστερημένη χρονικά διάγνωση και κατ'επέκταση σε αναβολή της θεραπευτικής παρέμβασης στην οξεία νεφρική βλάβη, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό λόγω του αξιώματος πως η έγκαιρη διάγνωση αυξάνει σημαντικά τις πιθανότητες βελτίωσης της νεφρικής δυσλειτουργίας σε όλες τις κλινικές καταστάσεις. Στον παρακάτω Πίνακα 4 παρουσιάζονται συνοπτικά οι μοριακοί δείκτες της οξείας νεφρικής βλάβης αναφορικά με τις αντίστοιχες πηγές δείγματος και τη διαγνωστική ικανότητα που παρέχουν σε σχέση με διάφορες κλινικές καταστάσεις.

**Πίνακας 4 Σύνοψη μοριακών δεικτών και κλινικές καταστάσεις**

Μοριακός δείκτης	Πηγή	Καρδιοχειρουργική επέμβαση	Νεφροπάθεια		Μεταμόσχευση νεφρού
			από σκιαγραφικά	Νέκρωση	
<i>NGAL</i>	Πλάσμα	Πρόωρη	Πρόωρη	Πρόωρη	Πρόωρη
<i>Cystatin c</i>	Πλάσμα	Ενδιάμεση	Ενδιάμεση	Ενδιάμεση	Ενδιάμεση
<i>NGAL</i>	Ούρα	Πρόωρη	Πρόωρη	Πρόωρη	Πρόωρη
<i>IL-18</i>	Ούρα	Ενδιάμεση	Απούσα	Ενδιάμεση	Ενδιάμεση

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΤΑΣΗ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

#### 5.1 ΣΚΟΠΟΣ

Πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει να αναδείξουν τις αρνητικές επιπτώσεις της εξωσωματικής λιθοθρυψίας στη λειτουργικότητα του νεφρού, τις δευτεροπαθείς βλάβες στα κύτταρα και στην μικροκυκλοφορία του νεφρού, την αιμορραγία, την ισχαιμία και την δημιουργία ελεύθερων ριζών μέσα στο νεφρικό παρέγχυμα, καθώς και παράγοντες, οι οποίοι οδηγούν σε διήθηση με φλεγμονώδη κύτταρα, ίνωση και απώλεια αρχιτεκτονικής και λειτουργικότητας του ιστού που έχει υποστεί βλάβη από τα κρουστικά κύματα της εξωσωματικής λιθοθρυψίας. Παράλληλα, η μελέτη διαφόρων μοριακών δεικτών της οξείας νεφρικής βλάβης, καθώς και η προσπάθεια ανάδειξης της ιστικής βλάβης του νεφρού μετά την εξωσωματική λιθοτριψία, με την βοήθεια του απεικονιστικών μεθόδων, του ραδιενεργού σπινθηρογραφήματος των νεφρών, της αξονικής τομογραφίας (CT) και της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) δεν κατάφεραν να αναδείξουν βιολογικούς μοριακούς δείκτες ή απεικονιστικές μεθόδους που να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην κλινική πράξη για την έγκαιρη διάγνωση και την παρακολούθηση της οξείας νεφρικής βλάβης μετά την εξωσωματική λιθοτριψία.

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής σε ερευνητικό επίπεδο είναι η αξιολόγηση των μοριακών δεικτών neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), cystatinC και Interleukin-18 (IL-18) στο πλάσμα και στα ούρα πριν και

μετά την εξωσωματική λιθοτριψία, καθώς και η συσχέτιση αυτών των δεικτών με άλλους παράγοντες του ασθενούς και μεταβλητές της λιθίασης, ώστε να αναδειχθεί το πλαίσιο της οξείας νεφρικής βλάβης στην εξωσωματική λιθοτριψία.

## **5.2 ΔΕΙΓΜΑ**

Το δείγμα αποτελείται από 37 ασθενείς με λιθίαση νεφρού, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν για πρώτη φορά με εξωσωματική λιθοτριψία με έναν από τους πιο σύγχρονους ηλεκτρομαγνητικούς εξωσωματικούς λιθοθρύπτες, τον Dornier Lithotripter S II. Οι ασθενείς μελετήθηκαν βάσει των χαρακτηριστικών της ηλικίας, του φύλου, του βάρους σώματος (BMI), των συνοδών παθήσεων και της λήψης φαρμακοθεραπευτικής αγωγής, ενώ η συλλογή των κλινοπαθολογικών στοιχείων του ασθενούς αναφέρεται στο μέγεθος των λίθων, καθώς και στον αριθμό και τη θέση τους.

## **5.3 ΣΥΛΛΟΓΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ**

Η συλλογή του βιολογικού υλικού έγινε κατά τις εξής φάσεις:

- ✓ Πριν την συνεδρία της εξωσωματικής λιθοθρυψία έγινε λήψη ούρων και αίματος από τους ασθενείς.
- ✓ Έξι ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία έγινε η λήψη του δεύτερου δείγματος αίματος και ούρων από τους ασθενείς.
- ✓ Τρεις ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία έγινε η λήψη του τρίτου δείγματος αίματος και ούρων από τους ασθενείς.
- ✓ Δέκα ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία έγινε η λήψη του τέταρτου δείγματος αίματος και ούρων από τους ασθενείς.

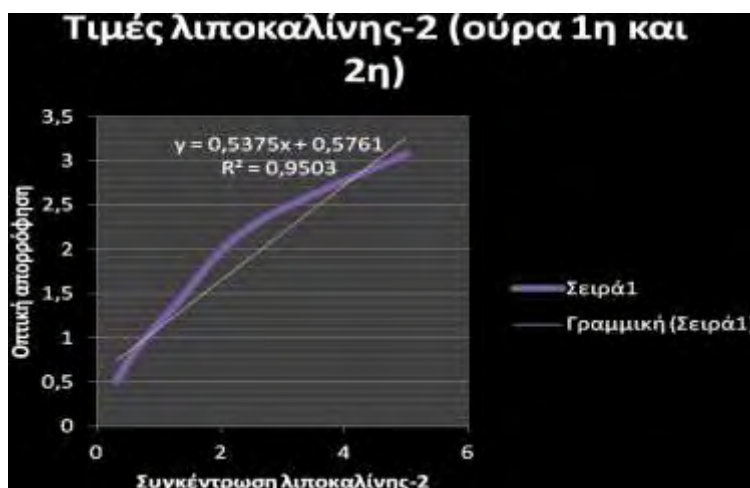
Τα παραπάνω βιολογικά υλικά λήφθηκαν από τους ασθενείς σε συνθήκες αντισηψίας, φυγοκεντρήθηκαν με 3000στροφές/λεπτό, για 15 λεπτά και στη συνέχεια το φυγοκεντρηθέν υλικό τοποθετήθηκε σε μη ηπαρινισμένα σωληνάρια σε ποσότητα 10 μL, ενώ η διατήρησή τους έγινε σε θερμοκρασία  $-70^{\circ}$  C. Επιπλέον, η τεχνική που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των μοριακών δεικτών ήταν η μέθοδος ELISA, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή των αντιδραστηρίων.

Αναφορικά με τη μέθοδο ELISA Biovendor (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay) για την ανάλυση του μοριακού δείκτη της ανθρώπινης NGAL, αυτή βασίζεται στην εξής αρχή ανάλυσης. Τα στάνταρ, τα κοντρόλ ελέγχου και τα δείγματα επωάζονται σε πηγαδάκια μικροπλάκας προκαλυμμένα με πολυκλωνικό αντίσωμα έναντι της ανθρώπινης λιποκαλίνης-2. Μετά από μία ώρα επώασης και πλυσίματος, πολυκλωνικό αντίσωμα σημασμένο με βιοτίνη έναντι της ανθρώπινης λιποκαλίνης-2 προστίθεται και απωάζεται με τη δεσμευμένη λιποκαλίνη-2 για μία ώρα. Μετά από ένα δεύτερο πλύσιμο, το σύζευγμα στρεπταβιδίνης-HRP προστίθεται και μετά από 30 λεπτά επώασης και το τελευταίο πλυτικό βήμα, το υπόλοιπο σύζευγμα αφήνεται να αντιδράσει με το διάλυμα υποστρώματος. Η αντίδραση τερματίζεται με την προσθήκη ενός όξινου διαλύματος και η απορρόφηση του προκύπτοντος κίτρινου προϊόντος μετριέται. Η απορρόφηση είναι ανάλογη με τη συγκέντρωση της λιποκαλίνης-2. Τέλος, μία καμπύλη αναφοράς κατασκευάζεται σχεδιάζοντας τις τιμές απορρόφησης σε σχέση με τις συγκεντρώσεις των στάνταρ και οι άγνωστες συγκεντρώσεις των δειγμάτων καθορίζονται χρησιμοποιώντας αυτήν την καμπύλη αναφοράς. Παρακάτω παρουσιάζονται οι τιμές συγκέντρωσης και απορρόφησης, καθώς και η καμπύλη αναφοράς για την ανάλυση της NGAL αίματος και ούρων για τις 4 μετρήσεις του βιολογικού υλικού.

Πίνακας 5 Τιμές ανθρώπινης λιποκαλίνης-2 (NGAL) – Ούρα 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> μέτρηση

Συγκέντρωση	Απορρόφηση
10	OVER
5	3,083
2,5	2,267
1,25	1,359
0,625	0,862
0,3125	0,517

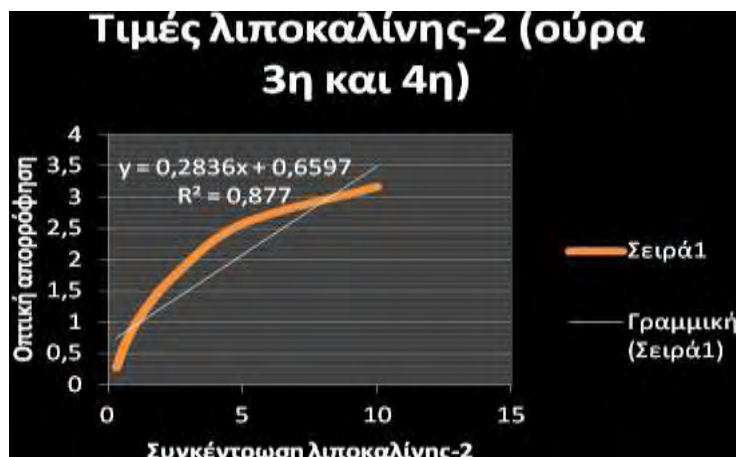
Εικόνα 4 Καμπύλη αναφοράς, Τιμές ανθρώπινης λιποκαλίνης-2 (NGAL) – Ούρα 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> μέτρηση



Πίνακας 6 Τιμές ανθρώπινης λιποκαλίνης-2 (NGAL) – Ούρα 3<sup>η</sup> και 4<sup>η</sup> μέτρηση

Συγκέντρωση	Απορρόφηση
10	3,164
5	2,572
2,5	1,757
1,25	1,124
0,625	0,646
0,3125	0,278

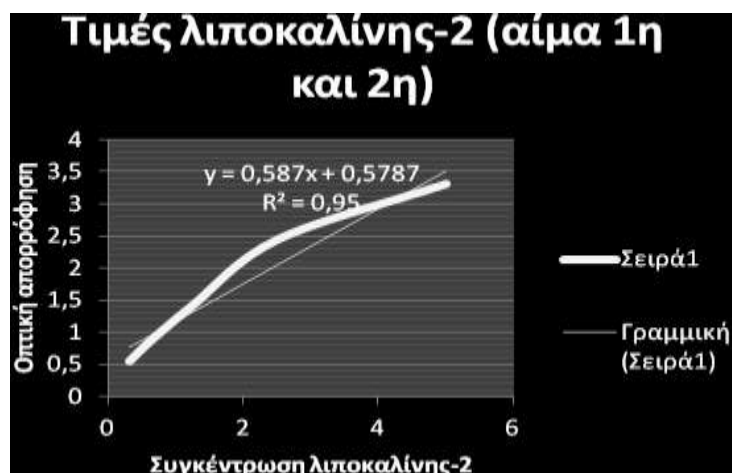
Εικόνα 5 Καμπύλη αναφοράς, Τιμές ανθρώπινης λιποκαλίνης-2 (NGAL) – Ούρα 3<sup>η</sup> και 4<sup>η</sup> μέτρηση



Πίνακας 7 Τιμές ανθρώπινης λιποκαλίνης-2 (NGAL) – Αίμα 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> μέτρηση

Συγκέντρωση	Απορρόφηση
10	OVER
5	3,313
2,5	2,443
1,25	1,418
0,625	0,862
0,3125	0,544

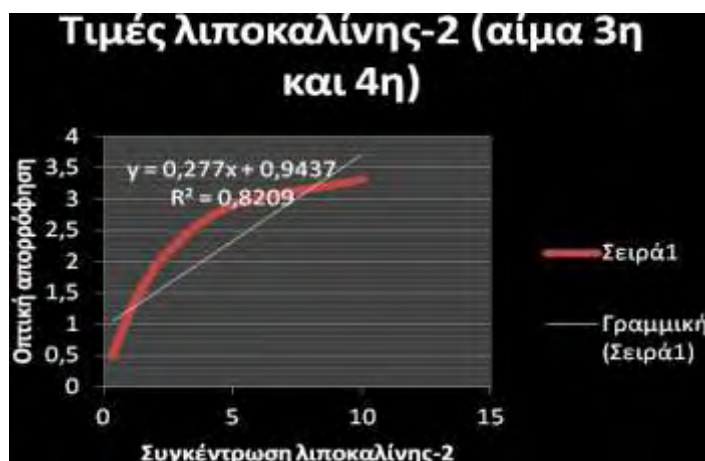
Εικόνα 6 Καμπύλη αναφοράς, Τιμές ανθρώπινης λιποκαλίνης-2 (NGAL) – Αίμα 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> μέτρηση



**Πίνακας 8 Τιμές ανθρώπινης λιποκαλίνης-2 (NGAL) – Αίμα 3<sup>η</sup> και 4<sup>η</sup> μέτρηση**

Συγκέντρωση	Απορρόφηση
10	3,315
5	2,902
2,5	2,164
1,25	1,414
0,625	0,821
0,3125	0,5

**Εικόνα 7 Καμπύλη αναφοράς, Τιμές ανθρώπινης λιποκαλίνης-2 (NGAL) – Αίμα 3<sup>η</sup> και 4<sup>η</sup> μέτρηση**



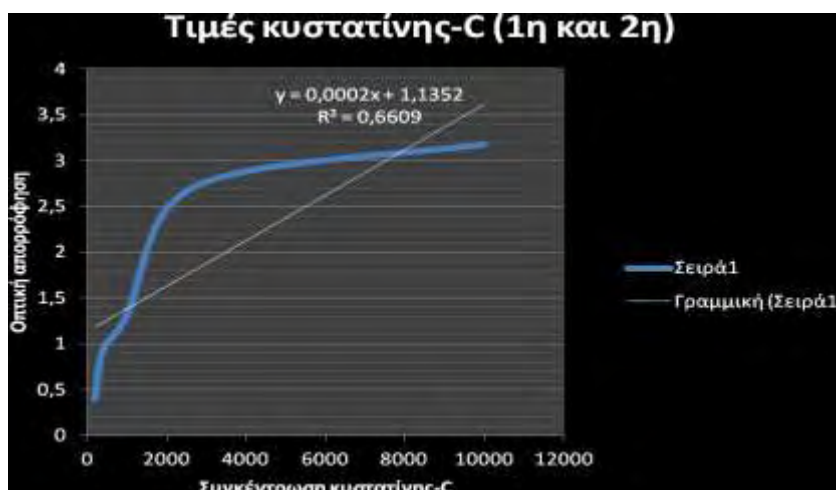
Στην Elisa της Biovendor για την ανθρώπινη κυστατίνη-C, τα στάνταρντ, τα κοντρόλ ελέγχου και τα δείγματα επωάζονται στα πηγαδάκια της μικροτιτλοποιημένης πλάκας που είναι προ-καλυμμένα με αντίσωμα έναντι της ανθρώπινης κυστατίνης-C. Μετά τα 30 λεπτά επώασης και το πλύσιμο, πολυκλωνικό αντίσωμα έναντι της ανθρώπινης κυστατίνης-C, συζευγμένο με horseradish υπεροξειδάση (HRP) προστίθεται στα πηγαδάκια και επωάζεται για 30 λεπτά με την δεσμευμένη κυστατίνη-C. Ακολουθώντας ένα άλλο βήμα πλυσίματος, το υπόλοιπο HRP σύζευγμα αφήνεται να αντιδράσει με το διάλυμα υποστρώματος. Η αντίδραση τερματίζεται με την προσθήκη ενός όξινου διαλύματος και η απορρόφηση του προκύπτοντος κίτρινου προϊόντος μετρείται. Η απορρόφηση είναι ανάλογη με την συγκέντρωση της

κυστατίνης-C. Μια καμπύλη αναφοράς κατασκευάζεται σχεδιάζοντας τις τιμές απορρόφησης σε σχέση με τις συγκεντρώσεις της κυστατίνης-C των στάνταρντ, και οι άγνωστες συγκεντρώσεις των δειγμάτων καθορίζονται χρησιμοποιώντας αυτή την καμπύλη αναφοράς. Παρακάτω παρουσιάζονται οι τιμές απορρόφησης και συγκέντρωσης της ανθρώπινης κυστατίνης-C, καθώς και η καμπύλη αναφοράς για την ανάλυση αυτού του βιολογικού δείκτη και για τις τέσσερις μετρήσεις του βιολογικού υλικού.

**Πίνακας 9 Τιμές ανθρώπινης κυστατίνης-C (cystatin C) – Αίμα 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> μέτρηση**

Συγκέντρωση	Απορρόφηση
10000	3,174
4000	2,883
2000	2,47
1000	1,31
400	0,933
200	0,397

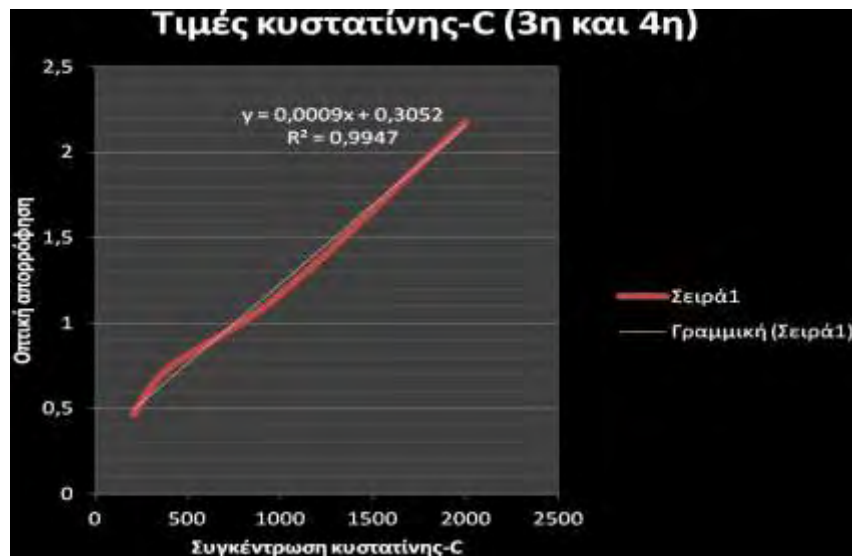
**Εικόνα 8 Καμπύλη αναφοράς, Τιμές ανθρώπινης κυστατίνης-C (cystatin C) – Αίμα 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> μέτρηση**



**Πίνακας 10 Τιμές ανθρώπινης κυστατίνης-C (cystatin C) – Αίμα 3<sup>η</sup> και 4<sup>η</sup> μέτρηση**

Συγκέντρωση	Απορρόφηση
10000	OVER
4000	OVER
2000	2,177
1000	1,172
400	0,7415
200	0,465

**Εικόνα 9 Καμπύλη αναφοράς, Τιμές ανθρώπινης κυστατίνης-C (cystatin C) – Αίμα 3<sup>η</sup> και 4<sup>η</sup> μέτρηση**



Τέλος, για την ανάλυση της ανθρώπινης ιντερλευκίνης-18 με τη μέθοδο ELISA ακολουθείται η εξής μέθοδος. Ένα αντίσωμα έναντι της ανθρώπινης ιντερλευκίνης-18 είναι προσροφημένο στα μικροπηγαδάκια. Η ανθρώπινη ιντερλευκίνη-18 που είναι παρούσα στο δείγμα ή στα στάνταρντ προσδένεται με τα αντισώματα που είναι προσροφημένα στα μικροπηγαδάκια. Ένα συζευγμένο με βιοτίνη αντίσωμα για την ανθρώπινη ιντερλευκίνη-18 προστίθεται και συνδέεται με την ανθρώπινη ιντερλευκίνη-18 που έχει δεσμευθεί από το πρώτο αντίσωμα. Ακολουθώντας την επώαση το ασύζευκτο συζευγμένο με βιοτίνη αντίσωμα για την ανθρώπινη

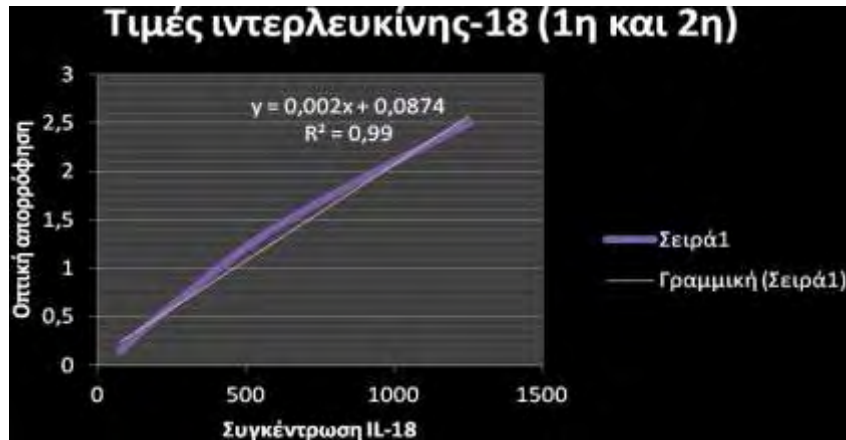


ιντερλευκίνη-18 απομακρύνεται κατά τη διάρκεια ενός βήματος πλυσίματος. Στρεπταβιδίνη-HRP προστίθεται και προσδένεται με το συζευγμένο με βιοτίνη αντίσωμα για την ανθρώπινη ιντερλευκίνη-18. Μετά την επώαση η ασύζευκτη στρεπταβιδίνη-HRP απομακρύνεται κατά τη διάρκεια ενός βήματος πλυσίματος, και διάλυμα υποστρώματος που μπορεί να αντιδράσει με την HRP προστίθεται στα πηγαδάκια. Ένα χρωματισμένο προϊόν σχηματίζεται σε αναλογία με το ποσό της ανθρώπινης ιντερλευκίνης-18 που είναι παρούσα στο δείγμα ή στο στάνταρντ. Η αντίδραση τερματίζεται με την προσθήκη οξέος και η απορρόφηση μετρείται στα 450 nm. Μια καμπύλη αναφοράς σχηματίζεται από τα διαλύματα των 7 ανθρώπινων στάνταρντ ιντερλευκίνης-18 και η συγκέντρωση του δείγματος ως προς την ανθρώπινη ιντερλευκίνη-18 προσδιορίζεται. Παρακάτω παρουσιάζονται οι τιμές συγκέντρωσης και απορρόφησης για την ανθρώπινη ιντερλευκίνη-18, καθώς και η αντίστοιχη καμπύλη αναφοράς για τις τέσσερις μετρήσεις του βιολογικού υλικού.

**Πίνακας 11 Τιμές ανθρώπινης ιντερλευκίνης-18 (IL-18) – Ούρα 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> μέτρηση**

<b>Συγκέντρωση</b>	<b>Απορρόφηση</b>
<b>5000</b>	<b>OVER</b>
<b>2500</b>	<b>OVER</b>
<b>1250</b>	<b>2,503</b>
<b>625</b>	<b>1,468</b>
<b>313</b>	<b>0,766</b>
<b>156</b>	<b>0,372</b>
<b>78</b>	<b>0,15</b>

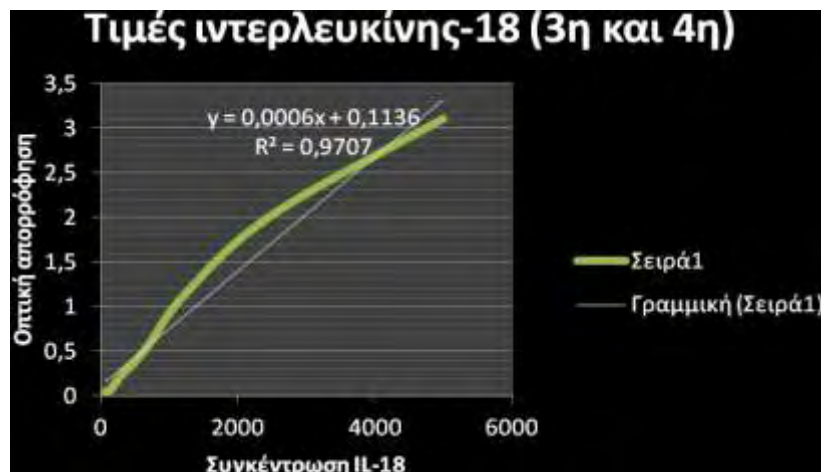
Εικόνα 10 Καμπύλη αναφοράς, Τιμές ανθρώπινης ιντερλευκίνης-18 (IL-18) – Ούρα 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> μέτρηση



Πίνακας 12 Τιμές ανθρώπινης ιντερλευκίνης-18 (IL-18) – Ούρα 3<sup>η</sup> και 4<sup>η</sup> μέτρηση

Συγκέντρωση	Απορρόφηση
5000	3,108
2500	2,028
1250	1,155
625	0,492
313	0,239
156	0,079
78	0,042

Εικόνα 11 Καμπύλη αναφοράς, Τιμές ανθρώπινης ιντερλευκίνης-18 (IL-18) – Ούρα 3<sup>η</sup> και 4<sup>η</sup> μέτρηση



## 5.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για την αποσαφήνιση των δημογραφικών και ιατρικών χαρακτηριστικών που διέπουν το χρησιμοποιούμενο στη στατιστική μελέτη δείγμα ασθενών, χρησιμοποιείται διαγραμματική απεικόνιση με τη χρήση πιτών, ραβδογραμμάτων και ιστογραμμάτων.

Για την συσχέτιση των μετρήσεων των μοριακών δεικτών NGAL πλάσματος, NGAL ούρων, CYSTATIN C πλάσματος και Interleukin 18 ούρων στις 4 φάσεις συλλογής βιολογικού υλικού μεταξύ τους, χρησιμοποιείται ο έλεγχος t ύπαρξης στατιστικά σημαντικών διαφορών για ζευγαρωτές παρατηρήσεις.

Για τη συσχέτιση των μετρήσεων των μοριακών δεικτών NGAL πλάσματος, NGAL ούρων, CYSTATIN C πλάσματος και Interleukin 18 ούρων στις 4 φάσεις συλλογής βιολογικού υλικού με το μέγεθος του λίθου, τον αριθμό των κρουστικών κυμάτων κατά την λιθοθρυψία, την συνολική ενέργεια της λιθοθρυψίας, την ένταση της λιθοθρυψίας, την χρονική διάρκεια της λιθοθρυψίας, το βάρος και το δείκτη μάζας σώματος του ασθενή και το πάχος του φλοιού του νεφρού του ασθενή χρησιμοποιείται ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson.

Για τη συσχέτιση των μετρήσεων των μοριακών δεικτών NGAL πλάσματος, NGAL ούρων, CYSTATIN C πλάσματος και Interleukin 18 ούρων στις 4 φάσεις συλλογής βιολογικού υλικού, με τη θέση του λίθου, την ύπαρξη συνοδών παθήσεων και τη λήψη φαρμάκων, χρησιμοποιείται ο έλεγχος t ύπαρξης στατιστικά σημαντικών διαφορών για ανεξάρτητα δείγματα.

Το καθοριζόμενο επίπεδο σημαντικότητας για τη διεξαγωγή συσχετίσεων και ελέγχων ύπαρξης στατιστικά σημαντικών διαφορών είναι το 1% ( $\alpha=0,01$ ) και για την

εξαγωγή των αποτελεσμάτων της μελέτης θα χρησιμοποιηθεί το στατιστικό πακέτο  
IBM SPSS Statistics 20.0..

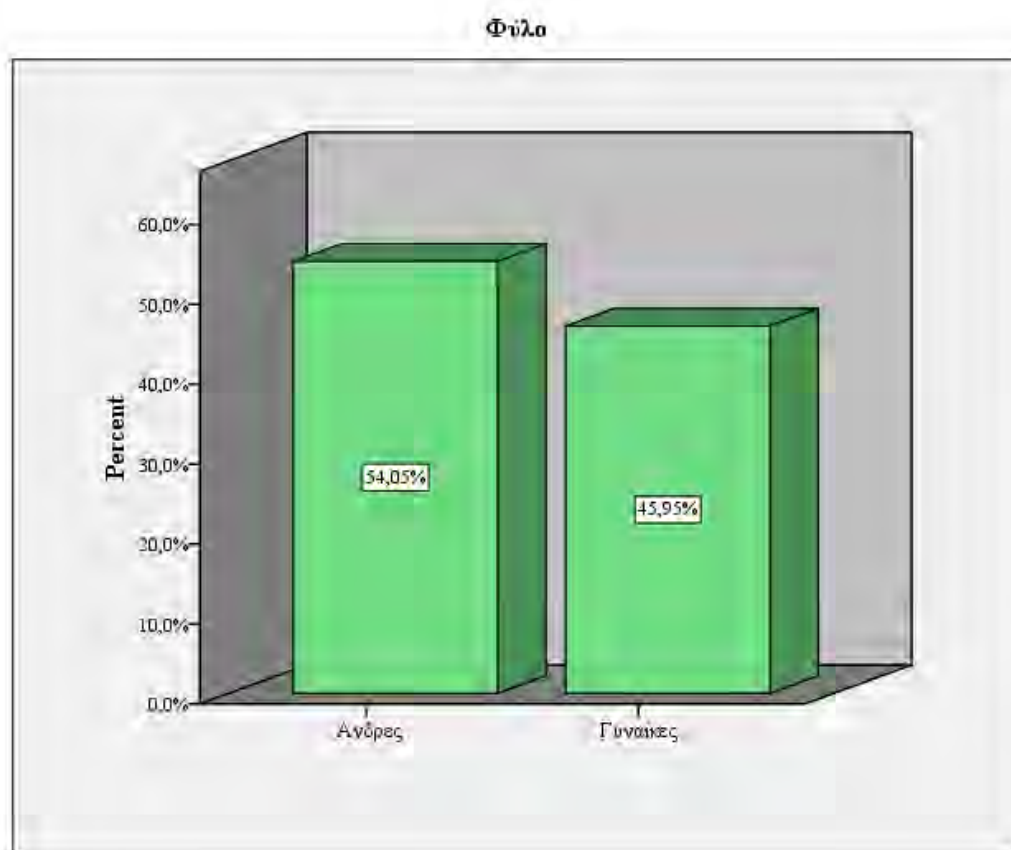
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 6.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

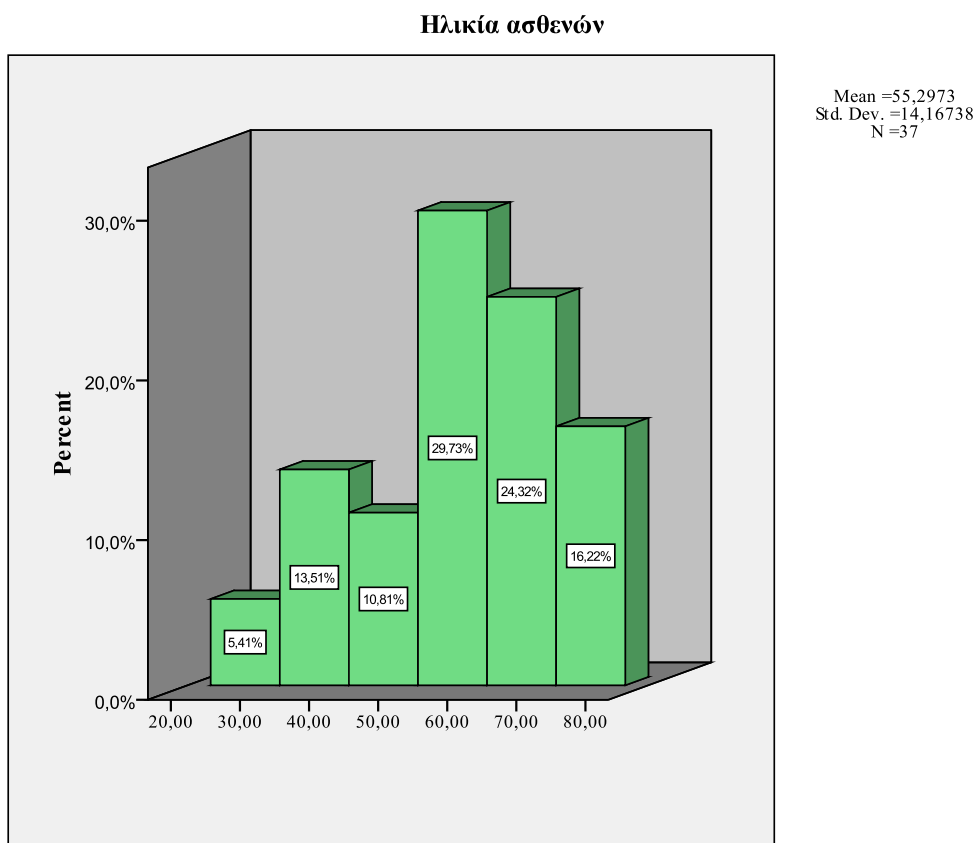
Ξεκινώντας την αποσαφήνιση των χαρακτηριστικών του δείγματος μας, αρχικά παρατηρούμε ότι αυτό αποτελείται κατά 54,05% από άνδρες και κατά 45,95% από γυναίκες.

Γράφημα 1 Φύλο ασθενών



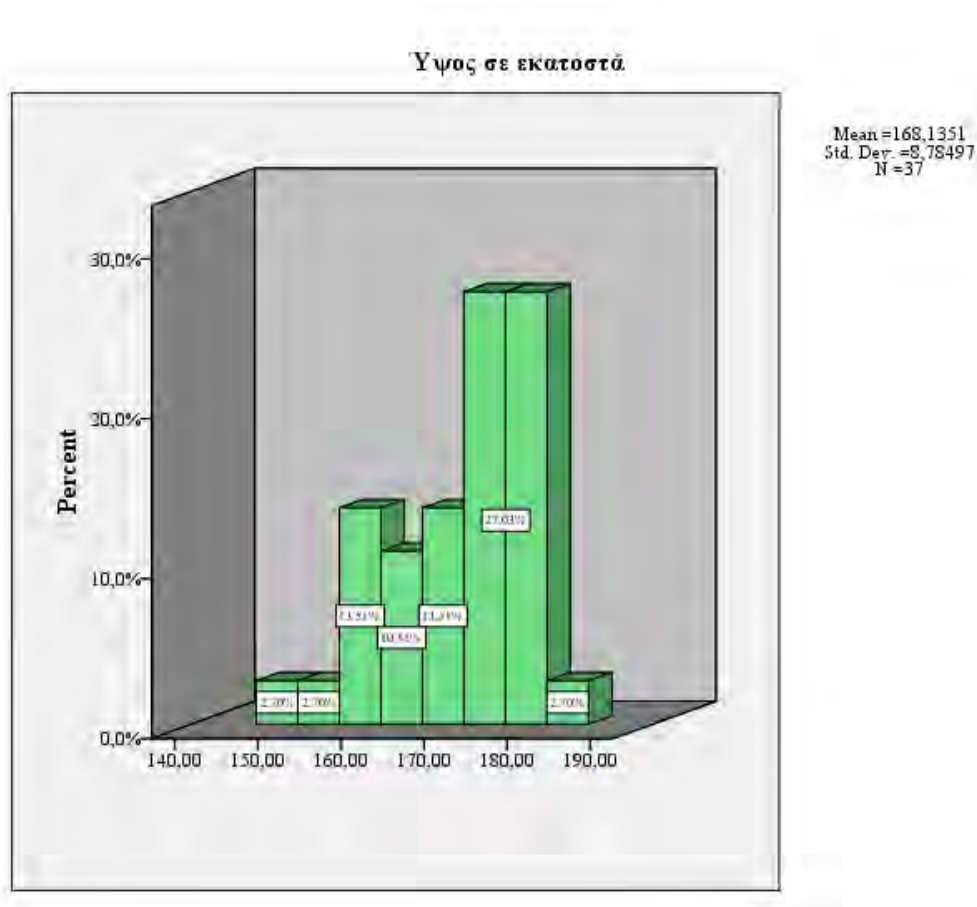
Εν συνεχεία παρατηρείται ότι η ηλικιακή κατανομή των ασθενών παρουσιάζει μέση τιμή ίση με 55,3 περίπου έτη με τυπική απόκλιση 14,16 ετών. Ο μεγαλύτερος όγκος ασθενών είναι άνω των 50 ετών.

**Γράφημα 2 Ηλικία ασθενών**



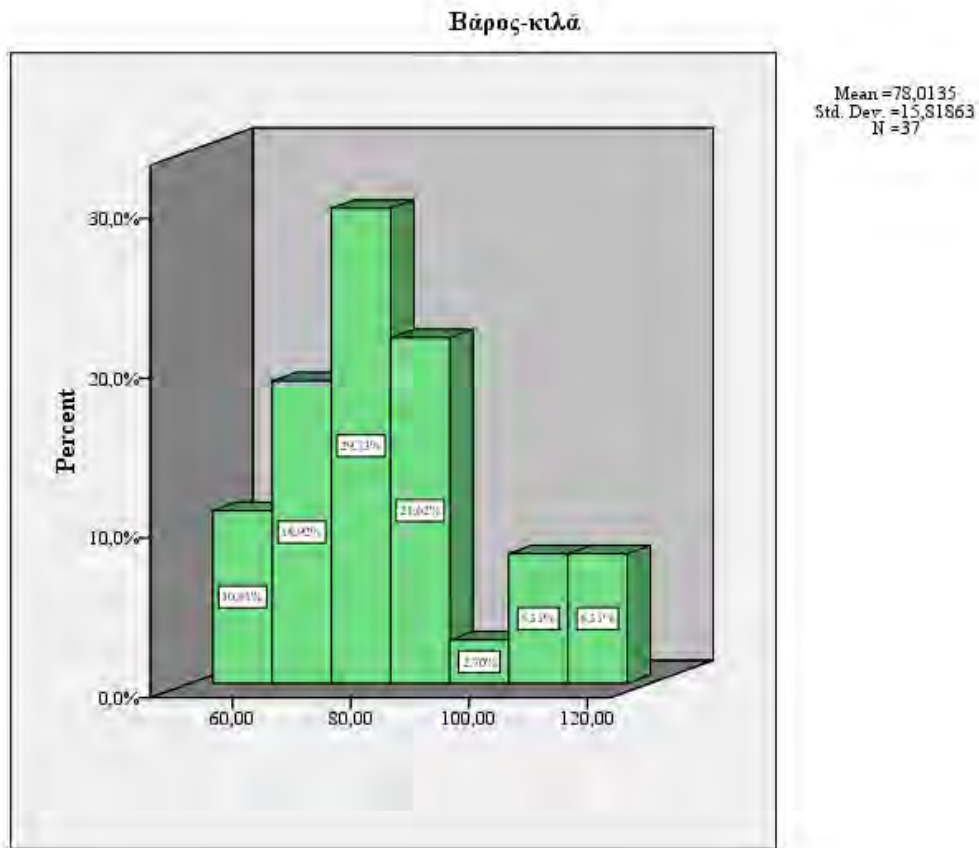
Κατά μέσο όρο οι συμμετέχοντες στην έρευνα έχουν ύψος που αγγίζει τα 1,68 μέτρα. Το 5,40% του δείγματος έχει ύψος έως 1,60 μέτρα, το 24,32% από 1,60 έως 1,70 μέτρα, το 40,54% από 1,70 έως 1,80 μέτρα και το υπόλοιπο 29,73% του δείγματος είναι άνω των 1,80 μέτρων.

### Γράφημα 3 Ύψος ασθενών



Το βάρος των συμμετεχόντων στην έρευνα αγγίζει τα 78 κιλά περίπου κατά μέσο όρο. Το 10,81% ζυγίζει κάτω από 65 κιλά, το 18,92% από 65 έως 75 κιλά, το 29,73% από 75 έως 85 κιλά, το 21,62% από 85 έως 95 κιλά ενώ το υπόλοιπο 18,92% των ασθενών του δείγματος μας ζυγίζει πάνω από 95 κιλά.

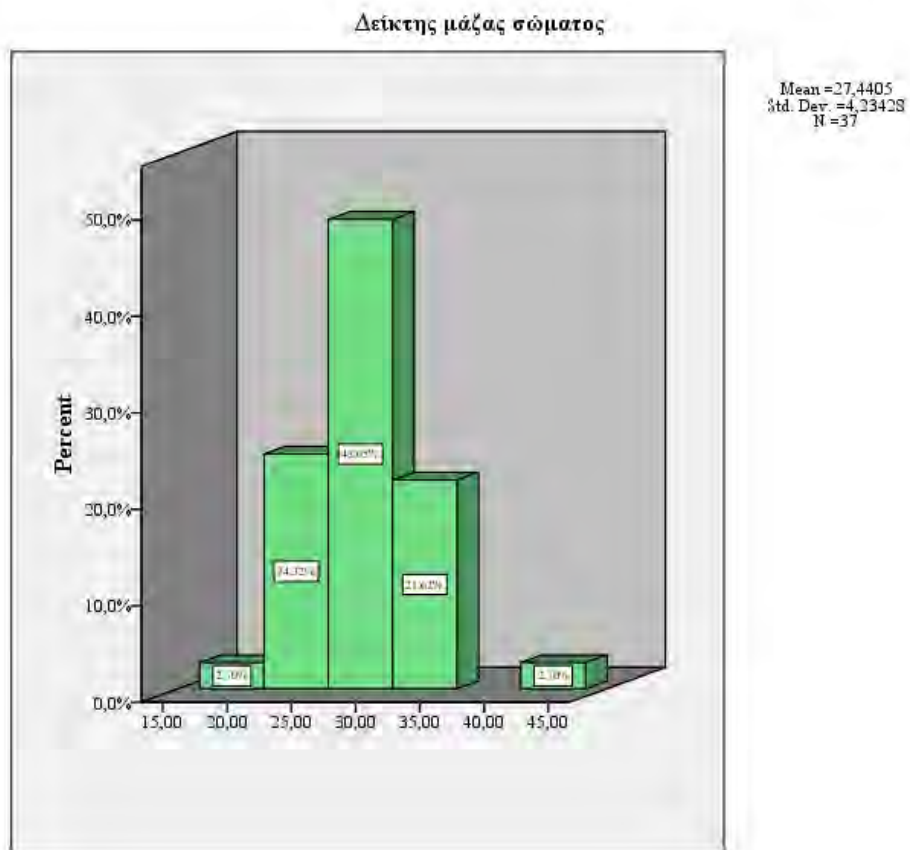
## Γράφημα 4 Βάρος ασθενών



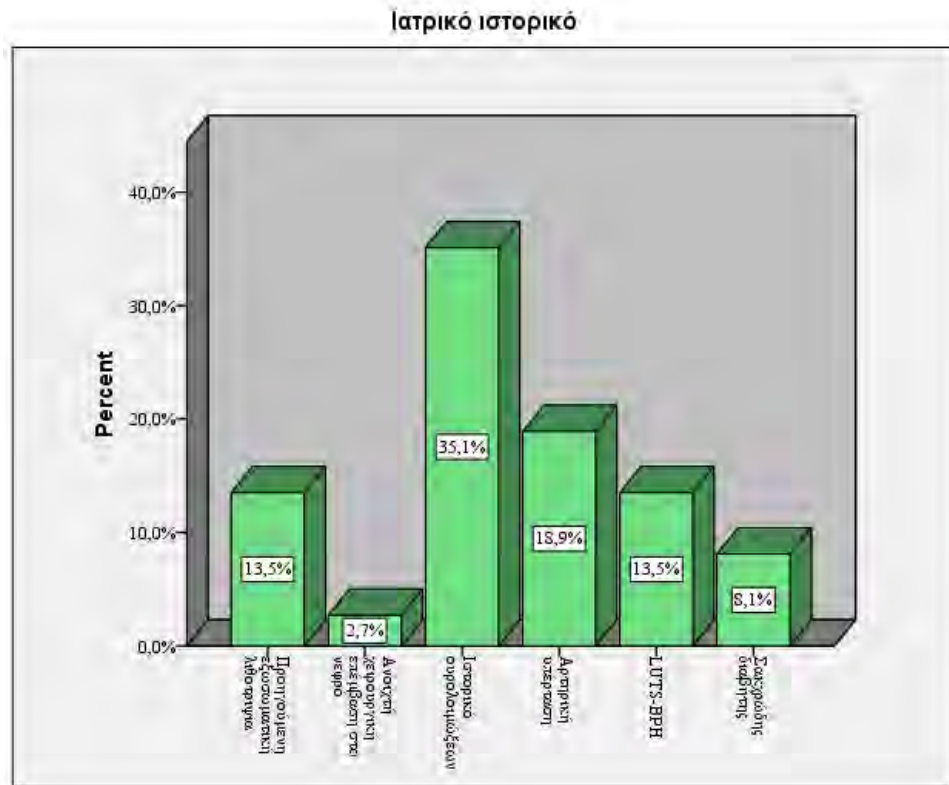
Σαν συνέπεια των παραπάνω ο Δείκτης Μάζας Σώματος του δείγματος μας αγγίζει κατά μέσο όρο το  $27,44 \pm 4,23$ . Παράλληλα, στο γράφη 6, παρουσιάζεται το ατρικό ιστορικό των ασθενών του δείγματος.



Γράφημα 5 Δ.Μ.Σ. ασθενών

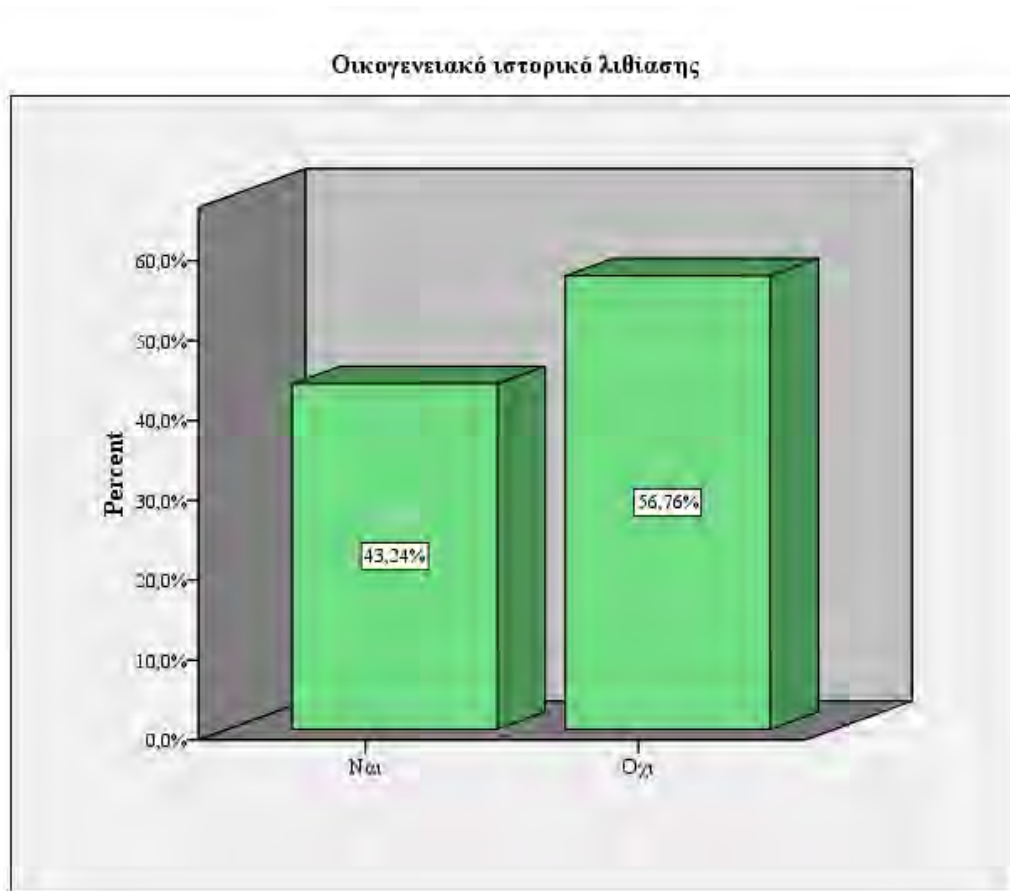


## Γράφημα 6 Ιατρικό ιστορικό



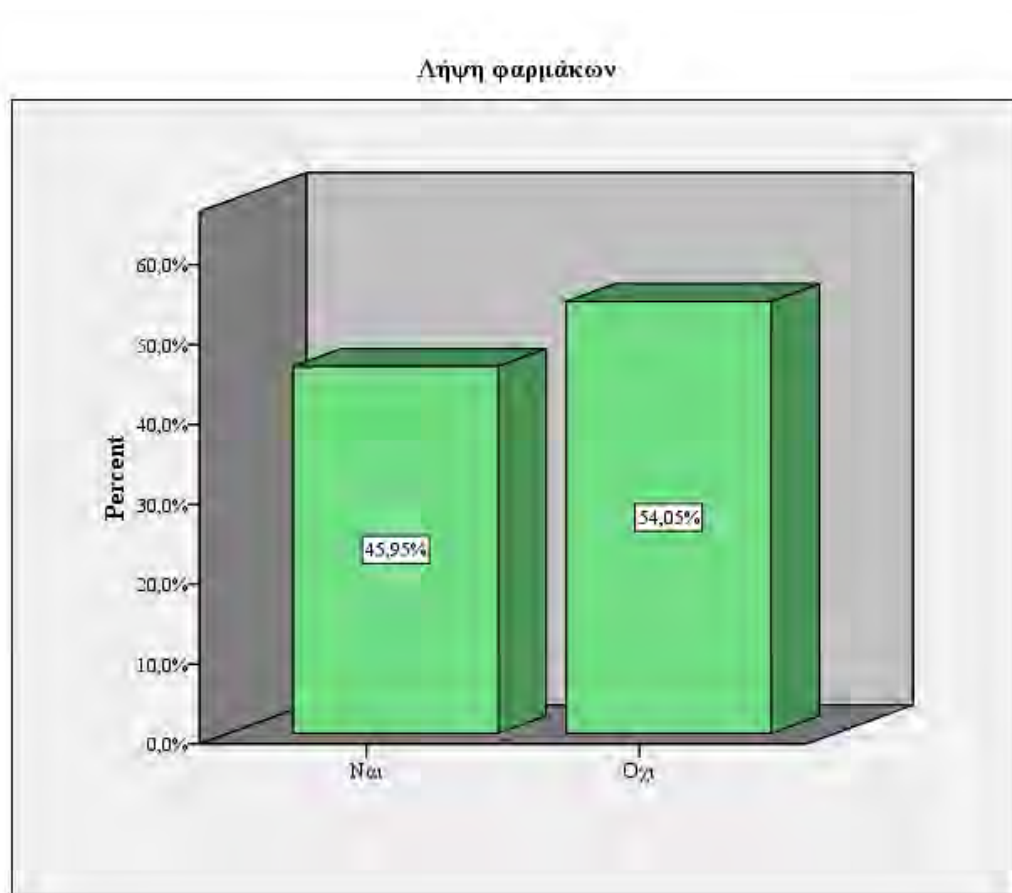
Όσον αφορά την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού λιθίασης, αυτή παρατηρείται στο 43,24% του δείγματος ασθενών που συμμετείχαν στην έρευνα.

## Γράφημα 7 Οικογενειακό ιστορικό λιθίασης



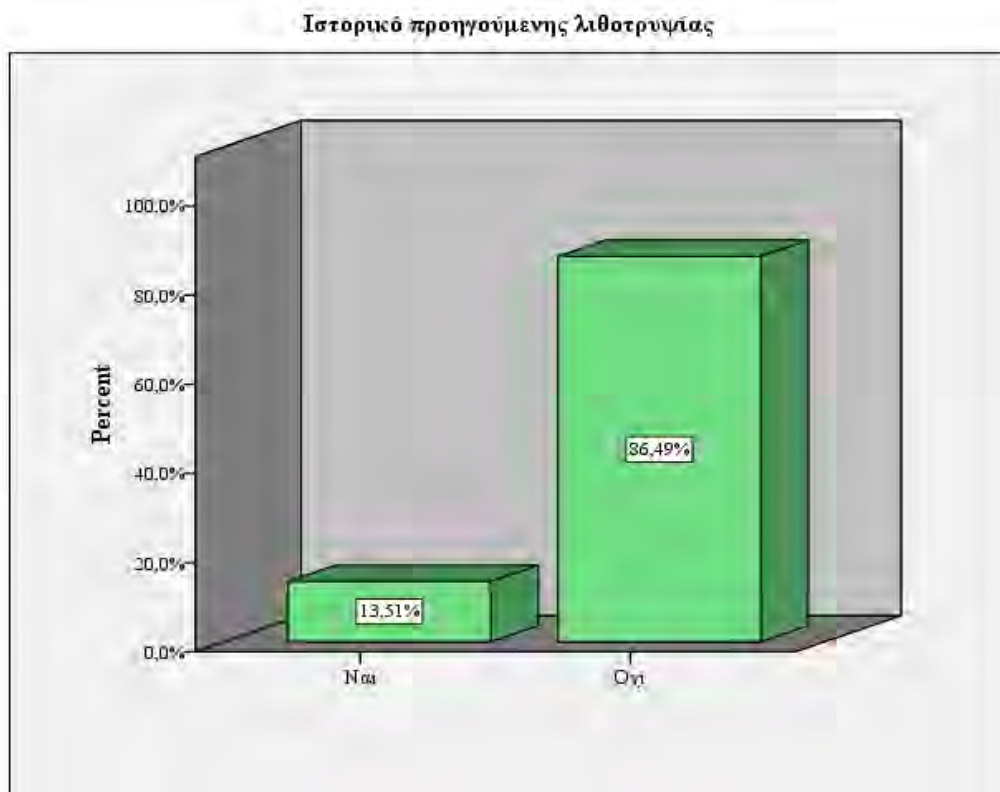
Ελαφρώς υψηλότερο είναι το ποσοστό αυτών που κάνουν συστηματική χρήση φαρμάκων αγγίζοντας το 45,95% του δείγματος.

## Γράφημα 8 Λήψη φαρμάκων

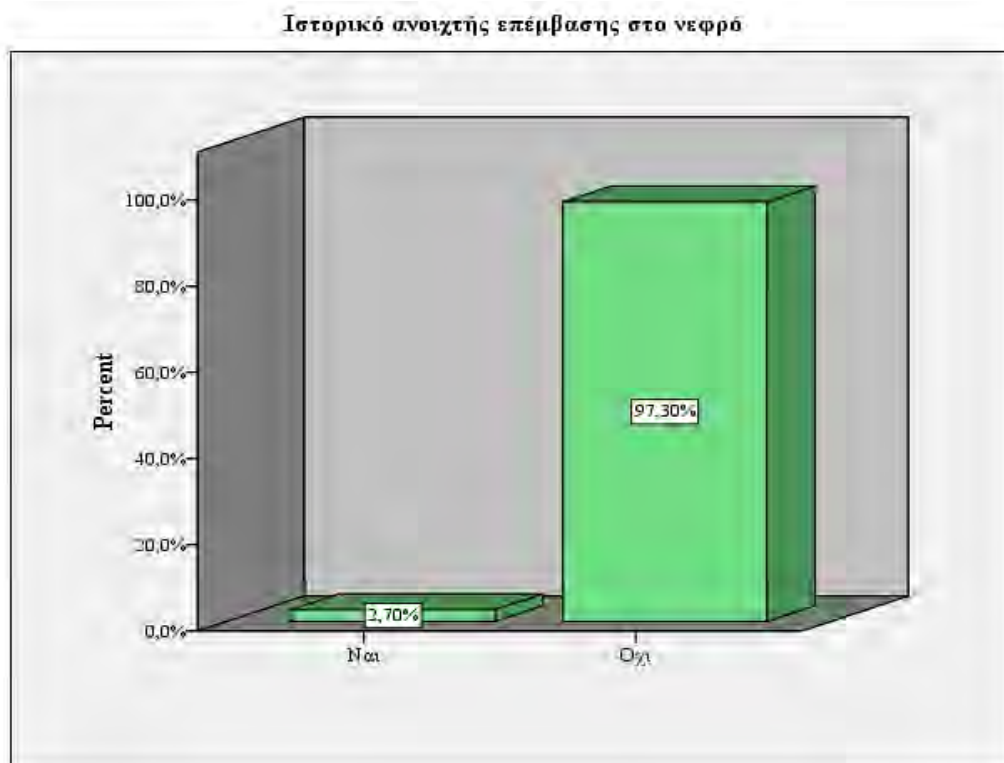


Αντίθετα, όπως παρατηρούμε εξαιρετικά χαμηλό είναι το ποσοστό των ασθενών που έχουν ιστορικό προηγούμενης λιθοθρυψίας αγγίζοντας το 13,51%, ενώ παράλληλα μόνο ένας ασθενής (ποσοστό 2,70%) έχει υποβληθεί σε ανοιχτή επέμβαση στο νεφρό στο παρελθόν.

### Γράφημα 9 Ιστορικό προηγούμενης λιθοτριψίας

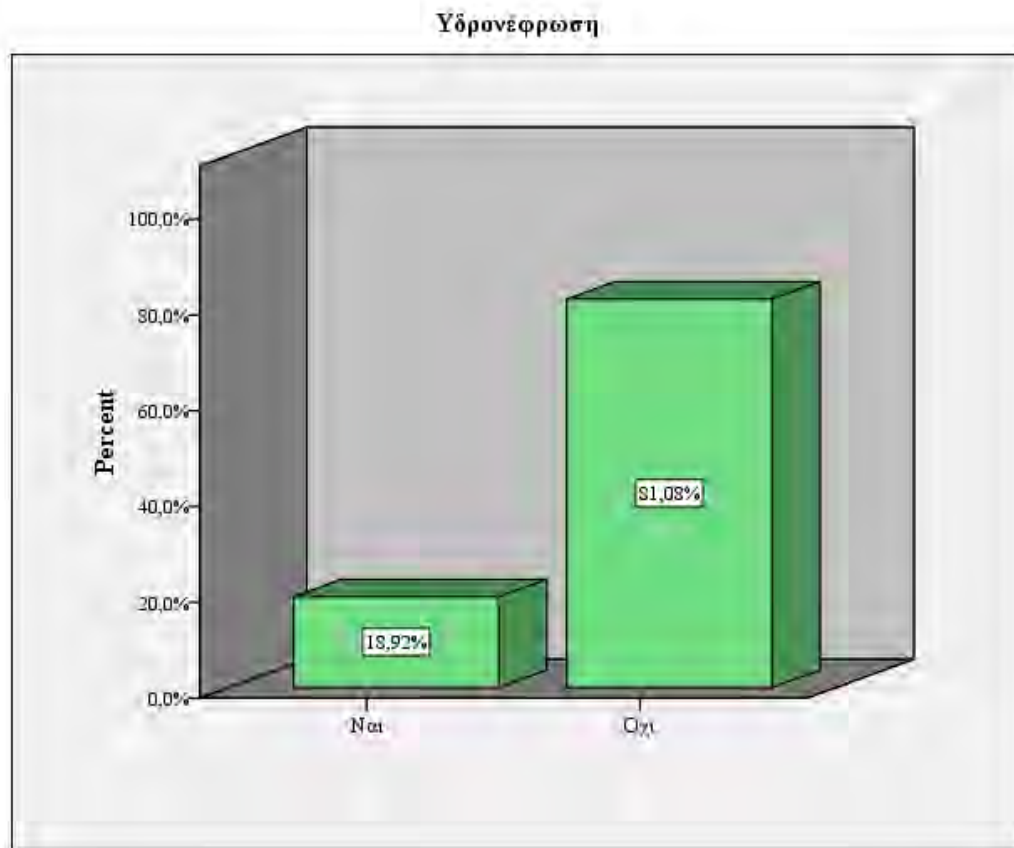


### Γράφημα 10 Ιστορικό ανοιχτής επέμβασης στο νεφρό



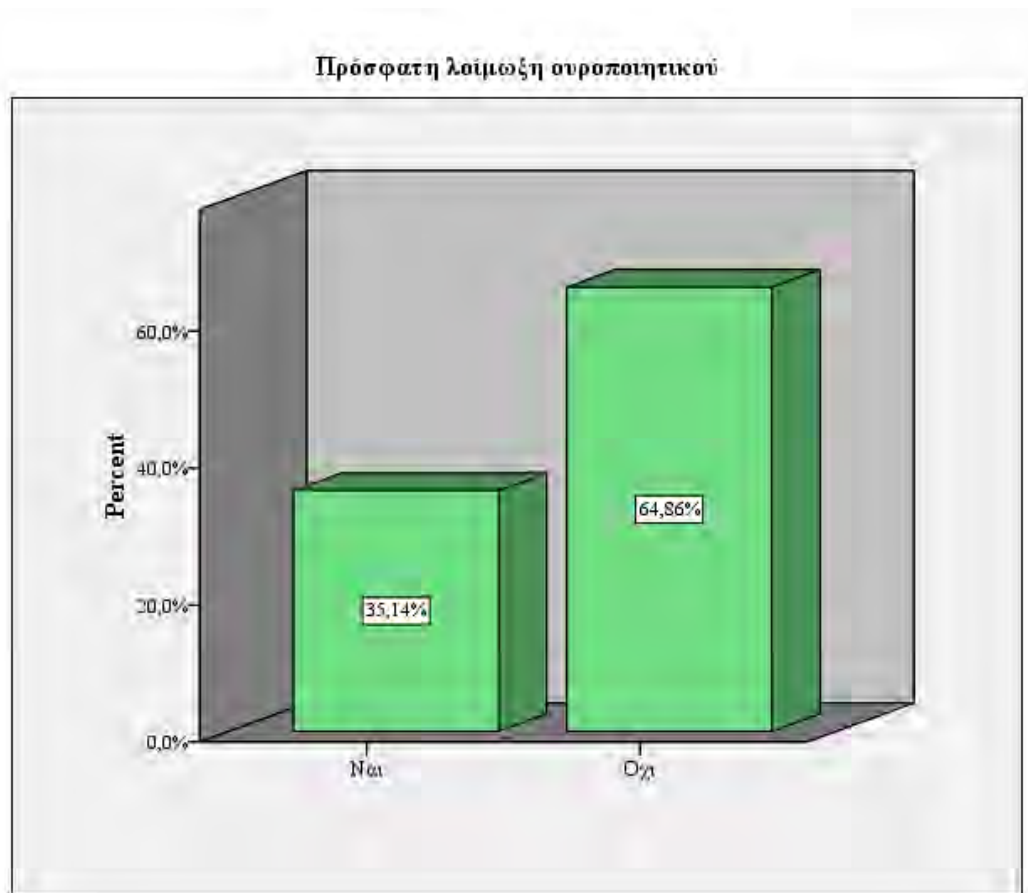
Επιπλέον, όπως παρατηρείται το ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζουν υδρονέφρωση ανέρχεται σε 18,92%.

**Γράφημα 11 Παρουσία υδρονέφρωσης**



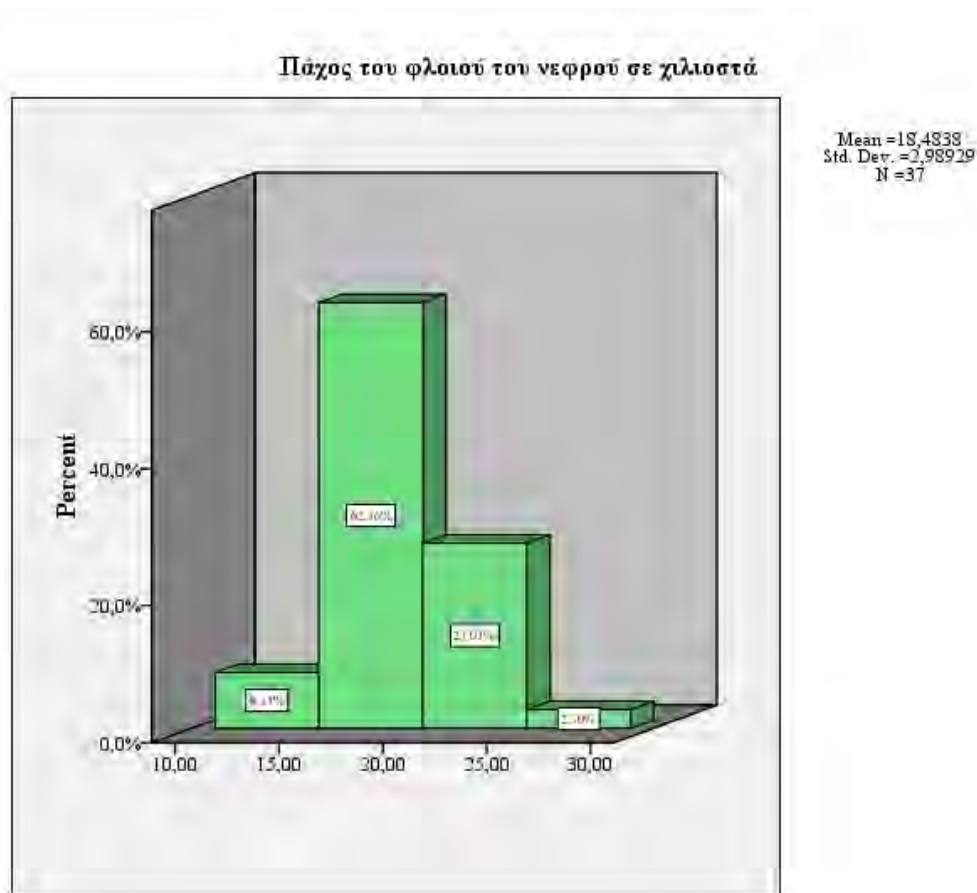
Παράλληλα παρατηρείται ότι το 35,14% των ασθενών πέρασε πρόσφατη λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος.

## Γράφημα 12 Παρουσία πρόσφατης λοίμωξης στο ουροποιητικό



Αναφορικά με το μέσο πάχος των πασχόντων νεφρών, αυτό ισούται με 18,43 χιλιοστά με τα περισσότερα υποκείμενα να εμφανίζουν πάχος 15 έως 25 χιλιοστά.

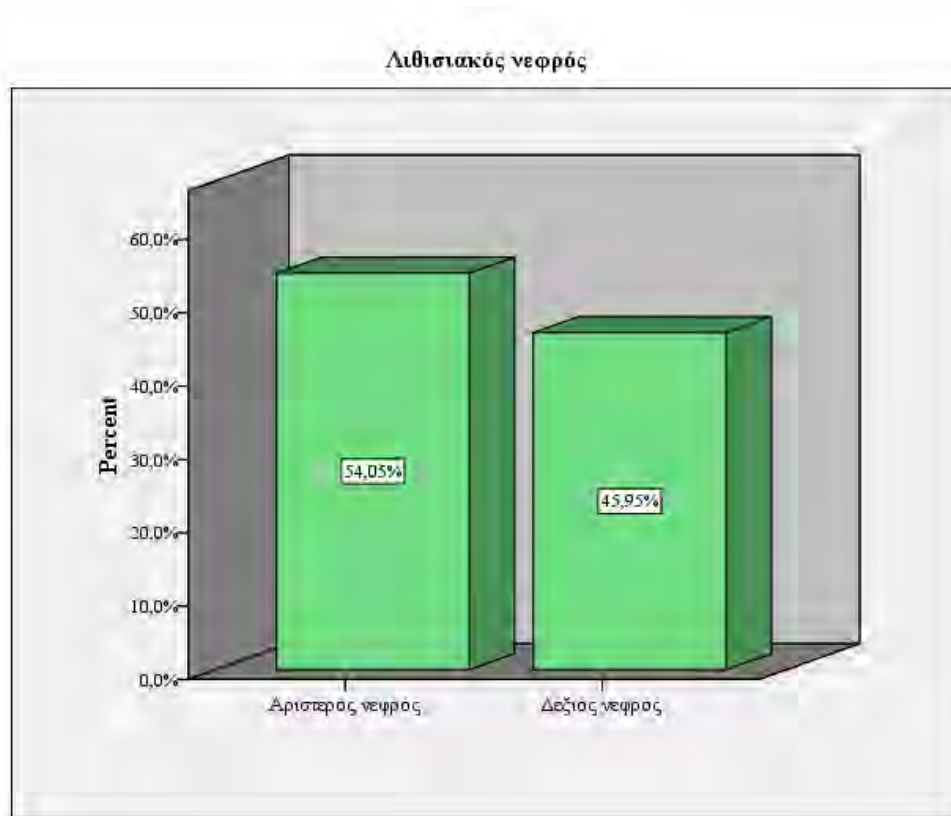
### Γράφημα 13 Πάχος του φλοιού του νεφρού των ασθενών



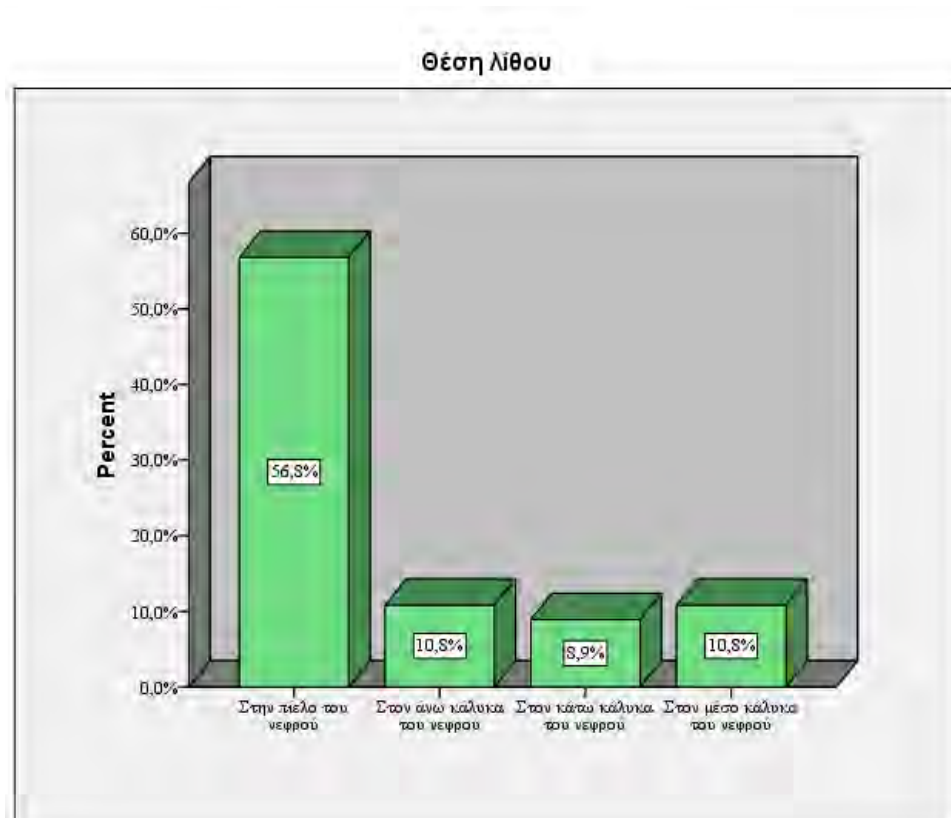
Όσον αφορά τη θέση του λίθου στους ασθενείς παρατηρούμε ότι για το 54,05% των ασθενών ο πάσχων νεφρός είναι ο δεξιός και για το 45,95% ο αριστερός, ενώ όπως παρατηρείται για το 56,8% των ασθενών ο λίθος ανευρίσκεται στην πύελο του νεφρού, για το 10,8% είτε του άνω κάλυκα του νεφρού είτε του μέσο κάλυκα και για το 8,9% μέρος του κάτω κάλυκα του νεφρού.



**Γράφημα 14 Λιθισιακός νεφρός**

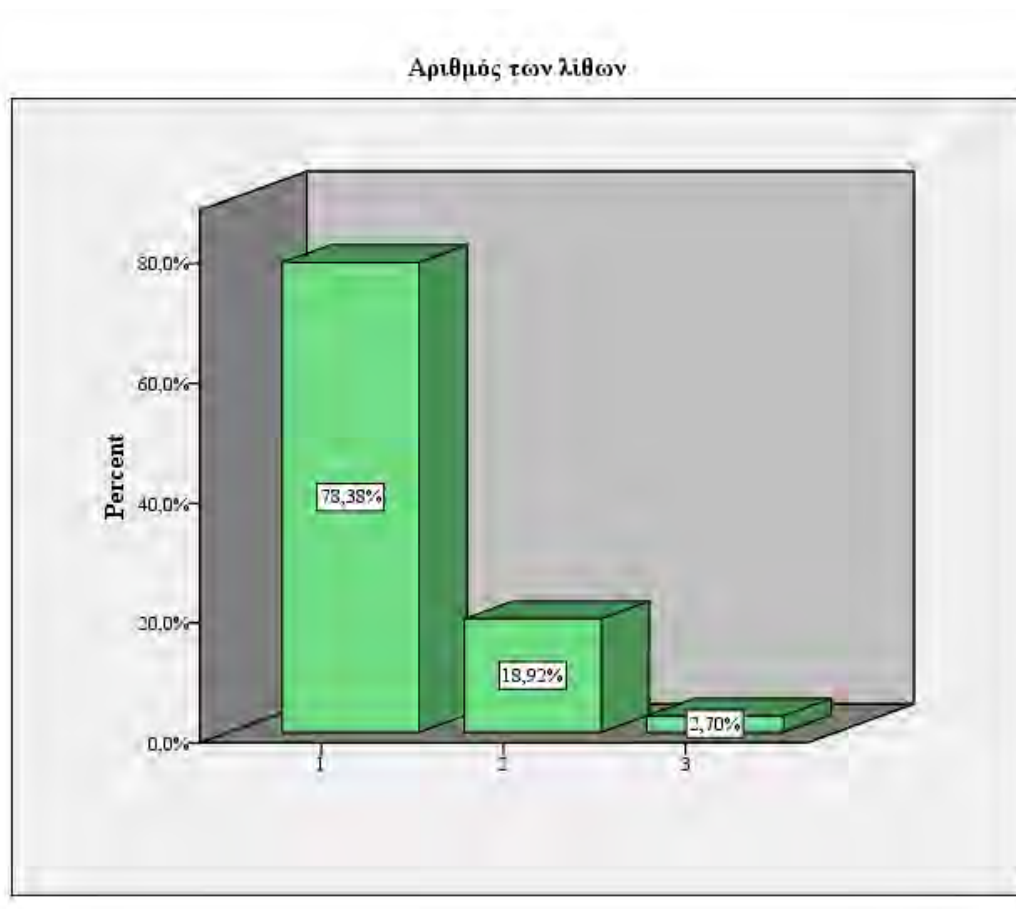


**Γράφημα 15 Θέση λίθου**



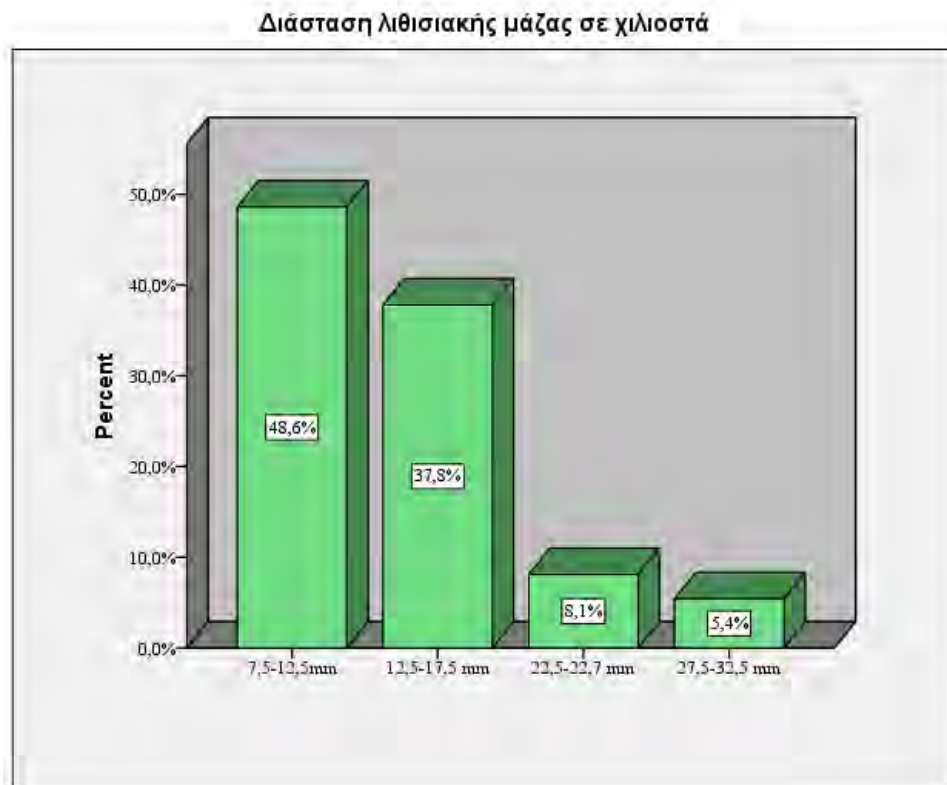
Παράλληλα, το 78,38% των ασθενών παρουσιάζει ένα λίθο, το 18,92% δυο και το 2,70% τρεις λίθους.

**Γράφημα 16 Αριθμός λίθων**



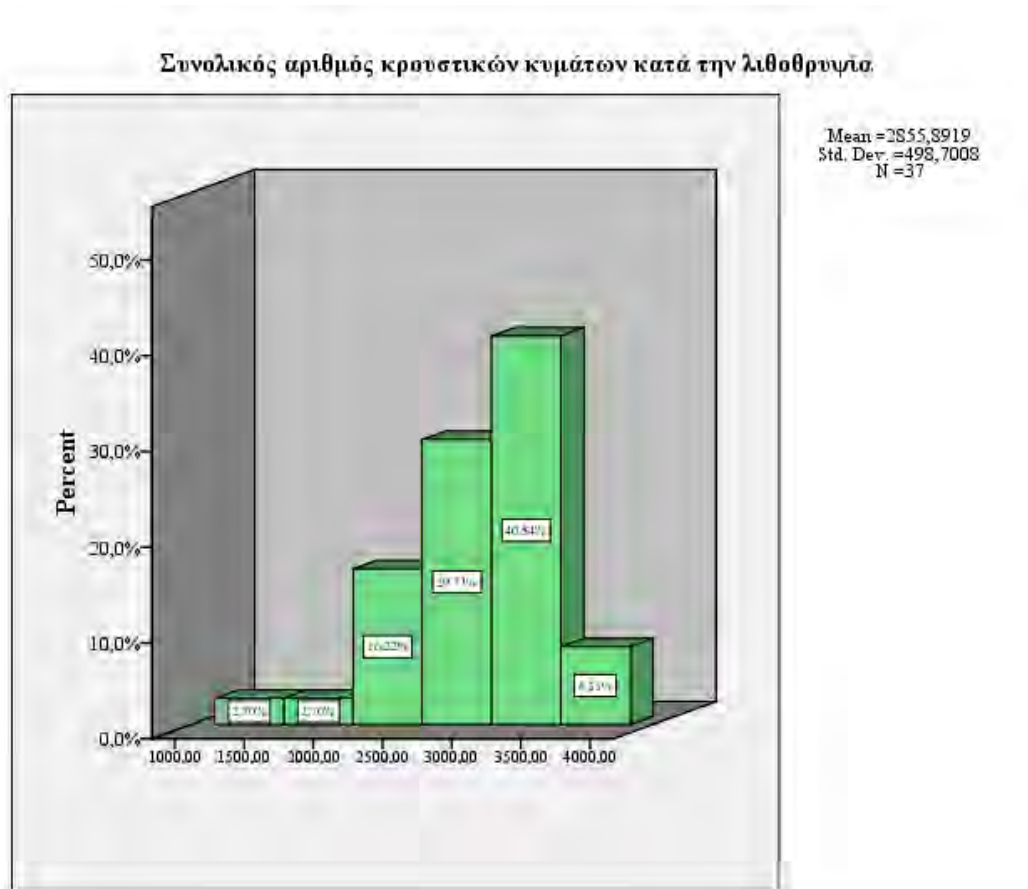
Αναφορικά με τη μέση διάσταση της λιθισιακής μάζας αυτή ανέρχεται κατά μέσο όρο στα  $10,95 \pm 5,15$  χιλιοστά. Για το 48,65% του δείγματος των ασθενών η λιθισιακή μάζα κυμαίνεται στα 7,5 έως 12,5 χιλιοστά, για το 37,84% από 12,5 έως 17,5 χιλιοστά, για το 8,11% από 22,5 έως 27,5 και για το 5,41% από 27,5 έως 32,5 χιλιοστά.

## Γράφημα 17 Διαστάσεις λιθισιακής μάζας των ασθενών



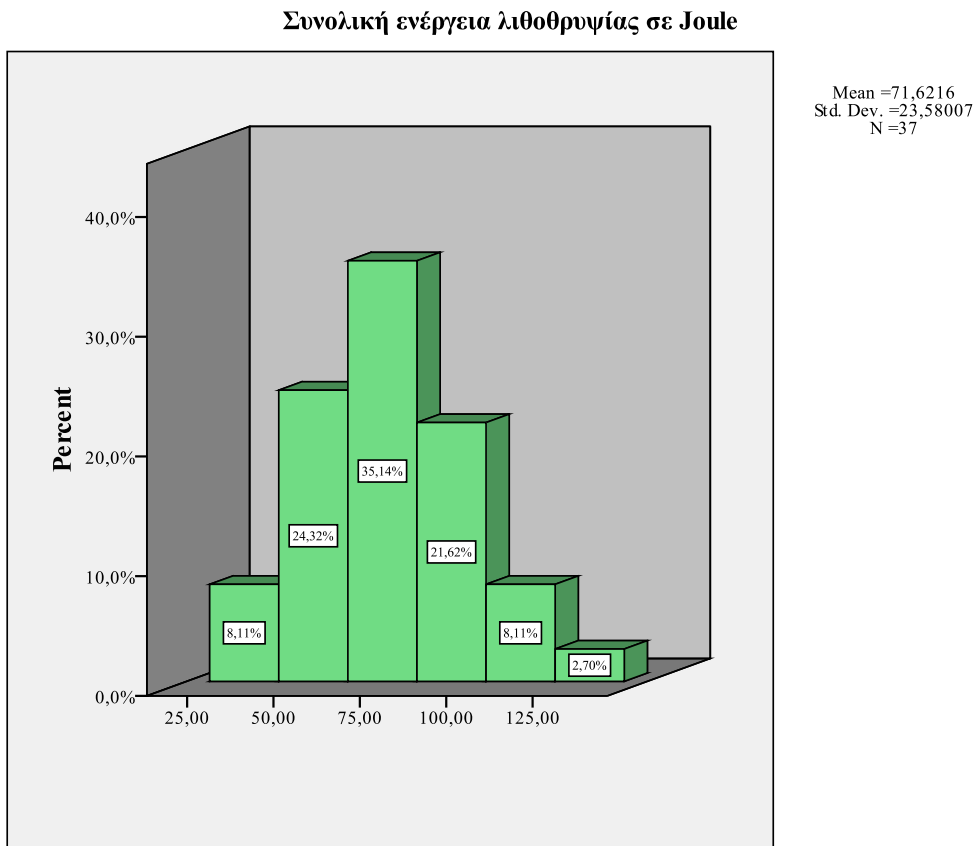
Προχωρώντας στα χαρακτηριστικά της διαδικασίας της συνεδρίας εξωσωματικής λιθοτριψίας, αρχικά παρατηρείται ότι κατά μέσο όρο τα κρουστικά κύματα ανήλθαν σε  $2855,89 \pm 498,70$  με τις περισσότερες περιπτώσεις όπως είναι αναμενόμενο τα συνολικά κρουστικά κύματα να είναι μεταξύ 2500 με 3500 με συχνότητα κρουστικών κυμάτων τα 80 κύματα/λεπτό.

## Γράφημα 18 Συνολικός αριθμός κρουστικών κυμάτων κατά την επέμβαση



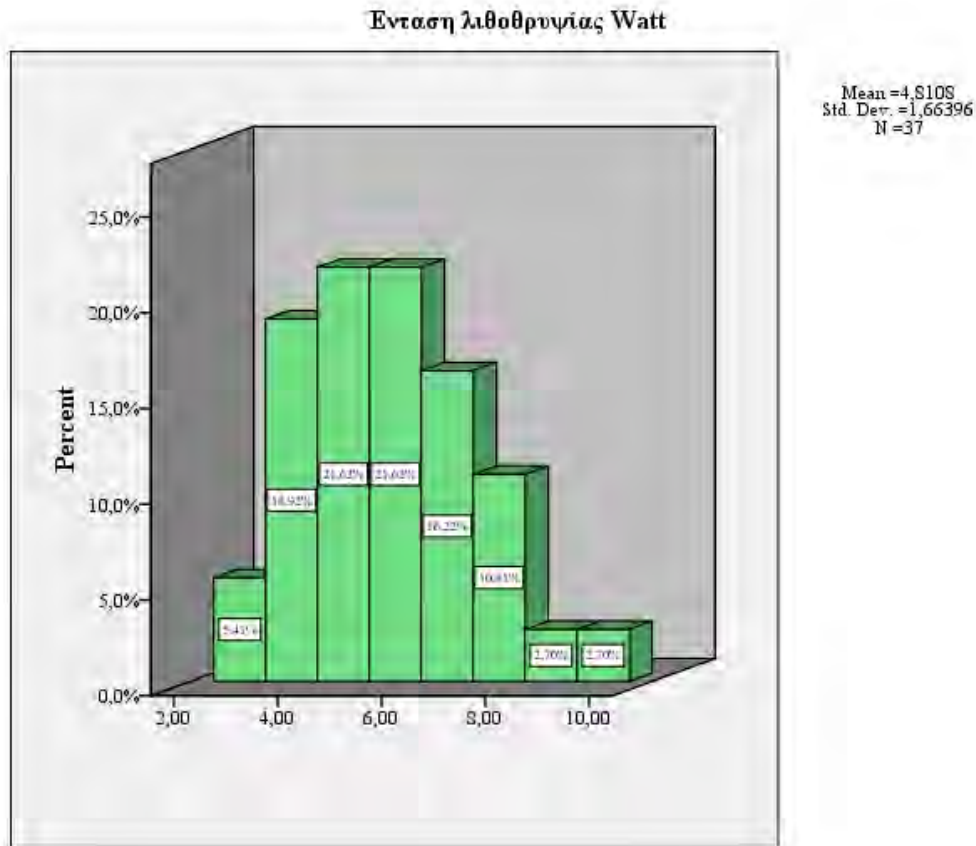
Η συνολική ενέργεια λιθοθρυψίας ανήλθε κατά μέσο όρο στα 71,62 Joule με τυπική απόκλιση της τάξης των 23,58 Joule.

## Γράφημα 19 Ενέργεια λιθοθρυψίας



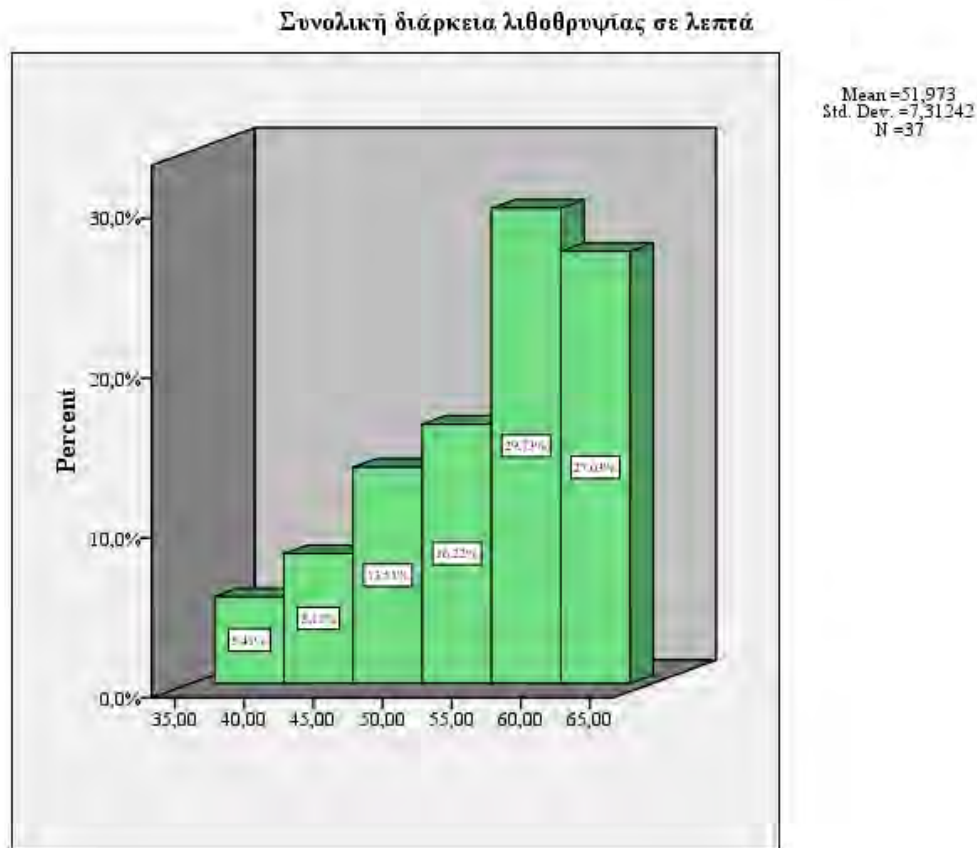
Παράλληλα, η ένταση της λιθοθρυψίας ήταν  $4,81 \pm 1,66$  Watt, με το ρυθμό της έντασης παρουσιάζει αρκετά μεγάλη διασπορά.

## Γράφημα 20 Ένταση λιθοθρυψίας



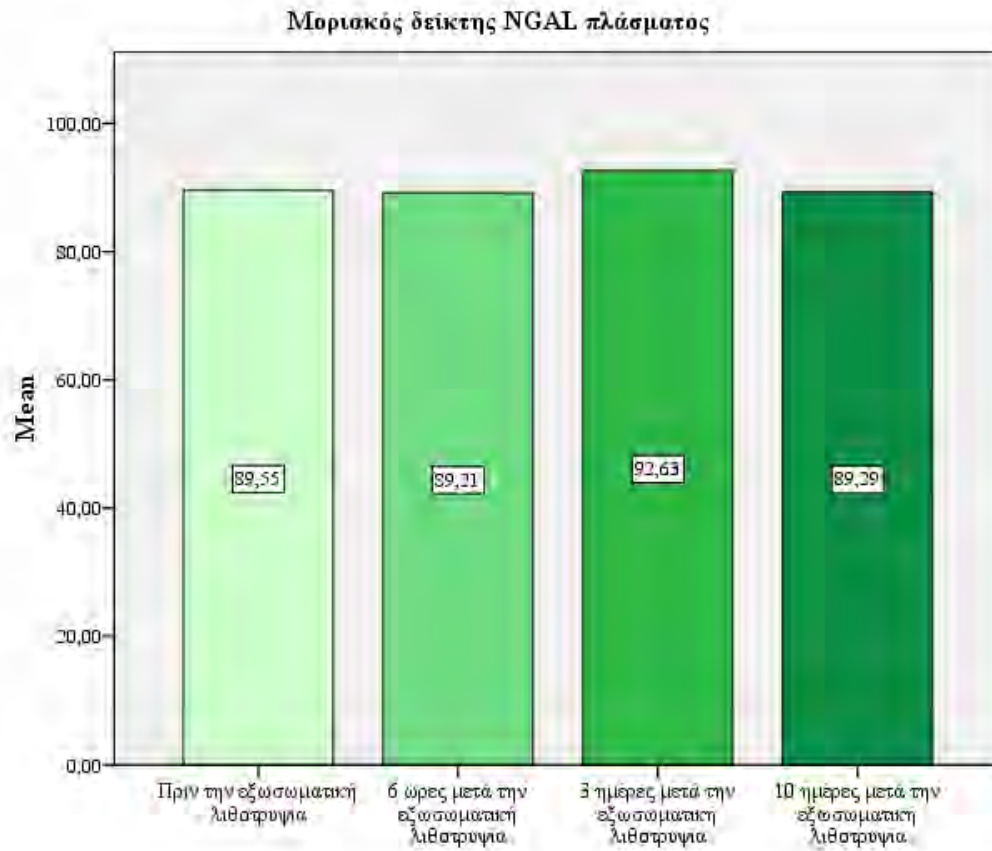
Όσον αφορά τη διάρκεια της λιθοθρυψίας, αυτή διήρκησε περίπου 52 λεπτά κατά μέσο όρο. Συγκεκριμένα, για το 5,41% των ασθενών η εξωσωματική λιθοθρυψία διήρκησε περίπου 40 λεπτά, για το 8,11% περίπου 45, για το 13,51% περίπου 50, για το 16,22% περίπου 55 λεπτά, για το 29,73% περίπου μια ώρα και για το 57,03% των ασθενών περίπου μια ώρα και 5 λεπτά.

## Γράφημα 21 Διάρκεια λιθοθρυψίας



Μελετώντας τις μέσες τιμές του μοριακού δείκτη NGAL στο ποσοστά ουσιαστικά δεν παρατηρούμε αξιοσημείωτες διαφορές στις τιμές που αυτός παρουσιάζει στις 4 φάσεις μετρήσεων. Κατά μέσο όρο η NGAL πλάσματος ισούται με 89,55 ng/ml πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία, 89,21 ng/ml 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία, 92,63 ng/ml 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία και 89,29 ng/ml 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία.

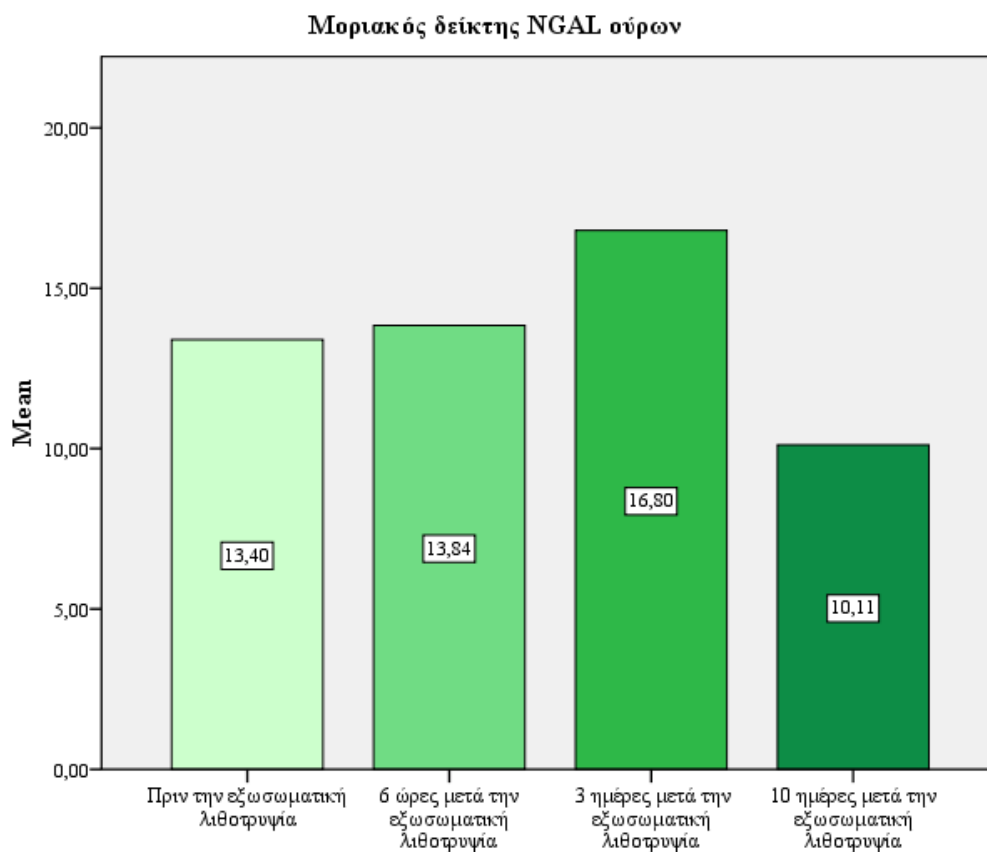
**Γράφημα 22 Μέση τιμή μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος**



Αντίθετα ο μοριακός δείκτης NGAL ουρών φαίνεται να διαφοροποιείται σε ένα βαθμό, στις διάφορες φάσεις των μετρήσεων που διεξήχθησαν. Συγκεκριμένα, ο δείκτης κατά μέσο όρο λαμβάνει τιμή 13,40 ng/ml πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία και 13,84 ng/ml 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία, παράλληλα αυξάνεται σημαντικά στις μετρήσεις που διεξήχθησαν 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία αγγίζοντας τα 16,80 ng/ml και μειώνεται σημαντικά στα 10,11 ng/ml 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία.

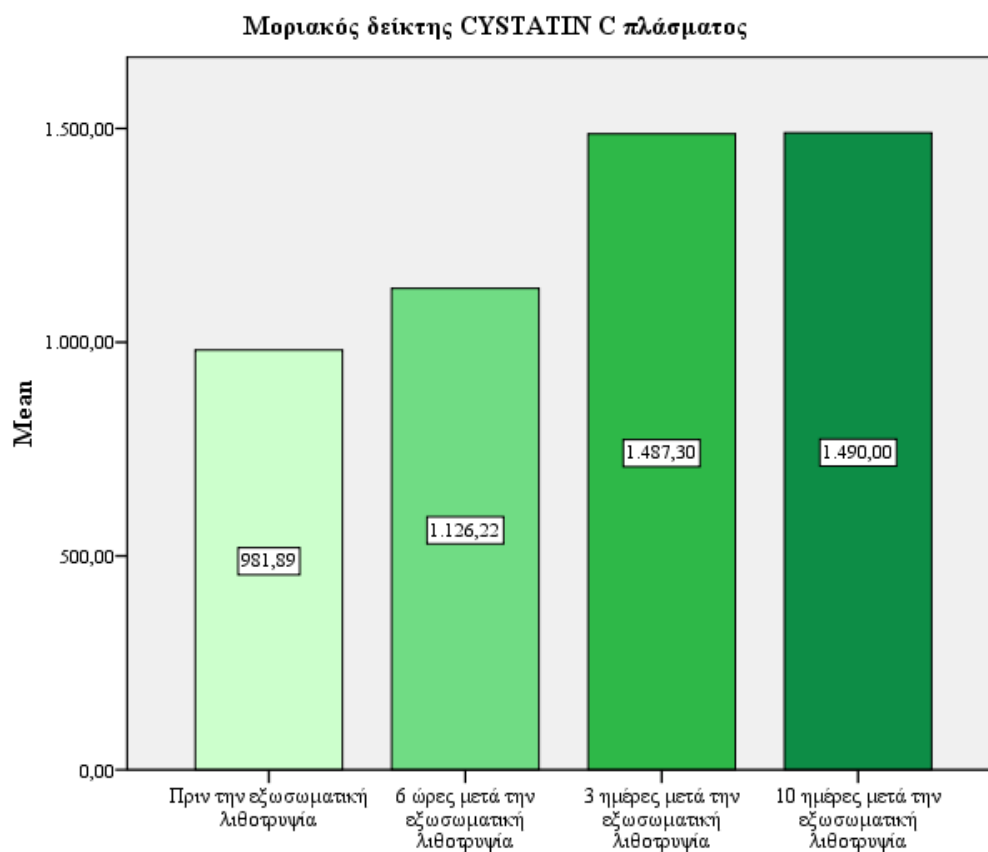


**Γράφημα 23 Μέση τιμή μοριακού δείκτη NGAL ούρων**



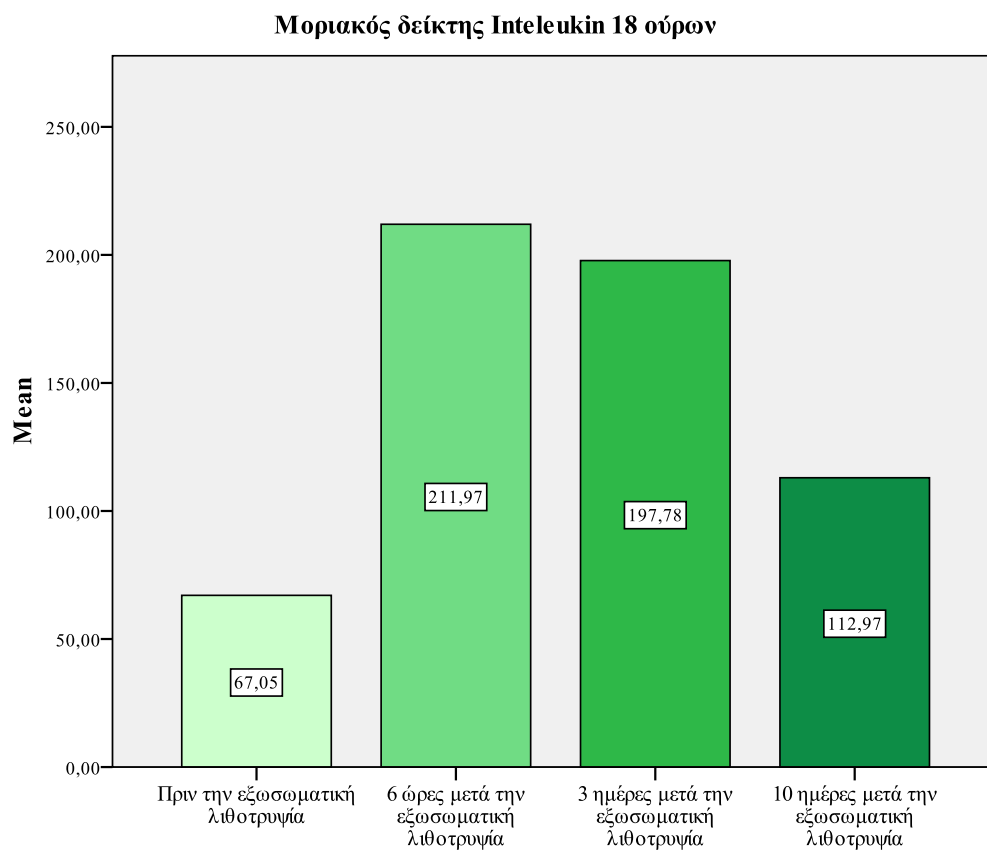
Αυξητική παρουσιάζεται η τάση της μέσης τιμής του μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος πριν και μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία καθώς και με την πάροδο του χρονικού διαστήματος που μεσολαβεί από την στιγμή που λαμβάνει χώρα η επέμβαση έως και 10 ημέρες μετά από αυτή. Αναλυτικότερα η μέση τιμή του μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος, ισούται με 981,89 ng/ml πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία, 1.126,22 ng/ml 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία, 1.487,30 ng/ml 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία και 1.490,00 ng/ml 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία.

**Γράφημα 24 Μέση τιμή μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος**



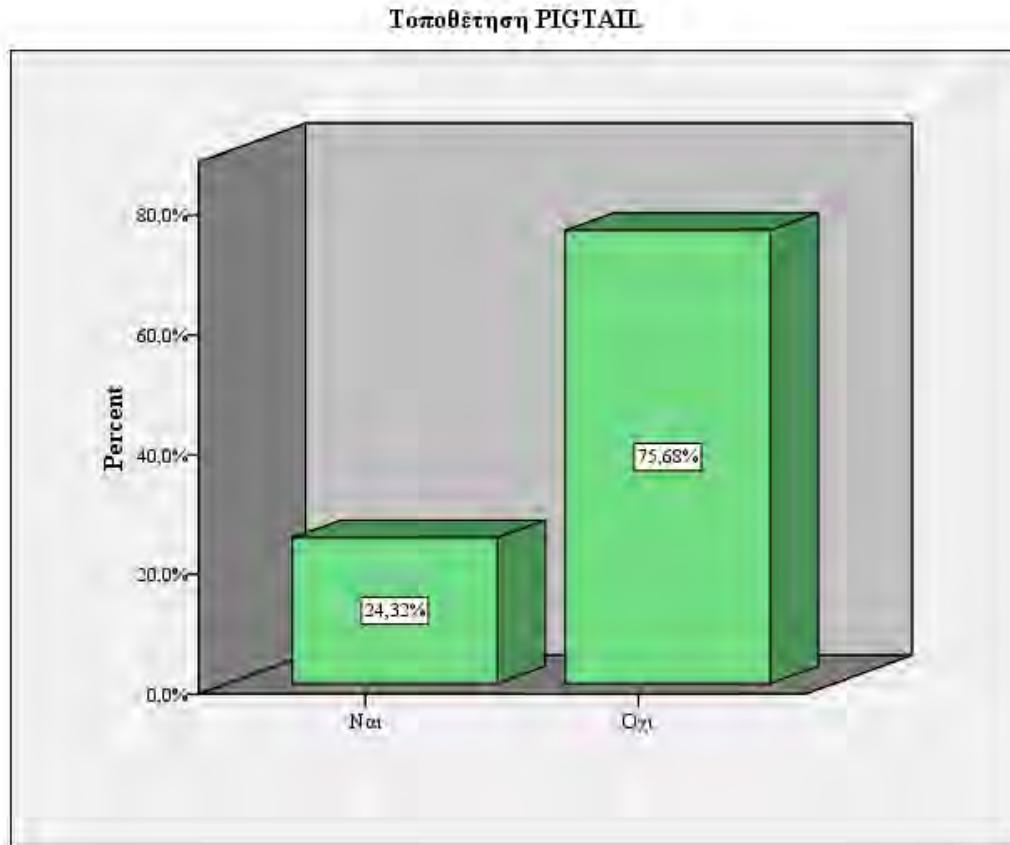
Κλείνοντας την παράθεση των περιγραφικών τιμών των τεσσάρων εξεταζόμενων μοριακών δεικτών, παρατηρούμε ότι ο δείκτης Interleukin 18 ούρων παρουσιάζει εξαιρετικά χαμηλή μέση τιμή πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία (67,05 ng/ml), η οποία υπερτριπλασιάζεται 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία (211,97 ng/ml). Εν συνεχεία παρουσιάζει πτωτική τάση παραμένοντας όμως σε ψηλά επίπεδα και ισούται με 197,78 ng/ml 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία και 112,97 ng/ml 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία.

## Γράφημα 25 Μέση τιμή μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων



Τέλος, όπως παρατηρούμε το ποσοστό των ασθενών στους οποίους τοποθετήθηκε Pigtail ανέρχεται σε 24,32%.

**Γράφημα 26 Τοποθέτηση PIGTAIL**



## **6.2 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ-ΕΛΕΓΧΟΙ ΥΠΟΘΕΣΕΩΝ**

Προχωρώντας σε συσχέτιση των μετρήσεων των τεσσάρων μοριακών δεικτών στις καθορισμένες χρονικές στιγμές με τη χρήση του ελέγχου  $t$  για την ύπαρξη ή μη στατιστικά σημαντικών διαφορών για ζευγαρωτές παρατηρήσεις αρχικά, παρατηρούμε ότι όσον αφορά τον μοριακό δείκτη NGAL πλάσματος, δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μέσες τιμές του σε κανένα από τα εξεταζόμενα ζεύγη ( $p\text{-value} > 0,05$ ). Το γεγονός αυτό συνιστά, ότι οι τιμές του μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος δεν διαφοροποιούνται κατά την πάροδο των προκαθορισμένων

χρονικών ορίων, επιβεβαιώνοντας την περιγραφική ανάλυση των δεδομένων μας από την οποία προέκυψε ότι αυτές ισούνται με 89,55 ng/ml πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία, 89,21 ng/ml 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία, 92,63 ng/ml 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία και 89,29 ng/ml 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία.

**Πίνακας 13 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος**

Μοριακός δείκτης NGAL πλάσματος		t-statistic (P-value)
<b>Pair 1</b>	Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία & 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>0,049 (0,961)</b>
<b>Pair 2</b>	Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία & 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>-0,302 (0,765)</b>
<b>Pair 3</b>	Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία & 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>0,027 (0,979)</b>
<b>Pair 4</b>	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία & 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>-0,351 (0,728)</b>
<b>Pair 5</b>	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία & 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>-0,014 (0,989)</b>
<b>Pair 6</b>	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία & 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>0,269 (0,789)</b>

Ανάλογα, είναι τα αποτελέσματα του t-test στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL ούρων καθώς και σε αυτή την περίπτωση οι το p-value του ελέγχου παρουσιάζει τιμή μεγαλύτερη του επιπέδου σημαντικότητας 1%, συνιστώντας τη μη ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του ανάμεσα στις μετρήσεις που διεξήχθησαν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

**Πίνακας 14 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL ούρων**

Μοριακός δείκτης NGAL ούρων		t-statistic (P-value)
<b>Pair 1</b>	Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία & 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>-0,146 (0,885)</b>
<b>Pair 2</b>	Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία & 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>-0,977 (0,335)</b>
<b>Pair 3</b>	Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία & 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>0,991 (0,328)</b>
<b>Pair 4</b>	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία & 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>-0,733 (0,468)</b>
<b>Pair 5</b>	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία & 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>0,951 (0,348)</b>
<b>Pair 6</b>	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία & 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>1,955 (0,058)</b>

Όσον αφορά τον μοριακό δείκτη CYSTATIN C πλάσματος τα αποτελέσματα μας διαφοροποιούνται σε σχέση με αυτά των προηγούμενων μοριακών δεικτών. Συγκεκριμένα, παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μέσες τιμές του δείκτη πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία (981,89 ng/ml) και 3 μέρες (1.487,30 ng/ml) και 10 μέρες (1.490,00 ng/ml) μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία. Παράλληλα όμοια είναι η συμπεριφορά των παρατηρούμενων μέσων τιμών του δείκτη 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία σε σχέση με τις μετρήσεις 3 μέρες και 10 μέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία. Σε όλες τις περιπτώσεις το παρουσιαζόμενο p-value ισούται με 0,000.

**Πίνακας 15 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος**

Μοριακός δείκτης CYSTATIN C πλάσματος		t-statistic (P-value)
<b>Pair 1</b>	Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία & 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>-2,060 (0,047)</b>
<b>Pair 2</b>	Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία & 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>-5,595 (0,000)</b>
<b>Pair 3</b>	Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία & 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>-8,317 (0,000)</b>
<b>Pair 4</b>	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία & 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>-4,420 (0,000)</b>
<b>Pair 5</b>	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία & 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>-5,346 (0,000)</b>
<b>Pair 6</b>	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία & 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>-0,028 (0,978)</b>

Τέλος, όσον αφορά την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων πριν, 6 ώρες μετά, 3 ημέρες μετά και 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία, παρατηρούμε ότι αυτή δεν υφίσταται σε καμία από τις εξεταζόμενες περιπτώσεις καθώς το p-value του ελέγχου t παρουσιάζει τιμές ψηλότερες του  $\alpha=1\%$ . Παράλληλα, αξίζει να σημειωθεί ότι στην περίπτωση του ελέγχου ύπαρξης στατιστικά σημαντικών διαφορών στις μετρήσεις πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία και 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία, αυτές επιβεβαιώνονται για επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=5\%$ .

**Πίνακας 16 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων**

Μοριακός δείκτης Interleukin 18 ούρων		t-statistic (P-value)
<b>Pair 1</b>	Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία & 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>-2,075 (0,045)</b>
<b>Pair 2</b>	Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία & 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>-1,664 (0,105)</b>
<b>Pair 3</b>	Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία & 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>-0,899 (0,375)</b>
<b>Pair 4</b>	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία & 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>0,134 (0,894)</b>
<b>Pair 5</b>	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία & 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>1,488 (0,145)</b>
<b>Pair 6</b>	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία & 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	<b>0,827 (0,414)</b>

Προχωρώντας σε συσχέτιση των διαστάσεων της λιθισιακής μάζας σε εκατοστά και των τιμών των μοριακών δεικτών NGAL πλάσματος και ούρων, CYSTATIN C πλάσματος και Interleukin 18 ούρων, πριν, 6 ώρες και 3 και 6 μέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία, μέσω του συντελεστή r του Pearson, σκιαγραφούμε ότι στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση των διαστάσεων της λιθισιακής μάζας με τις τιμές των μοριακών δεικτών και όπου αυτή υφίσταται (τιμές του μοριακού δείκτη NGAL ούρων πριν και 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία) και είναι αφενός θετική, αλλά αφετέρου ασθενής ( $r=0,400$  και  $0,353$  αντίστοιχα), σε επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=5\%$ .



**Πίνακας 17** Συσχέτιση διαστάσεων λιθιασικής μάζας και μοριακού δείκτη  
NGAL πλάσματος

Μοριακός δείκτης NGAL πλάσματος					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Διαστάσεις λιθιασικής μάζας σε εκατοστά	Pearson Correlation	0,139	0,050	-0,076	0,109
	P-value	0,413	0,768	0,656	0,521

**Πίνακας 18** Συσχέτιση διαστάσεων λιθιασικής μάζας και μοριακού δείκτη  
NGAL ούρων

Μοριακός δείκτης NGAL ούρων					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Διαστάσεις λιθιασικής μάζας σε εκατοστά	Pearson Correlation	0,400	0,353	0,146	0,042
	P-value	0,014	0,032	0,388	0,805

**Πίνακας 19** Συσχέτιση διαστάσεων λιθιασικής μάζας και μοριακού δείκτη  
CYSTATIN C πλάσματος

Μοριακός δείκτης CYSTATIN C πλάσματος					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Διαστάσεις λιθιασικής μάζας σε εκατοστά	Pearson Correlation	0,174	0,015	-0,061	0,106
	p-value	0,303	0,928	0,721	0,533

**Πίνακας 20** Συσχέτιση διαστάσεων λιθιασικής μάζας και μοριακού δείκτη  
**Interleukin 18** ούρων

Μοριακός δείκτης Interleukin 18 ούρων					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Διαστάσεις λιθιασικής μάζας σε εκατοστά	Pearson Correlation	-0,044	-0,007	-0,186	0,204
	p-value	0,798	0,968	0,269	0,226

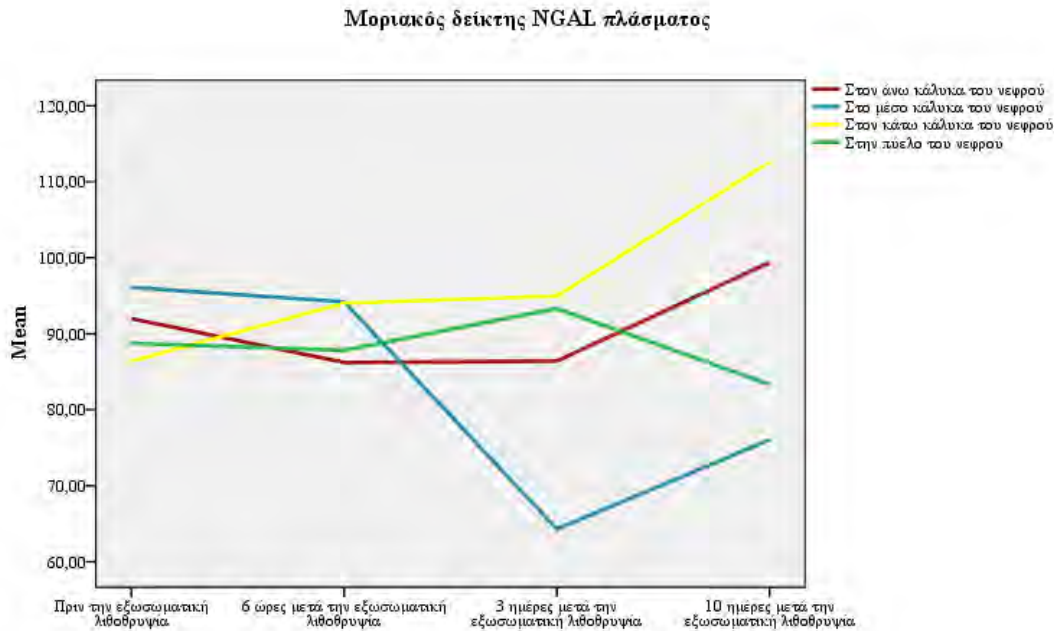
Σκιαγραφώντας αν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές στις παρουσιαζόμενες τιμές των εξεταζόμενων μοριακών δεικτών για τα τέσσερα ληφθέντα δείγματα αίματος και ούρων, αρχικά παρατηρούμε, ότι αν ο λίθος βρίσκεται στον άνω κάλυκα του νεφρού ο μοριακός δείκτης NGAL πλάσματος, παρουσιάζει μέση τιμή ίση με 91,98 ng/ml πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία, 86,21 ng/ml 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία, 86,40 ng/ml 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία και 99,37 ng/ml 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία, με τις διαφορές των τιμών να μην είναι στατιστικά σημαντικές σε καμία περίπτωση.

Στην περίπτωση που ο λίθος βρίσκεται στο μέσο κάλυκα του νεφρού η μέση τιμή του μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία ισούται με 96,08 ng/ml και με 94,20 ng/ml 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία. Εν συνεχεία, μειώνεται αισθητά στα 64,28 ng/ml 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία με τις παραπάνω διαφοροποιήσεις των μέσων τιμών να μην είναι στατιστικά σημαντικές (p-value=0,086 και 0,170). Τέλος η μέση τιμή του μοριακού δείκτη διαμορφώνεται στα 76,02 ng/ml 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία.

Αναφορικά με τις μέσες τιμές του μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος των ασθενών που ο λίθος βρίσκεται στον κάτω κάλυκα του νεφρού αυτές παρουσιάζουν ανάλογη συμπεριφορά με εκείνους που η θέση του λίθου είναι στον άνω κάλυκα με μικρές διαφοροποιήσεις μη στατιστικά σημαντικές. Συγκεκριμένα, αυτές ισούνται με 86,40 ng/ml πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία, 94,01 ng/ml 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία, 94,95 ng/ml 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία και 112,57 ng/ml 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία.

Επίσης, μικρές και μη στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις παρουσιάζονται στις μέσες τιμές του μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος των ασθενών που ο λίθος βρίσκεται στην πύελο του νεφρού, αγγίζοντας τα 88,74 ng/ml πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία, τα 87,81 ng/ml 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία, τα 93,31 ng/ml 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία και τα 83,32 ng/ml 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία.

**Γράφημα 27 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος με βάση τη θέση του λίθου**



Περνώντας στην ανάλυση των μετρήσεων της μέσης τιμής του μοριακού δείκτη NGAL ούρων παρατηρούμε ότι αυτή ισούται με 11,60 ng/ml και 10,74 ng/ml πριν και 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία. Εν συνεχεία αυξάνεται σε 19,84 ng/ml 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία με τη διαφοροποίηση αυτή όμως να μην είναι στατιστικά σημαντική σε σχέση και με τις δυο προηγούμενες μετρήσεις ( $p$ -value=0,502 και 0,460 αντιστοίχως), αλλά ούτε και σε σχέση με τη μέση τιμή του 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία, στιγμή που λαμβάνει τη χαμηλότερη τιμή του 9,52 ng/ml.

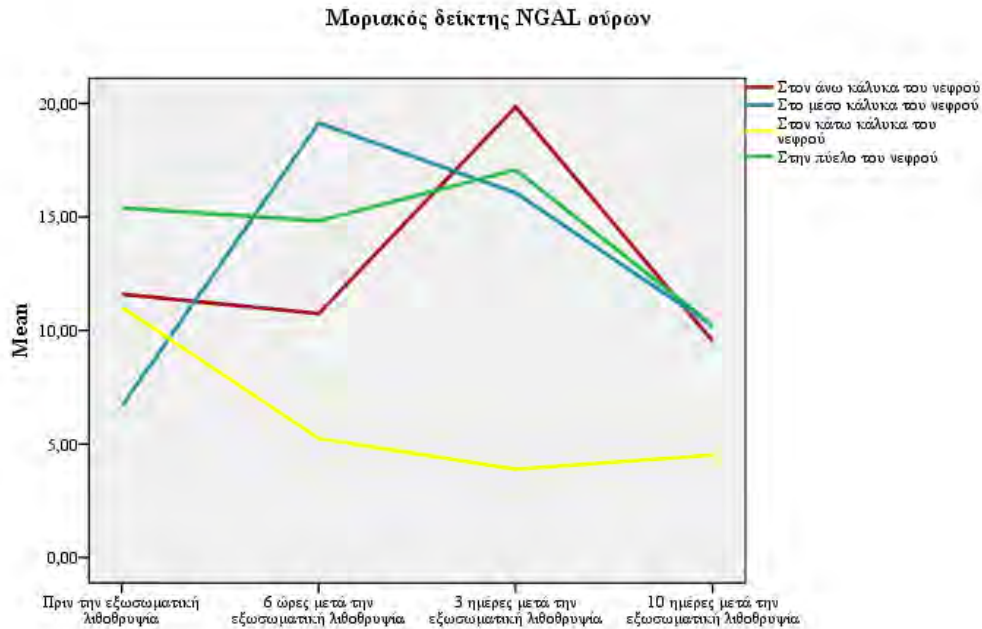
Αντίθετα, όταν η θέση του λίθου βρίσκεται στο μέσο κάλυκα του νεφρού, η μέση τιμή μοριακού δείκτη NGAL ούρων αυξάνεται εντυπωσιακά κατά τη λήψη του δευτέρου δείγματος αίματος και ούρων από τους ασθενείς. Συγκεκριμένα αυτή

διαμορφώνεται στα 19,13 ng/ml 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία σχεδόν σε τριπλάσιο επίπεδο σε σχέση με τη μέση τιμή του δείκτη πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία (6,66 ng/ml) με την παραπάνω διαφοροποίηση να μην είναι όμως στατιστικά σημαντική (p-value=0,075). Εν συνεχεία η τιμή του δείκτη μειώνεται σταδιακά στα 16,97 ng/ml και τα 10,09 ng/ml 3 και 6 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία

Εκ διαμέτρου αντίθετα είναι τα αποτελέσματα που λαμβάνουμε όσον αφορά τη μέση τιμή του μοριακού δείκτη NGAL ούρων, όταν ο λίθος βρίσκεται στον κάτω κάλυκα του νεφρού. Παρατηρείται μείωση της τιμής του από 11,02 ng/ml πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία σε 5,24 ng/ml 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία και 3,89 ng/ml 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία. Η μέση τιμή του δείκτη αυξάνεται ελαφρώς 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία αγγίζοντας τα 4,51 ng/ml.

Παράλληλα, τα αποτελέσματα των μετρήσεων μας όταν ο λίθος βρίσκεται στην πύελο του νεφρού, προσμοιάζουν σε εκείνα που υπολογίστηκαν όταν ο λίθος βρίσκεται στον άνω κάλυκα με μικρότερη όμως ένταση διακυμάνσεων.

**Γράφημα 28 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL ούρων με βάση τη θέση του λίθου**



Όσον αφορά τις τιμές του μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος αυτές παρουσιάζουν συνεχώς αυξητικές τάσεις όσο αυξάνεται ο χρόνος των μετρήσεων αγγίζοντας κατά μέσο όρο τα 980,00 ng/ml πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία, τα 1230,00 ng/ml 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία, τα 1236,25 ng/ml 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία και τα 1477,50 ng/ml 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία, όταν ο λίθος βρίσκεται στον άνω κάλυκα του νεφρού. Οι παραπάνω μετρήσεις αποδίδουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές του δείκτη πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία και 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία (p-value=0,012) και πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία και 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία (p-value=0,003), σε επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=5\%$ , όχι όμως και σε επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=1\%$ .

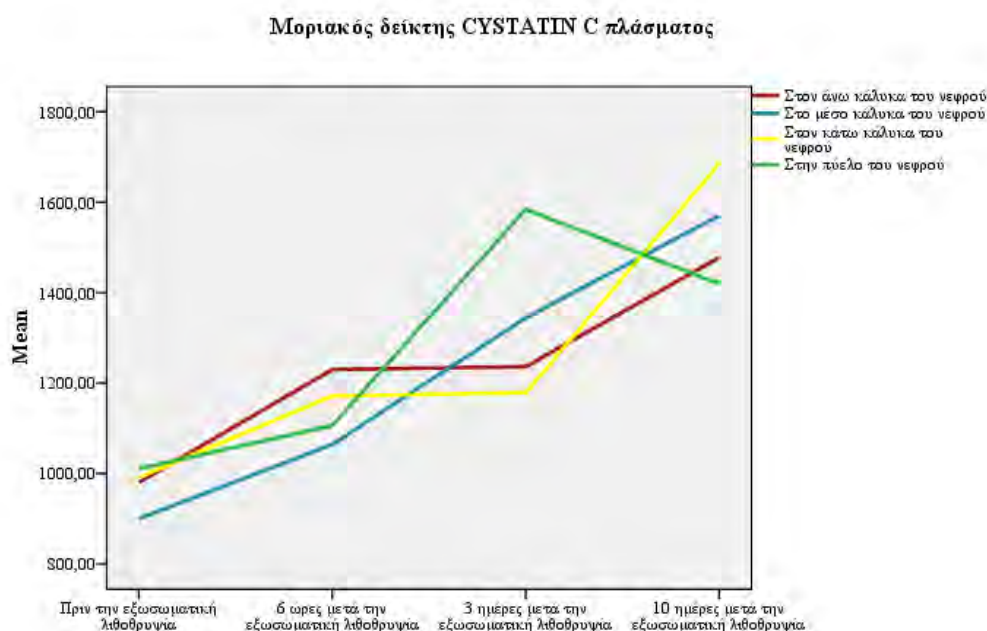
Ανάλογη είναι η συμπεριφορά του δείκτη, όταν ο λίθος βρίσκεται στο μέσο κάλυκα του. Οι μέσες τιμές του αυξάνονται καθώς ο χρόνος από την επέμβαση αυξάνεται, λαμβάνοντας την χαμηλότερη τιμή του πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία (900,00 ng/ml) και την υψηλότερη πλάσματος 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία (1570,00 ng/ml). Παράλληλα, παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μέσες τιμές του δείκτη σε επίπεδο σημαντικότητας 5% στις μετρήσεις πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία και 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία (p-value=0,049) και 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία (p-value=0,01) και για επίπεδο σημαντικότητας 1% στις μετρήσεις 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία και 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία (p-value=0,000).

Όταν ο λίθος βρίσκεται στον κάτω κάλυκα του νεφρού, μοριακός δείκτης CYSTATIN C πλάσματος, παρουσιάζει μέση τιμή ίση με 991,25 ng/ml πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία, 1171,25 ng/ml 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία, 1178,75 ng/ml 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία και 1685,00 ng/ml 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία, με τις μετρήσεις να παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές πριν και 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία (p-value=0,002).

Ολοκληρώνοντας την παρουσίαση των μεσών τιμών που λαμβάνει ο μοριακός δείκτης CYSTATIN C, με την περίπτωση ο λίθος να βρίσκεται στην πύελο του νεφρού παρατηρούμε στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές του δείκτη πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία (1010,47 ng/ml) και 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία ((1583,80 ng/ml) με το p-value του ελέγχου να ισούται με 0,000, πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία και 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία (1419,52 ng/ml) με το p-value του ελέγχου να ισούται επίσης με 0,000, 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία (1106,19 ng/ml) και 3 ημέρες μετά την εξωσωματική

λιθοθρυψία με το p-value του ελέγχου να ισούται με 0,001 και 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία και 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία με το p-value του ελέγχου να ισούται επίσης με 0,001.

### Γράφημα 29 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος με βάση τη θέση του λίθου



Τέλος, μη στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρούνται στις τιμές του μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων όταν ο λίθος βρίσκεται στον άνω κάλυκα του νεφρού καθώς όπως σκιαγραφούμε οι τιμές του δείκτη είναι πολύ κοντά μεταξύ τους σε όλα τα στάδια των μετρήσεων.

Επιπρόσθετα, ανάλογα είναι τα αποτελέσματα μας όσον αφορά τις διαφορές στις τιμές του δείκτη όταν ο λίθος βρίσκεται στο μέσο κάλυκα του νεφρού. Αυτές, αυξάνονται εντυπωσιακά 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία σε 134,28 ng/ml 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία από 32,57 ng/ml πριν την επέμβαση,

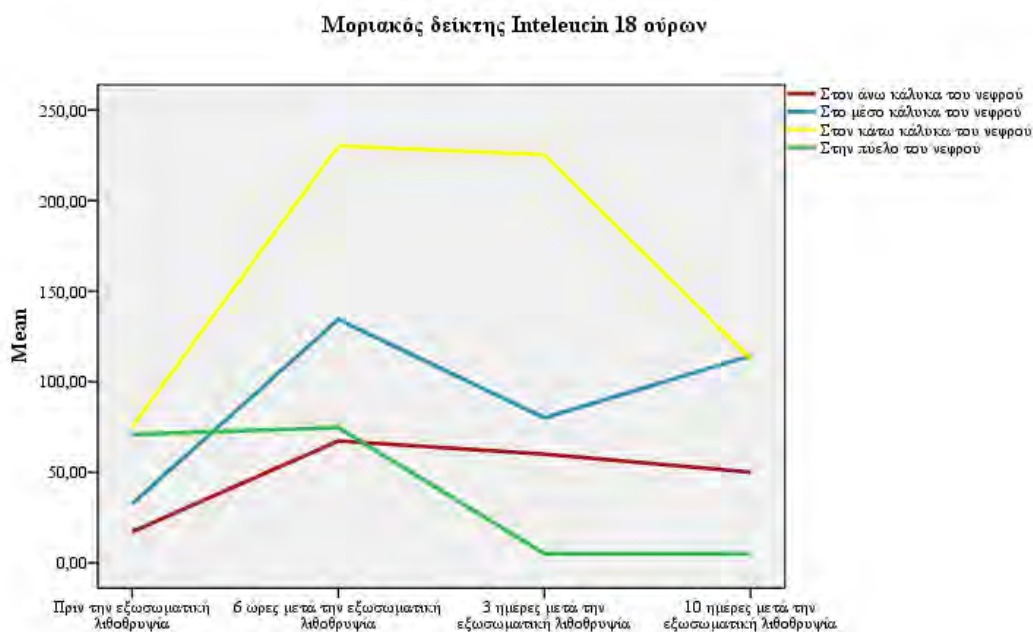


μειώνονται σε 80,00 ng/ml και αυξάνονται και πάλι σε 114,28 ng/ml 10 ημέρες μετά από αυτή, χωρίς όμως οι παραπάνω ζευγαρωτές διαφοροποιήσεις να είναι στατιστικά σημαντικές.

Αντιθέτως, όταν ο λίθος βρίσκεται στον κάτω κάλυκα του νεφρού, παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές του μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων σε αυτές 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία και 3 και 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία ( $p$ -value=0,047 και 0,043 αντιστοίχως).

Κλείνοντας, όταν ο λίθος βρίσκεται στην πύελο του νεφρού παρατηρείται σταθερότητα στις τιμές του δείκτη πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία και 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία. Εν συνεχεία, η μέση τιμή του μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων μειώνεται 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία και παραμένει στα συγκεκριμένα επίπεδα 10 ημέρες μετά την επέμβαση.

### Γράφημα 30 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων με βάση τη θέση του λίθου



Όσον αφορά τη σχέση των τιμών των μοριακών δεικτών που εξετάζουμε με τον συνολικό αριθμό των κρουστικών κυμάτων κατά τη λιθοθρυψία, παρατηρούμε ότι ο συντελεστής συσχέτισης  $r$  του Pearson δεν παρουσιάζει σε καμιά περίπτωση στατιστικά σημαντική τιμή.

**Πίνακας 21** Συσχέτιση συνολικού αριθμού κρουστικών κυμάτων κατά την λιθοθρυψία και μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος

Μοριακός δείκτης NGAL πλάσματος					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Συνολικός αριθμός κρουστικών κυμάτων κατά την λιθοθρυψία	Pearson Correlation	0,167	-0,008	-0,084	-0,035
	P-value	0,324	0,964	0,622	0,838

**Πίνακας 22** Συσχέτιση συνολικού αριθμού κρουστικών κυμάτων κατά την λιθοθρυψία και μοριακού δείκτη NGAL ούρων

Μοριακός δείκτης NGAL ούρων					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Συνολικός αριθμός κρουστικών κυμάτων κατά την λιθοθρυψία	Pearson Correlation	-0,023	-0,105	-0,052	-0,051
	P-value	0,892	0,537	0,761	0,766

**Πίνακας 23** Συσχέτιση συνολικού αριθμού κρουστικών κυμάτων κατά την λιθοθρυψία και μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος

Μοριακός δείκτης CYSTATIN C					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία

Συνολικός αριθμός κρουστικών κυμάτων κατά την λιθοθρυψία	Pearson Correlation	-0,130	0,008	-0,132	0,047
	P-value	0,443	0,961	0,436	0,784

**Πίνακας 24** Συσχέτιση συνολικού αριθμού κρουστικών κυμάτων κατά την λιθοθρυψία και μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων

Μοριακός δείκτης Interleukin 18					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Συνολικός αριθμός κρουστικών κυμάτων κατά την λιθοθρυψία	Pearson Correlation	-0,024	0,049	-0,026	0,180
	P-value	0,890	0,775	0,880	0,285

Αναφορικά με τη σχέση της συνολικής ενέργειας που δαπανάται κατά τη λιθοθρυψία σε Joule, και των τιμών των μοριακών δεικτών που εξετάζουμε στις τέσσερις μετρήσεις που διεξήχθησαν, παρατηρούμε ότι και σε αυτή την περίπτωση δε παρατηρούνται στατιστικά σημαντικοί συντελεστές συσχέτισης κατά Pearson. Συνεπώς, καθίσταται σαφές, ότι η συνολική ενέργεια λιθοθρυψίας σε Joule δεν ασκεί κάποιου είδους επιρροή στις τιμές των μοριακών δεικτών σε καμία φάση των τεσσάρων μετρήσεων.

**Πίνακας 25** Συσχέτιση συνολικής ενέργειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος

Μοριακός δείκτης NGAL πλάσματος					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Συνολική ενέργεια λιθοθρυψίας σε Joule	Pearson Correlation	0,314	0,093	0,229	0,048
	P-value	0,059	0,586	0,174	0,778

**Πίνακας 26** Συσχέτιση συνολικής ενέργειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη NGAL ούρων

Μοριακός δείκτης NGAL ούρων					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Συνολική ενέργεια λιθοθρυψίας σε Joule	Pearson Correlation	-0,078	-0,253	-0,103	-0,160
	P-value	0,645	0,131	0,543	0,345

**Πίνακας 27** Συσχέτιση συνολικής ενέργειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος

Μοριακός δείκτης CYSTATIN C					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Συνολική ενέργεια λιθοθρυψίας σε Joule	Pearson Correlation	-0,094	0,168	0,003	0,031
	P-value	0,581	0,319	0,987	0,854

**Πίνακας 28** Συσχέτιση συνολικής ενέργειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων

Μοριακός δείκτης Interleukin 18					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Συνολική ενέργεια λιθοθρυψίας σε Joule	Pearson Correlation	0,231	0,310	0,201	0,307
	P-value	0,168	0,062	0,232	0,065

Επιπλέον, ανάλογα είναι τα αποτελέσματα που λαμβάνουμε όσον αφορά τη σχέση των τιμών των μοριακών δεικτών και της έντασης της λιθοθρυψίας σε Watt.

Συγκεκριμένα, μόνο σε μια περίπτωση παρατηρούμε στατιστικά σημαντικό συντελεστή συσχέτισης σε επίπεδο σημαντικότητας 5% και αυτή είναι κατά τη διαδικασία συσχέτισης της έντασης της λιθοθρυψίας και των τιμών του μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία ( $r=0,340$ ,  $p\text{-value}=0,039$ ).

**Πίνακας 29 Συσχέτιση έντασης της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος**

Μοριακός δείκτης NGAL πλάσματος					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Ένταση λιθοθρυψίας (Watt)	Pearson Correlation	0,221	0,053	0,340	-0,027
	P-value	0,189	0,754	0,039	0,873

**Πίνακας 30 Συσχέτιση συνολικής ενέργειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη NGAL ούρων**

Μοριακός δείκτης NGAL ούρων					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Ένταση λιθοθρυψίας (Watt)	Pearson Correlation	-0,118	-0,130	-0,200	-0,286
	P-value	0,486	0,445	0,235	0,086

**Πίνακας 31** Συσχέτιση συνολικής ενέργειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος

Μοριακός δείκτης CYSTATIN C					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Ένταση λιθοθρυψίας (Watt)	Pearson Correlation	0,071	0,240	0,072	0,054
	P-value	0,675	0,152	0,672	0,750

**Πίνακας 32** Συσχέτιση συνολικής ενέργειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων

Μοριακός δείκτης Interleukin 18					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Ένταση λιθοθρυψίας (Watt)	Pearson Correlation	0,186	0,215	0,221	0,221
	P-value	0,269	0,201	0,189	0,189

Παράλληλα, σκιαγραφούμε, ότι η συνολική η συνολική διάρκεια της λιθοθρυψίας σε λεπτά συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά μόνο με τις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία, με τη συσχέτιση αυτή να είναι ασθενής επίσης σε επίπεδο σημαντικότητας 5%, ( $r=0,352$ ,  $p\text{-value}=0,032$ ).

**Πίνακας 33** Συσχέτιση συνολικής διάρκειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος

Μοριακός δείκτης NGAL πλάσματος					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Συνολική διάρκεια λιθοθρυψίας σε λεπτά	Pearson Correlation	0,220	0,352	0,153	0,234

	P-value	0,191	0,032	0,366	0,164
--	---------	-------	-------	-------	-------

**Πίνακας 34** Συσχέτιση συνολικής διάρκειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη NGAL ούρων

Μοριακός δείκτης NGAL ούρων					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Συνολική διάρκεια λιθοθρυψίας σε λεπτά	Pearson Correlation	0,033	0,184	0,113	0,172
	P-value	0,847	0,277	0,506	0,307

**Πίνακας 35** Συσχέτιση συνολικής διάρκειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος

Μοριακός δείκτης CYSTATIN C					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Συνολική διάρκεια λιθοθρυψίας σε λεπτά	Pearson Correlation	0,099	0,063	0,045	0,061
	P-value	0,561	0,711	0,790	0,720

**Πίνακας 36** Συσχέτιση συνολικής διάρκειας της λιθοθρυψίας και μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων

Μοριακός δείκτης Interleukin 18					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Συνολική διάρκεια λιθοθρυψίας σε λεπτά	Pearson Correlation	0,102	0,061	-0,058	0,150
	P-value	0,546	0,721	0,734	0,377

Όσον αφορά τη σχέση του σωματικού βάρους των ασθενών και των τιμών των εξεταζόμενων μοριακών δεικτών, αυτή αποδεικνύεται στατιστικά σημαντική, μόνο στη συσχέτιση του με τον δείκτη CYSTATIN C 6 ώρες και 3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία (p-value=0,029 και 0,013 αντίστοιχα) σε επίπεδο σημαντικότητας 5%, με τη συσχέτιση να είναι ασθενής (r=0,358 και 0,406).

**Πίνακας 37 Συσχέτιση βάρους ασθενών και μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος**

Μοριακός δείκτης NGAL πλάσματος					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
<b>Βάρος-κιλά</b>	Pearson Correlation	0,238	0,102	0,225	0,068
	P-value	0,155	0,547	0,180	0,690

**Πίνακας 38 Συσχέτιση βάρους ασθενών και μοριακού δείκτη NGAL ούρων**

Μοριακός δείκτης NGAL ούρων					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
<b>Βάρος-κιλά</b>	Pearson Correlation	-0,278	-0,009	-0,057	-0,076
	P-value	0,095	0,956	0,739	0,654

**Πίνακας 39 Συσχέτιση βάρους ασθενών και μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος**

Μοριακός δείκτης CYSTATIN C					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
<b>Βάρος-κιλά</b>	Pearson Correlation	0,293	0,358*	0,406*	0,307
	P-value	0,079	0,029	0,013	0,064



**Πίνακας 40** Συσχέτιση βάρους ασθενών και μοριακού δείκτη **Interleukin 18** ούρων

Μοριακός δείκτης <b>Interleukin 18</b>					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
<b>Βάρος-κιλά</b>	Pearson Correlation	0,076	0,094	0,080	-0,196
	P-value	0,653	0,578	0,639	0,244

Προχωρώντας σε συσχέτιση των τιμών των μοριακών δεικτών των ασθενών με το Δείκτη Μάζας Σώματος τους, παρατηρούμε ότι γενικά η συμπίεση των μεγεθών δεν υφίσταται καθώς αυτή είναι στατιστικά σημαντική αλλά και πάλι ασθενής σε δυο μόνο περιπτώσεις. Συγκεκριμένα παρατηρούμε στατιστικά σημαντικό  $r$  στις συσχετίσεις ΔΜΣ-Μοριακός δείκτης CYSTATIN C 6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία για  $\alpha=5\%$  ( $r=0,396$ ,  $p\text{-value}=0,015$ ) και ΔΜΣ-Μοριακός δείκτης CYSTATIN C 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία για  $\alpha=1\%$  ( $r=0,425$ ,  $p\text{-value}=0,009$ ).

**Πίνακας 41** Συσχέτιση Δ.Μ.Σ. ασθενών και μοριακού δείκτη **NGAL** πλάσματος

Μοριακός δείκτης <b>NGAL</b> πλάσματος					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
<b>Δείκτης μάζας σώματος</b>	Pearson Correlation	0,207	0,201	0,125	0,256
	P-value	0,218	0,234	0,460	0,126

**Πίνακας 42 Συσχέτιση Δ.Μ.Σ. ασθενών και μοριακού δείκτη NGAL ούρων**

Μοριακός δείκτης NGAL ούρων					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Δείκτης μάζας σώματος	Pearson Correlation	-0,292	-0,049	-0,062	-0,040
	P-value	0,079	0,774	0,716	0,815

**Πίνακας 43 Συσχέτιση Δ.Μ.Σ. ασθενών και μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος**

Μοριακός δείκτης CYSTATIN C					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Δείκτης μάζας σώματος	Pearson Correlation	0,237	0,396*	0,316	0,425
	P-value	0,157	0,015	0,056	0,009

**Πίνακας 44 Συσχέτιση Δ.Μ.Σ. ασθενών και μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων**

Μοριακός δείκτης Interleukin 18					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Δείκτης μάζας σώματος	Pearson Correlation	0,126	0,021	-0,045	-0,210
	P-value	0,456	0,901	0,791	0,212

Στην σκιαγράφιση της σχέσης του πάχους του φλοιού του νεφρού και των τιμών των μοριακών δεικτών NGAL πλάσματος, NGAL ούρων, CYSTATIN C και Interleukin 18, δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικοί συντελεστές σε καμία περίπτωση, γεγονός που καταδεικνύει στατιστική ανεξαρτησία του πάχους του νεφρού και των εξεταζόμενων μοριακών δεικτών.

**Πίνακας 45 Συσχέτιση πάχους του φλοιού του νεφρού και μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος**

Μοριακός δείκτης NGAL πλάσματος					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Πάχος του φλοιού του νεφρού σε χιλιοστά	Pearson Correlation	-0,018	0,012	-0,074	0,035
	P-value	0,916	0,943	0,664	0,839

**Πίνακας 46 Συσχέτιση πάχους του φλοιού του νεφρού και μοριακού δείκτη NGAL ούρων**

Μοριακός δείκτης NGAL ούρων					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Πάχος του φλοιού του νεφρού σε χιλιοστά	Pearson Correlation	-0,069	-0,063	-0,050	-0,038
	P-value	0,685	0,709	0,767	0,822

**Πίνακας 47** Συσχέτιση πάχους του φλοιού του νεφρού και μοριακού δείκτη  
**CYSTATIN C** πλάσματος

Μοριακός δείκτης CYSSTATIN C					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Πάχος του φλοιού του νεφρού σε χιλιοστά	Pearson Correlation	0,237	-0,078	-0,153	0,210
	P-value	0,158	0,644	0,366	0,213

**Πίνακας 48** Συσχέτιση πάχους του φλοιού του νεφρού και μοριακού δείκτη  
**Interleukin 18** ούρων

Μοριακός δείκτης Interleukin 18					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Πάχος του φλοιού του νεφρού σε χιλιοστά	Pearson Correlation	-0,054	-0,058	-0,216	-0,052
	P-value	0,753	0,734	0,200	0,758

Συνεχίζοντας τη μελέτη μας και επικεντρώνοντας την στην επιρροή που ασκεί η παρουσία ή απουσία αρτηριακής υπέρτασης στον ασθενή και με τη χρήση του ελέγχου t για ανεξάρτητα δείγματα, παρατηρούμε ότι οι τιμές των εξεταζομένων μοριακών δεικτών δε διαφοροποιούνται στατιστικά σημαντικά, στους ασθενείς που πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση και σε αυτούς που δεν πάσχουν. Συγκεκριμένα, σε καμιά περίπτωση των μετρήσεων των τιμών των τεσσάρων μοριακών δεικτών δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές στους πάσχοντες και μη από αρτηριακή υπέρταση σε επίπεδο σημαντικότητας 1%, ενώ μόνο μια είναι η περίπτωση που αυτό συμβαίνει σε επίπεδο σημαντικότητας 5% (Μοριακός δείκτης CYSSTATIN C-6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία).

**Πίνακας 49 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος με βάση την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης**

Μοριακός δείκτης NGAL πλάσματος					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Αρτηριακή Υπέρταση	t-statistic	1,982	0,335	-0,373	0,455
	P-value	0,055	0,740	0,711	0,652

**Πίνακας 50 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL ούρων με βάση την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης**

Μοριακός δείκτης NGAL ούρων					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Αρτηριακή Υπέρταση	t-statistic	0,904	1,134	1,217	1,098
	P-value	0,372	0,264	0,232	0,280

**Πίνακας 51 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος με βάση την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης**

Μοριακός δείκτης CYSTATIN C					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Αρτηριακή Υπέρταση	t-statistic	-0,309	2,440	1,153	1,522
	P-value	0,759	0,020	0,257	0,137

**Πίνακας 52 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων με βάση την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης**

Μοριακός δείκτης Interleukin 18					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
<b>Αρτηριακή Υπέρταση</b>	t-statistic	0,763	-0,433	0,075	0,317
	P-value	0,451	0,667	0,941	0,753

Ελαφρώς διαφοροποιημένα, είναι τα αποτελέσματα μας αναφορικά με την επιρροή που ασκεί στις τιμές των εξεταζόμενων μοριακών δεικτών η ύπαρξη ή μη ιστορικού ουρολοιμώξεων. Όπως φαίνεται οι παρουσιαζόμενες τιμές δεν εμφανίζουν στατιστικά σημαντικά διαφοροποιημένους μέσους με εξαίρεση αυτές που παρατηρούνται στον μοριακό δείκτη NGAL πλάσματος 6 ώρες και 10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία με το p-value του έλεγχου t για ανεξάρτητα δείγματα να παρουσιάζει τιμές 0,009 και 0,002 αντίστοιχα.

**Πίνακας 53 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος με βάση την παρουσία ιστορικού ουρολοιμώξεων**

Μοριακός δείκτης NGAL πλάσματος					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
<b>Ιστορικό ουρολοιμώξεων</b>	t-statistic	0,871	2,783	-0,423	3,365
	P-value	0,390	0,009	0,675	0,002

**Πίνακας 54 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL ούρων με βάση την παρουσία ιστορικού ουρολοιμώξεων**

Μοριακός δείκτης NGAL ούρων					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
<b>Ιστορικό ουρολοιμώξεων</b>	t-statistic	0,571	-0,987	0,705	1,469
	P-value	0,572	0,330	0,486	0,151

**Πίνακας 55 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος με βάση την παρουσία ιστορικού ουρολοιμώξεων**

Μοριακός δείκτης CYSTATIN C					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
<b>Ιστορικό ουρολοιμώξεων</b>	t-statistic	-0,770	-0,573	1,129	0,591
	P-value	0,446	0,570	0,267	0,558

**Πίνακας 56 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων με βάση την παρουσία ιστορικού ουρολοιμώξεων**

Μοριακός δείκτης Interleukin 18					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
<b>Ιστορικό ουρολοιμώξεων</b>	t-statistic	2,306	1,746	0,509	-0,011
	P-value	0,027	0,090	0,614	0,991

Επιπλέον, στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις τιμές των μοριακών δεικτών ανάμεσα στους ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη και σε αυτούς που δεν παρουσιάζουν την πάθηση παρατηρούνται μόνο στις τιμές του Μοριακού δείκτη CYSTATIN C πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία σε επίπεδο σημαντικότητας 1%.

**Πίνακας 57 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος με βάση την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη**

Μοριακός δείκτης NGAL πλάσματος					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Σακχαρώδης διαβήτης	t-statistic	0,819	0,856	-2,107	1,229
	P-value	0,418	0,398	0,042	0,227

**Πίνακας 58 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL ούρων με βάση την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη**

Μοριακός δείκτης NGAL ούρων					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Σακχαρώδης διαβήτης	t-statistic	-0,647	0,644	-0,859	-0,505
	P-value	0,522	0,524	0,396	0,617



**Πίνακας 59 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος με βάση την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη**

Μοριακός δείκτης CYSTATIN C					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Σακχαρώδης διαβήτης	t-statistic	3,337	0,659	1,700	2,265
	P-value	0,002	0,514	0,098	0,030

**Πίνακας 60 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων με βάση την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη**

Μοριακός δείκτης Interleukin 18					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Σακχαρώδης διαβήτης	t-statistic	-0,246	-0,140	-0,672	-0,215
	P-value	0,807	0,889	0,506	0,831

Τέλος η λήψη φαρμάκων δεν επηρεάζει τις τιμές των μοριακών δεικτών NGAL πλάσματος, NGAL ούρων, CYSTATIN C και Interleukin 18 καθώς το p-value του ελέγχου t για ανεξάρτητα δείγματα είναι σε όλες τις περιπτώσεις ψηλότερη του 0,01, γεγονός που καταδεικνύει τη μη διαφοροποίηση των μέσων τιμών τους ανάμεσα στους ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα και σε αυτούς που δε λαμβάνουν.

**Πίνακας 61 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL πλάσματος με βάση τη λήψη φαρμάκων**

Μοριακός δείκτης NGAL πλάσματος					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Λήψη φαρμάκων	t-statistic	-0,989	-0,613	0,830	-0,637
	P-value	0,329	0,544	0,412	0,528

**Πίνακας 62 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη NGAL ούρων με βάση τη λήψη φαρμάκων**

Μοριακός δείκτης NGAL ούρων					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Λήψη φαρμάκων	t-statistic	0,762	10,338	-0,355	-0,577
	P-value	0,451	0,189	0,725	0,568

**Πίνακας 63 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη CYSTATIN C πλάσματος με βάση τη λήψη φαρμάκων**

Μοριακός δείκτης CYSTATIN C					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
Λήψη φαρμάκων	t-statistic	0,877	2,429	0,697	0,960
	P-value	0,386	0,020	0,490	0,344

**Πίνακας 64 Έλεγχος t για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών στις τιμές του μοριακού δείκτη Interleukin 18 ούρων με βάση τη λήψη φαρμάκων**

Μοριακός δείκτης Interleukin 18					
		Πριν την εξωσωματική λιθοθρυψία	6 ώρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	3 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία	10 ημέρες μετά την εξωσωματική λιθοθρυψία
<b>Λήψη φαρμάκων</b>	t-statistic	-1,340	-1,009	-0,646	-0,191
	P-value	0,189	0,320	0,523	0,849

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η λιθίαση του ουροποιητικού συστήματος αποτελεί την πιο συχνή πάθηση του ουροποιητικού συστήματος και ένα από τα συνηθέστερα ουρολογικά συμβάματα, η οποία προκαλείται όταν τα ούρα κορεσθούν από ουσίες που δημιουργούν κρυστάλλους, οι οποίοι δεσμεύονται σε σκληρά ιζήματα. Τα τελευταία, γνωστά και ως πέτρες, τοποθετούνται σε όλα τα επιμέρους τμήματα του ουροποιητικού συστήματος, ενώ η αντιμετώπισή τους θεωρείται εξαιρετικής σημασίας για την υγεία του ασθενούς, καθώς συνδέονται με σημαντική νοσηρότητα. Η παθογένεια της λιθίασης, από την άλλη πλευρά, ερμηνεύεται από διάφορες θεωρίες, όπως είναι η θεωρία του matrix, του υπερκορεσμού και των ανασταλτών, αποτελώντας έναν από τους βασικότερους παράγοντες επιλογής της κατάλληλης θεραπείας και αντιμετώπισης της νόσου. Έτσι, λοιπόν, η προδιάθεση για τη δημιουργία ορισμένων ειδών λίθων είναι γενετικά καθορισμένη, όμως για άλλα είδη αποτελεί κοινό τόπο πως η επίδραση ορισμένων δημογραφικών και περιβαλλοντικών παραγόντων είναι ιδιαίτερα ισχυρής φύσης.

Η λιθίαση του ουροποιητικού αποτελεί μία πάθηση για την οποία έχουν επισυμβεί επαναστατικές αλλαγές και ανακαλύψεις για την αντιμετώπισή της, με αποτέλεσμα τα τελευταία χρόνια οι νεφρικοί λίθοι που αντιμετωπίζονται με την παραδοσιακή ανοιχτή χειρουργική μέθοδο να είναι ελάχιστοι σε αριθμό. Παράλληλα, η σημαντική πρόοδος που έχει επιτελεστεί στην κατανόηση της αιτιολογίας και της παθογένειας της λιθιασικής νόσου έχει αυξήσει τις δυνατότητες της συντηρητικής θεραπείας, όμως ο λιθιασικός ασθενής με λιθίαση του ανώτερου ουροποιητικού σε παραπάνω από το ήμισυ των περιπτώσεων έχει ανάγκη μίας μορφής επεμβατική αντιμετώπιση.

Η ανάπτυξη της ιατρικής τεχνολογίας μετά τα μέσα της δεκαετίας του '80, οδήγησε σε δραματική μεταβολή της τακτικής στην επεμβατική αντιμετώπιση των λίθων, έτσι ώστε, σήμερα στις δυτικές χώρες η ανοικτή χειρουργική να έχει ένδειξη σε λιγότερο από το 5% των περιπτώσεων λιθιάσεως του ανωτέρου ουροποιητικού. Η κυριότερη σύγχρονη τεχνολογική πρόοδος στα πλαίσια της μη επεμβατικής αντιμετώπισης των λίθων είναι η εξωσωματική λιθοτριψία με παραγόμενα κύματα κρούσεως (Extra Corporeal Shock Wave Lithotripsy, ESWL), η οποία είναι ιδιαίτερος αποτελεσματική.

Η μέθοδος της εξωσωματικής λιθοτριψίας που προσφέρεται με την εγκατάσταση και λειτουργία του λιθοτρίπτη παρέχει συγκριτικά πλεονεκτήματα σε σχέση με τις παραδοσιακές μορφές θεραπείας της λιθίασης του ουροποιητικού συστήματος, και αποτελεί, διεθνώς την πρώτη θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση της. Η παραδοσιακή θεραπεία απαιτεί την ανάγκη χειρουργικής επέμβασης (με ό,τι αυτό συνεπάγεται για τον ασθενή, αλλά και για το κόστος του συγκεκριμένου τρόπου θεραπείας), ο χρόνος νοσηλείας είναι πολύ μεγάλος και απαιτεί σημαντικό χρόνο παραμονής του ασθενή στην κλινική, δεσμεύοντας κλίνες αλλά και νοσηλευτικό προσωπικό. Με την ύπαρξη λιθοτρίπτη η διαδικασία μειώνεται σε ελάχιστο χρόνο, χωρίς να απαιτείται περαιτέρω διαμονή του ασθενή στην κλινική.

Παρά την εξαιρετική της αποτελεσματικότητα, πολλές μελέτες προσπάθησαν να αναδείξουν τις αρνητικές επιπτώσεις της εξωσωματικής λιθοτριψίας στη λειτουργικότητα του νεφρού λόγω των δευτεροπαθών βλαβών στα κύτταρα και στην μικροκυκλοφορία του νεφρού, της αιμορραγίας, της ισχαιμίας και της δημιουργίας ελεύθερων ριζών μέσα στο νεφρικό παρέγχυμα, ενώ έχουν καταγραφεί στη διεθνή ερευνητική βιβλιογραφία διάφοροι παράγοντες, οι οποίοι οδηγούν σε διήθηση με φλεγμονώδη κύτταρα, ίνωση και απώλεια αρχιτεκτονικής και λειτουργικότητας του

ιστού που έχει υποστεί βλάβη από τα κρουστικά κύματα της εξωσωματικής λιθοτριψίας. Για το λόγο αυτό, η μελέτη διάφορων μοριακών δεικτών της οξείας νεφρικής βλάβης για τον προσδιορισμό της ιστικής κατάστασης του νεφρού μετά την εξωσωματική λιθοτριψία είναι ιδιαίτερα σημαντική για την καθημερινή κλινική πράξη, με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης και την αποτελεσματική αντιμετώπισή της.

Με τον τρόπο αυτό, τα τελευταία χρόνια έχουν αναδειχθεί νέοι μοριακοί δείκτες της οξείας νεφρικής βλάβης σε διάφορες κλινικές καταστάσεις, εκ των οποίων οι σημαντικότεροι και συχνότερα εξεταζόμενοι είναι η Plasma neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) στο πλάσμα και στα ούρα, η cystatin C στο πλάσμα και η Interleukin -18 (IL-18) στα ούρα. Οι δείκτες αυτοί έχουν ανεβρεθεί αυξημένοι σε καταστάσεις οξείας νεφρικής βλάβης και μπορούν να αναδείξουν τον βαθμό της νεφρικής βλάβης μετά την εξωσωματική λιθοτριψία, το χρόνο έναρξης της βλάβης, το χρόνο αποκατάστασής της, καθώς επίσης και να αναδείξουν τον σωστό χρόνο των επαναληπτικών κύκλων λιθοτριψίας, με στόχο την μικρότερη επιβάρυνση στην λειτουργικότητα του νεφρού του ασθενούς.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής, οι μέσες τιμές του μοριακού δείκτη NGAL ούρων παρουσιάζουν διαφορές στις τέσσερις φάσεις των μετρήσεων πριν και μετά την εξωσωματική λιθοτριψία, με μέση τιμή 89,55ng/ml πριν την λιθοτριψία, 89,21ng/ml έξι ώρες μετά, 92,63ng/ml τρεις μέρες μετά και 89,29ng/ml δέκα ημέρες μετά, χωρίς ωστόσο οι διαφορές αυτές να είναι στατιστικά σημαντικές γεγονός που δεν ισχύει για το μοριακό δείκτη NGAL πλάσματος ο οποίος δεν παρουσιάζει καμία διαφορά σε όλες τις μετρήσεις.

Αυξητική τάση, στατιστικά σημαντική, παρατηρήθηκε στη μέση τιμή του δείκτη Cystatin C πριν και μετά την εξωσωματική λιθοτριψία, με μέση τιμή 981,89ng/ml πριν την λιθοτριψία, 1.126,22ng/ml έξι ώρες μετά, 1.487ng/ml τρεις ημέρες μετά και 1.490ng/ml δέκα ημέρες μετά την λιθοτριψία. Επίσης όλοι οι διαβητικοί ασθενείς παρουσίασαν αυξημένη τιμή του μοριακού δείκτη Cystatin C πριν την εξωσωματική λιθοτριψία συγκριτικά με τους μη διαβητικούς ασθενείς της μελέτης.

Η Interleukin 18 παρουσίασε εξαιρετικά χαμηλή μέση τιμή πριν τη λιθοτριψία 67,05ng/ml, η οποία υπερτριπλασιάστηκε 6 ώρες μετά 211,97ng/ml, παρουσιάζοντας όμως πτωτική τάση μετά από 3 ημέρες 197,78 ng/ml και 10 ημέρες μετά 112,97 ng/ml, παραμένοντας όμως σε υψηλά επίπεδα.

Ωστόσο, οι τιμές του δείκτη NGAL πλάσματος δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μέσες τιμές σε κανένα από τα εξεταζόμενα ζεύγη μετρήσεων πριν και μετά την εξωσωματική λιθοτριψία, ενώ ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα για το δείκτη NGAL ούρων.

Αναφορικά με το δείκτη cystatin C, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές πριν τη λιθοτριψία και 3 και 10 ημέρες μετά, ενώ δε βρέθηκε καμία σημαντικά στατιστική διαφορά στις διάφορες φάσεις των μετρήσεων αναφορικά με το μοριακό δείκτη Interleukin 18.

Συνολικά, αν και οι εξεταζόμενοι μοριακοί δείκτες φαίνεται πως αποτελούν σημαντικούς δείκτες για την αποτελεσματικότητα της εξωσωματικής λιθοτριψίας και την ιστική κατάσταση του νεφρού μετά την εφαρμογή αυτής της μη επεμβατικής μεθόδου, παρόλα αυτά οι μη στατιστικές διαφορές που επισημάνθηκαν ανάμεσα στα διάφορα ζεύγη των μετρήσεων πριν και μετά την εφαρμογή της μεθόδου, με εξαίρεση τον μοριακό δείκτη Cystatin C που παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση μετά

την εξωσωματική λιθοτριψία. Καταδεικνύουν πως δεν είναι επαρκείς για την ανάδειξη της νεφρικής βλάβης, γεγονός βέβαια που μπορεί να οφείλεται στην απουσία ασθενών που εμφάνισαν κάποιου είδους νεφρική βλάβη μετά τη λιθοτριψία. Συμπερασματικά, η εξωσωματική λιθοτριψία αποτελεί μία αξιόπιστη και εξαιρετικά αποτελεσματική θεραπευτική μέθοδο για την αντιμετώπιση της λιθίασης, καθώς δεν επιφέρει σημαντικές ιστικές βλάβες στο νεφρό και δεν επηρεάζει τη λειτουργία του. Η εξέταση της αποτελεσματικότητας των μοριακών αυτών δεικτών για την πιθανή ανάδειξη της νεφρικής βλάβης, το χρόνο έναρξης και αποκατάστασης της βλάβης, καθώς και για την ανάδειξη του σωστού χρόνου των επαναληπτικών κύκλων της λιθοτριψίας είναι εξαιρετικής σημασίας και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abu-Omar Y, Mussa S, Naik MJ et al. (2005), Evaluation of Cystatin C as a marker of renal injury following on-pump and off-pump coronary surgery, *Eur J Cardiothorac Surg*, 27, 893–898

Ackaert KS, Schoeder FH (1989), Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on renal tissue, A review, *Urol Res*, 17, 3-7

Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, Pettila V (2004), Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure, *Clin Nephrol*, 62, 344–350

Ahmed QA, El Sayed FS, Emad H, Mohamed E, Ahmed B, Heba P (2014), Urinary biomarkers of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis, *Med Arh.*, 68(2), 132-136.

Alejandro V, Scandling JD, Sibley RK et al (1995), Mechanisms of filtration failure during postischemic injury to the renal allograft, *J Clin Invest*, 95, 820-831

American Society of Nephrology (2005), American Society of Nephrology Renal Research Report, *J Am Soc Nephrol*, 16, 1886-1893

Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E et al. (2006), Neutrophilgelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions, *Am J Nephrol*, 26, 287–292

Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S (2006), Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions, *Am J Nephrol*, 26, 287-292

Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S (2007), Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography, *Am Soc Nephrol*, 18, 904–912

Bellomo R, Kellum JA, Ronco C (2004), Defining acute renal failure: physiological principles, *Intensive Care Med*, 30, 33–37

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P (2004), Acute renal failure- definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative Group, *Crit Care*, 8, R204-12

Benohr P, Grenz A, Hartmann JT et al. (2006), Cystatin C- a marker for assessment of the glomerular filtration rate in patients with cisplatin chemotherapy, *Kidney Blood Press Res*, 29, 32–35

Biancofiore G, Pucci L, Cerutti E et al. (2006), Cystatin C as a marker of renal function immediately after liver transplantation, *Liver Transpl*, 12, 285–291

Bohn E, Sing A, Zumbihl R (1998), IL-18 (IFN-gamma-inducing factor) regulates early cytokine production in and promotes resolution of bacterial infection in mice, *J Immunol*, 160, 299

Boldt J, Brenner T, Lang J et al. (2003), Kidney-specific proteins in elderly patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, *Anesth Analg*, 97, 1582–1589

Brito CG, Lingeman JE, Newman DM (1990), Long-term follow-up of renal function in ESWL-treated patients with solitary kidney. *J Urol*, 143, 299

Brivet FG (1996), Acute renal failure in Intensive Care Units, *Crit Care Med*, 24, 192-198

Buchholtz NP, Abbas F, Afzal M, Khan R, Rivzi I, Talati J(2003), The prevalence of silent kidney stones-an ultrasonographic screening study, *J Pak Med Assoc*, 53, 24-5

Cass AS (1992), Long-term renal function after bilateral extracorporeal shock wave lithotripsy, *J Endourol*, 2, 157-168

Chaussy CG (1986), *Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: Technical Concept, Experimental Research and Clinical Application*, Basel, Switzerland: Karger

Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW (2005), Acute kidney injury, mortality, lengths of stay, and costs in hospitalized patients, *J Am Soc Nephrol*, 16, 3365-3370

Coca SG, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, Koyner JL, Patel UD, Krumholz HM, Shlipak MG, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium (2014), Urinary Biomarkers of AKI and Mortality 3 Years after Cardiac Surgery, *J Am Soc Nephrol.*, 25(5), 1063-1071

Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, Krumholtz HM, Parikh CR (2007), The prognostic importance of a small, acute decrement in kidney function in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis, *Am J Kidney Dis*, 50, 712-720

Coca SG, Yalavarthi R, Concato J, Parikh CR (2008), Biomarkers for the diagnosis and risk Stratification of acute kidney injury: A systematic review, *Kidney International*, 73, 1008–1016

Daemen MA, Denecker G, VantVeer C (2001), Activated Caspase-1 is not a central mediator of inflammation in the course of ischemia-reperfusion, *Transplantation*, 71, 778

Daemen MA, VantVeer C, Wolfs TG (1999), Ischemia/reperfusion-induced IFN- $\gamma$  up regulation: Involvement of IL-12 and IL-18, *J Immunol*, 162, 5506

Daniel MP, Burns JR (1990), Renal function immediately after piezoelectric extracorporeal lithotripsy, *J Urol*, 144, 10-12

Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, Devarajan P (2007), Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study, *Critical Care*, 11, 66-78

Devarajan P (2007), Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol*, 156, 203-212

Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G (2002), Serum systatin c is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis, *Am J Kidney Dis*, 40, 221-226

Drach GW, Dretler S, Fair W, et al (1986), Report of the United States Cooperative Study of extracorporeal shock wave lithotripsy, *J Urol*, 135, 1127-1133

Duan SB, Liu GL, Yu ZQ, Pan P (2013), Urinary KIM-1, IL-18 and Cys-c as early predictive biomarkers in gadolinium-based contrast-induced nephropathy in the elderly patients, *Clin Nephrol.*, 80(5), 349-354

Ebru AE, Kilic A, Korkmaz FS, Seker R, Sasmaz H, Demirtas S, Biyikli Z (2014), Is cystatin-C superior to creatinine in the early diagnosis of contrast-induced nephropathy?: a potential new biomarker for an old complication, *J Postgrad Med*, 60(2), 135-140

Edelstein CL, Hoke TS, Somerset H, Fang W, Klein CL, Dinarello CA, Chang SF (2007), Proximal tubules from caspase-1-deficient mice are protected against hypoxia-induced membrane injury, *Nephrol Dial Transplant*, 22, 1052–1061

Eijkenboom JJ, van Eijk LT, Pickkers P et al. (2005), Small increases in the urinary excretion of glutathione S-transferase A1 and P1 after cardiac surgery are not associated with clinically relevant renal injury, *Intensive Care Med*, 31, 664–667

Elves AW et al (2000), Early observations of the effect of extracorporeal shock wave lithotripsy on blood pressure: a prospective randomised control clinical trial, *BJU Int*, 85, 611-615

Endre ZH, Westhuyzen J (2008), Early detection of acute kidney injury: Emerging new biomarkers, *Nephrology*, 13, 91-98

Evans AP, Willys LR, Lingeman JE, McAtter JA (1998), Renal trauma and the risk of long-term complication in shock wave lithotripsy, *Nephron*, 78, 1-8

Folkesson M, Kazi M, Zhu C, Silveira A, Hemdahl AL, Hamsten A, Hedin U, Swedenborg J, Eriksson P (2007), NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and cystatin C: Are they good predictors of contrast nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine? *Int J Cardiol*, 1024-1059

Ghonemy TA, Amro GM (2014), Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and plasma cystatin C (CysC) as biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery, *Saudi J Kidney Dis Transpl.*, 25(3), 582-588

Greenstein A, Matzkin H (1999), Does the rate of extracorporeal shock wave delivery affect stone fragmentation? *Urology*, 54, 430-432

Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, Ronco C, Bellomo R (2007), Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: a pigment nephropathy? *Contrib Nephrol*, 156, 340-353

Han WK, Bailly V, Abichandani R et al. (2002), Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury, *Kidney Int*, 62, 237–244

Han WK, Bonventre JV (2004), Biologic markers for the early detection of acute kidney injury, *Curr Opin Crit Care*, 10, 476– 482

Han WK, Waikar SS, Johnson A, Curhan GC, Devarajan P, Bonventre JV (2006), Urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury, *J Am Soc Nephrol*, 17, 403A

Han WK, Waikar SS, Johnson AM et al. (2007), Urinary biomarkers for detection of acute kidney injury, *Kidney Int*, 73, 1008–1016

Han WK, Waker SS, Alinani A, Cuhan GC, Bonventre JV (2005), Urinary biomarkers for detection of acute kidney injury, *J Am Soc Nephrol*, 16, 316A

Hassan BSEI, Peak JD, Whicher JT, Shepherd JP (1990), Acute phase protein levels as an index of severity of physical injury, *Int J Oral Maxillofac Surg*, 19, 161-166

Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A (2004), Early detection of acute renal failure by serum cystatin C, *Kidney Int*, 66, 1115-1122

Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, Philipp T, Kribben A (2005), Serum cystatin C - a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine, *Clin. Nephrol*, 64, 41-6

Herget-Rosenthal S, Poppen D, Husing J, Marggraf G, Pietruck F, Jacob HG, Phillip T, Kribben A (2004), Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in non oliguric acute tubular necrosis, *Clin Chern*, 50, 552-558

Hewitt SM, Dear J, Star RA (2004), Discovery of protein biomarkers for renal diseases, *J Am Soc Nephrol*, 15, 1677-1689

Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH, Ma Q, Bennett M, Mitsnefes M, Devarajan P (2007), NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children, *Pediatr Nephrol*, 22, 2089-2095

Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W (2007), The early biomarker of acute kidney injury: In search of the Holy Grail, *Intensive Care Med*, 33, 1866-1868

Hoste EA, Clermont G, Kersten A et al (2006), RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis, *Crit Care*, 10, R73

Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC et al. (2003), Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome, *J Am Soc Nephrol*, 14, 1022–1030

Indridason OS, Birgisson S, Edvardsson VO, Sigvaldason H, Sigfusson N, Palsson R (2006), Epidemiology of kidney stones in Iceland: a population-based study, *Scand J Urol Nephrol*, 40, 215-20

Jaeger P, Redha F, Uhlschmid G, Hauri D (1988), Morphological changes in canine kidneys following extracorporeal shock wave treatment, *Urol Res*, 16, 161-166

Jo SK, Rosner MH, Okusa MD (2007), Pharmacological treatment of acute kidney injury: Why drugs haven't worked and what is on the horizon, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2, 356-365

Johansson M, Nozohoor S, Bjursten H, Ola Kimblad P, Sjögren J (2013), Acute Kidney Injury Assessed by Cystatin C after Transcatheter Aortic Valve Implantation and Late Renal Dysfunction, *J Cardiothorac Vasc Anesth.*, (on print)

Johnson DW, Forman C, Vesey DA, Guan Z, Endre Z, Gobe GC (2006), Delayed administration of darbepoetin or erythropoietin protects against ischemic acute renal injury and failure, *Kidney Int*, 69, 1806-1813

Kidher E, Harling L, Ashrafian H, Naase H, Chukwuemeka A, Anderson J, Francis DP, Athanasiou T (2014), Pulse wave velocity and neutrophil gelatinase-associated



lipocalin as predictors of acute kidney injury following aortic valve replacement, *J Cardiothorac Surg.*, 17(9), 89

Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N (2000), Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse, *Biochim Biophys Acta*, 1482 (1-2), 272-283

Knapp PH, Kulb TB, Lingeman JE, et al (1988), Extracorporeal shock wave lithotripsy-induced perirenal hematomas, *J Urol*, 139, 700-703

Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Jeevanandam V, Kasza KE, O'Connor MF, Konczal DJ, Trevino S, Devarajan P, Murray PT (2008), Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery, *Kidney Int*, 10, 1038

Krambeck AE, Gettman MT, Rohlinger AL, Lohse CM, Patterson DE, Segura JW (2006), Diabetes mellitus and hypertension associated with shock wave lithotripsy of renal and proximal ureteral stones at 19 years follow-up, *J Urol*, 175, 1742

Lameire N, Hoste E (2004), Reflections on the definition, classification and diagnostic evaluation of acute renal failure, *Curr Opin Crit Care*, 10, 468-475

Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R (2006), The changing epidemiology of acute renal failure, *Nat Clin Pract Nephrol*, 2, 364-377

Leslie MD, Meldrum KK (2008), The Role of Interleukin-18 in Renal Injury, *Journal of Surgical Research*, 145, 170–175

Liang D, Liu HF, Yao CW, Liu HY, Huang-fu CM, Chen XW, Du SH, Chen XH (2007), Effects of interleukin 18 on injury and activation of human proximal tubular epithelial cells, *Nephrology*,12, 53–61

Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS et al. (2007), Urinary N-Acetyl-beta-(D)-Glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure, *J Am Soc Nephrol*, 18, 904–912

Liangos O, Wald R, O’Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL (2006), Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: A national survey, *Clin J Am Soc Nephrol*, 1, 43-51

Liano F, Pascual J (1996), Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group, *Kidney Int*, 50, 811-818

Liedle B, Jocham D, Lunz C, Schuster C, Schmiedt E (1988), Five year follow-up of urinary stone treatment with extracorporeal shock wave lithotripsy, *J Endourol*, 2, 157-169

Liu Y, Guo W, Zhang J, Xu C, Yu S et al. (2013), Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury: a meta-analysis, *Am J Kidney Dis.*, 62(6), 1058-1067

Logarakis NF, Jewett MAS, Luymes J, Honey RJ (2000), Variation of clinical outcome following shock wave lithotripsy, *J Urol*, 163, 721-725

Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, Pawlak K, Dobrzycki S (2008), Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function

in hypertensive and normotensive patients with coronary artery disease, *Nephrology*, 13, 153–156

Markowitz G, Suganami T, Sawai K, Mukoyama M, Kunis C, D'Agati V, Devarajan P, Barasch J (2005), Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury, *J Clin Invest*, 115, 610–621

Mehta RL, Chertow GM (2003), Acute renal failure definitions and classifications: time for change? *J Am Soc Nephrol*, 14, 2178-2187

Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A (2007), Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury, *Crit Care*, 11, R31

Melnikov VY, Ecker T, Fantuzzi G (2001), Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure, *J Clin Invest*, 110, 1083-1099

Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P (2005), Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury following cardiac surgery, *Lancet* 365, 1231–1238

Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Mori K, Barasch J, Devarajan P (2003), Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel urinary biomarker for ischemic injury. *J Am Soc Nephrol*, 4, 2534-1543

Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Mori K, Barasch J, Devarajan P (2006), Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation, *Pediatr Nephrol*, 21, 856–863

Mishra J, Mori K, Ma Q et al. (2004), Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity, *Am J Nephrol*, 24, 307–315

Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, Barasch J, Devarajan P (2004), Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin, *J Am Soc Nephrol*, 15, 3073–3082

Molitoris BA, Levin A, Warnock DG et al (2007), Improving outcomes of acute kidney injury: Report of an initiative, *Nat Clin Pract*, 3, 439-442

Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler I, Foster K, Yang J, Schmidt-Ott G, Chen X, Li JY, Weiss S, Mishra J, Cheema FH, Markowitz G, Suganami T, Barasch (2005), Endocytic delivery of lipocalin–siderophore–iron complex rescues the kidney from ischemiareperfusion injury, *J Clin Invest*, 115, 610–621

Nakawaga T, Kang DH, Ohashi R et al (2003), Role of ischemia and microvascular disease, *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 12, 233-241

Neisius D, Seitz G, Gebhardt T (1989), Dose-dependent influence on canine renal morphology after application of extracorporeal shockwaves with Wolf Piezolith, *J Endourol*, 3, 337-341

Neuerburg J, Daus HJ, Recker F, Bohndorf K, Guentther R, Hofstaedter F (1989), Effects of lithotripsy an rat kidney: evaluation with MR imaging, histology and electron microscopy, *J Computed Assist Tomogr*, 13, 82-89

Newman LH, Saltzman B (1991), Identifying risk factors in development of clinically significant post-shock-wave lithotripsy subcapsular hematomas, *Urology*, 38, 35-38

Nguyen M, Ross G, Dent C, Devarajan P (2005), Early prediction of acute renal injury using urinary proteomics, *Am J Nephrol*, 25, 318–326

Nikoobakht R, Pourmand G, Amidi A, Hashemi H, Abedi AR (2006), Selective evaluation of two urinary enzymes (NAG and AAP) before and after unilateral Shock Wave Lithotripsy, *Acta Medica Iranica*, 44, 29-42

Omerika L, Rasić S, Serdarević N (2014), Importance of determination of urine neutrophile gelatinase associated lipocalin in early detection of acute kidney injury, *Coll Antropol.*, 38(1), 161-166

Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL (2005), Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit, *J Am SocNephrol*, 16, 3046–3052

Parikh CR, Jani A, Melnikov VY et al. (2004), Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis, *Am J Kidney Dis*, 43, 405–414

Parikh CR, Jani A, Mishra J et al. (2006), Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation, *Am J Transplant*, 6, 1639–1645

Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, Dent C, Devarajan P, Edelstein CL (2006), Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery, *Kidney Int*, 70, 199–203

Perco P, Pleban C, Kainz A, Lukas A, Mayer G, Mayer B, Oberbauer R (2006), Protein biomarkers associated with acute renal failure and chronic kidney disease, *Eur J Clin Invest*, 36, 753–763

Pisitkun T, Johnstone R, Knepper MA (2006), Discovery of urinary biomarkers, *Mol Cell Proteomics*, 5, 1760–17

Qasem AA, Farag SE, Hamed E, Emara M, Bihery A, Pasha H (2014), Urinary biomarkers of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis, *ISRN Nephrol.*, 376795

Rosner MH, Okusa MD (2006), Acute kidney injury associated with cardiac surgery, *Clin J Am Soc Nephrol*, 1, 19-32

Rubin JI, Arger PH, Pollack HM, et al (1987), Kidney changes after extracorporeal shock wave lithotripsy: CT evaluation, *Radiology*, 162, 21-24

Sagheb MM, Namazi S, Geramizadeh B, Karimzadeh A, Oghazian MB, Karimzadeh I (2014), Serum cystatin C as a marker of renal function in critically ill patients with normal serum creatinine, *Nephrourol Mon.*, 6(2), e15224

Sasaguri M et al (2000), A case of hyperreninemic hypertension after extracorporeal shock-wave lithotripsy, *Hypertens Res*, 23, 709-712

Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, Li JY, Paragas N, Nicholas T, Devarajan P, Barasch J (2006), Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia, *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 15, 442-449

Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, Li JY, Paragas N, Nicholas T, Devarajan P, Barasch J (2006), Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 15, 442-449

Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J (2007), Dual Action of Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin, *OhioJ Am Soc Nephrol*, 18, 407–413

Sheir KZ, El-Diasty TA, Ismail AM (2005), Evaluation of a synchronus twin-pulse technique for shock wave lithotripsy: the first prospective clinical study, *BJU Int*, 95, 389-93

Sheir KZ, Gad HM (2003), Prospective study of the effects of shock wave lithotripsy on renal function: a role of post-shock wave lithotripsy obstruction, *Urology*, 61, 1102

Sierakowski R, Finlayson B, Landes RR, Finlayson CD, Sierakowski N (1978), The frequency of urolithiasis in hospital discharge diagnoses in the United States, *Invest Urol*, 15, 438-41

Sofras F, Karayiannis A, Kostakopoulos A, Delakas D, Kastriotis J, Dimopoulos C (1988), Methodology, results and C. Results and Complications in 2000ESWL procedures, *Br J Urol*, 61, 52-69

Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC (2003), Time trends in reported prevalence of kidneystones in the United States: 1976-1994, *Kidney Int*, 63, 1817-23

Stamatiou KN, Karanasiou VI, Lacroix RE, Kavouras NG, Papadimitriou VT, Chlopsios C, Lebreun FA, Sofras F (2006), Prevalence of urolithiasis in rural Thebes, Greece, *Rural Remote Health*, 6, 610

Star RA (1998), Treatment of acute renal failure, *Kidney Int*, 54, 1817-1831

Striz I, Krasna E, Honsova E, et al (2005), Interleukin 18 (IL-18) upregulation in acute rejection of kidney allograft, *Immunol Lett*, 99, 30-44

Sumida M, Doi K, Kinoshita O, Kimura M, Ono M, Hamasaki Y, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, Nangaku M, Noiri E (2014), Perioperative Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Measurement in Patients Who Undergo Left Ventricular Assist Device Implantation Surgery, *Circ J*. (on print).

Sung WC, Yu HP, Tsai YF, Chung PC, Lin CC, Lee WC (2014), The ratio of plasma interleukin-18 is a sensitive biomarker for acute kidney injury after liver transplantation, *Transplant Proc.*, 46(3), 816-817

Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, Kaskel FJ, Moore LC, Devarajan P (2003), Differential gene expression following early renal ischemia-reperfusion, *Kidney Int*, 63, 1714-2543

Suzuki M, Wiers KM, Klein-Gitelman MS, Haines KA, Olson J, Onel KB, O'Neil K, Passo KH, Singer NG, Tucker L, Ying J, Devarajan P, Brunner HI (2008), Neutrophil



gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis, *Pediatr Nephrol* 23, 403–412

Tanaka T, Kojima I, Ohse T et al (2005), Cobalt promotes angiogenesis via hypoxia-inducible factor and protects tubulointerstitium in the remnant kidney model, *Lab Invest*, 85, 1292-1307

Thurau K, Boylan JW (1976), Acute renal success, the unexpected logic of oliguria in acute renal failure, *Am J Med*, 61, 308-315

Trachtman H, Christen E, Canaan A et al. (2006), Urinary NGAL in D+HUS: a novel marker of renal injury, *Pediatr Nephrol*, 21, 989–994

Trachtman H, Christen E, Cnaan A, Patrick J, Mai V, Mishra J, Jain A, Bullington N, Devarajan P (2006), Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury, *Pediatr Nephrol*, 21, 989-994

Treiber M, Gorenjak M, Pecovnik Balon B (2014), Serum cystatin-C as a marker of acute kidney injury in the newborn after perinatal hypoxia/asphyxia, *Ther Apher Dial.*, 18(1), 57-67

Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C (2006), An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients, *Crit Care Med*, 34, 1913-1917

Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. (2005), Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study, *JAMA*, 294, 813–818

Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N (2006), Defining acute renal failure: RIFLE and beyond, *Clin J Am Soc Nephrol*, 1, 1314-1319

VandeVoorde RG, Katlman TI, Ma Q, Kelly C, Mishra J, Dent CA, Mistnefes MM, Devarajan P (2006), Serum NGAL and cystatin c as predictive biomarkers for acute kidney injury, *J Am Soc Nephrol*, 17, 404A

Vesey DA, Cheung C, Pat B, Endre Z, Gobe G, Johnson DW (2004), Erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury, *Nephrol Dial Transplant*, 19, 348-355

Villa P, Jimenez M, Soriano M-C et al. (2005), Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients, *Crit Care*, 9, R139–R143

Wagener G, Gubitosa G, Wang S, Borregaard N, Kim M, Lee HT (2008), Increased incidence of acute kidney injury with aprotinin use during cardiac surgery detected with urinary NGAL, *Am J Nephrol*, 28, 576-582

Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, Lee HT (2006), Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery, *Anesthesiology*, 105, 485–491

Wan ZH, Wang JJ, You SL, Liu HL, Zhu B, Zang H, Li C, Chen J, Xin SJ (2013), Cystatin C is a biomarker for predicting acute kidney injury in patients with acute-on-chronic liver failure, *World J Gastroenterol.*, 19(48), 9432-9438

Washburn KK, Zappitelli M, Arikan AA, Loftis L, Yalavarthy R, Parikh CR, Edelstein LC, Goldstein SL (2008), Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children, *USA Nephrol Dial Transplant*, 23, 566–572

Weber C, Moran ME, Braun EJ, Drach GW (1992), Injury of rat renal vessels following extracorporeal shock wave treatment, *J Urol*, 147, 476-481

Wein AKL, Novick A, Partin A (2006), *Urology*, Cambell-Walsh, New York

Westhuyzen J (2006), Cystatin C: A promising marker and predictor of impaired renal function, *Ann. Clin. Lab. Sci*, 36, 387-94

Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Margan TJ (2003), Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit, *Nephrol Dial Transplant*, 18, 543-551

Williams CM et al (1988), Extracorporeal shock-wave lithotripsy: Long term complications, *AJR Am J Roentgenol*, 150, 311-315

Williams CM, Thomas WC (1989), Permanently decreased renal blood flow and hypertension after lithotripsy, *N Engl J Med*, 321, 1269-1270

Willis LR et al (1999), Relationship between kidney size, renal injury and renal impairment induced by shock wave lithotripsy, *J Am Soc Nephrol*, 10, 1753-1762

Wolff JM, Mattelaer P, Boeckmann W, Kraerner U, Jakse G (1997), Evaluation of Possible Tissue Damage in Patients Undergoing Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy Employing C-reactive Protein, *J Urol Nephrol*, 31, 31-34

Wyburn K, Wu H, Chen G, et al (2006), Interleukin-18 affects local cytokine expression but does not impact on the development of kidney allograft rejection, *Am J Transplant*, 6, 2612

Wyburn K, Wu H, Yin J, et al (2005), Macrophage-derived interleukin-18 in experimental renal allograft rejection, *Nephrol Dial Transplant*, 20, 699-713

Xue JL, Daniels F, Star RA et al (2006), Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, *J Am Soc Nephrol*, 17, 1135-1142

Zappitelli M, Washburn K, Arikian AA, Mishra J, Loftis L, Devarajan P, Goldstein SL (2006), Urine NGAL is an early predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill children, *J Am Soc Nephrol*, 17, 404A

Zekey F, Senkul T, Ates F, Soydan H, Yilmaz O, Baykal K (2012), Evaluation of the impact of shock wave lithotripsy on kidneys using a new marker: how do neutrophil gelatinase-associated lipocalin values change after shock wave lithotripsy? *Urology*, 80(2), 267-272

Zerhouni E (2003), The NIH roadmap, *Science*, 302, 63-65

Zhou H, Hewitt SM, Yuen PST, Star RA (2006), Acute kidney injury biomarkers – needs, present status and future promise, *NephSAP*, 5, 63–71

Zhu J, Yin R, Wu H et al. (2006), Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin Chim Acta*, 374, 116–121

Zubowska M, Wyka K, Fendler W, Młynarski W, Zalewska-Szewczyk B (2013), Interleukin 18 as a marker of chronic nephropathy in children after anticancer treatment, *Dis Markers.*, 35(6), 811-818