

# Povezanost metode liječenja opstruktivne uropatije i razine arterijskog tlaka u bolesnika s kamencima gornjeg dijela urotrakta

---

Šitum, Marijan

Doctoral thesis / Disertacija

2007

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:294610>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-07**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Sveučilište u Splitu  
Medicinski fakultet

Marijan Šitum

**POVEZANOST METODE LIJEČENJA  
OPSTRUKTIVNE UROPATIJE I RAZINE  
ARTERIJSKOG TLAKA U BOLESNIKA S  
KAMENCIMA GORNJEG DIJELA  
UROTRAKTA**

Doktorska disertacija

Split, srpanj 2007.

**Ovaj rad ostvaren je na Odjelu za urologiju Kliničke bolnice Split.**

**Mentor rada je Prof.dr.sc. Davor Eterović.**

**Zahvaljujem:**

Profesoru Eteroviću koji me je trajno zadužio brigom, brojnim vrijednim savjetima, neposrednim kontaktima i znanjima iz temelja znanstvenog rada.

Veliki poticaj za rad i suradnju dali su djelatnici Medicinskog fakultete Sveučilišta u Splitu. Posebnu zahvalnost dugujem svojim prijateljima i suradnicima Prof.dr.sc. Željku Dujiću, dr. Jeleni Marušić, dr. Ivani Marinović-Terzić, dr. Vladimiru Ivančevu i dr. Marion Kuzmanić.

Kolegama, liječnicima Odjela za urologiju Kliničke bolnice Split na čelu s dr. Vedranom Cindrom, na njihovom znanju, radu i vremenu koje su posvetili provođenju ovog istraživanja, ali i na temeljima stručnog rada u urologiji.

Veliki poticaj za rad i suradnju dali su djelatnici Odjela za nuklearnu medicinu dipl.ing. Vesela Torlak, dipl.ing. Ljubimka Zekan i dipl.ing. Vesna Čapkun.

Medicinskim sestrama Odjela za urologiju na stručnosti i zalaganju u provođenju ovog istraživanja.

Dipl.ing. Ivanki Pauković Sekulić, dipl.ing. Nadi Bošnjak i dipl.ing. Adi Sapunar djelatnicama Centralnog laboratorija Kliničke bolnice Split na njihovoj pomoći i stručnom učešću u provođenju ovog rada.

Nadasve, bolesnicima uključenim u ovo istraživanje na iskazanom velikom povjerenju.

**Supruzi Kristini i djeci Maji, Josipi, Bartulu, Andriji**

# Kazalo:

<b>1. Uvod</b>	1
1.1. Bubrezi	1
1.2. Mokraćni kamenci	1
1.3. Patogeneza stvaranja mokraćnih kamenaca	2
1.4. Vrste mokraćnih kamenaca	3
1.5. Kategorije bolesnika s mokraćnim kamencima	4
1.6. Simptomi mokraćnih kamenaca	4
1.7. Dijagnostika mokraćnih kamenaca	5
1.8. Terapijske mogućnosti i indikacije za aktivno liječenje kamenaca	5
1.9. Metode uklanjanja kamenaca bubrega	6
1.10. Metode uklanjanja kamenaca uretera	10
1.11. Komplikacije ESWL-a	12
1.12. Rezidualni fragmenti	14
1.13. Opstruktivna uropatija	14
1.14. Opstruktivna uropatija i arterijski tlak	16
1.15. Opstruktivna uropatija i eritropoeza	17
1.16. Rezultati drugih istraživača	18
1.17. Neistraženi aspekti	19
<b>2. Cilj istraživanja</b>	20
2.1. Specifični ciljevi istraživanja	20
<b>3. Hipoteza</b>	21
<b>4. Sadržaj pokusa</b>	22
4.1. Protokol	22
4.2. Mjerila ishoda	22
4.3. Snaga istraživanja	23
4.4. Racionalnost ustroja istraživanja	23
<b>5. Metode istraživanja</b>	24
5.1. Ispitanici	24
5.2. Metode	25
5.2.1. Metode uklanjanja kamenaca	25
5.2.2. Mjerenje arterijskog tlaka i srčane frekvencije	26

5.2.3. Analiza periferne krvi	26
5.2.4. Analiza 24-satne mokraće	27
5.2.5. Određivanje glomerulske filtracije	27
5.2.6. Određivanje volumena plazme	27
5.2.7. Određivanje bubrežnog krvožilnog otpora	27
5.2.8. Druge evaluacije	28
5.3. Dizajn studije za crvenu krvnu sliku (CKS)	28
5.4. Statistički postupci	29
<b>6. Rezultati</b>	<b>30</b>
6.1. Početne karakteristike bolesnika i klinički izlazni parametri	30
6.2. Arterijski tlak	32
6.2.1. Arterijski tlak evaluiran živinom manometrom	32
6.2.2. Arterijski tlak evaluiran oscilometrijskom metodom	35
6.2.3. Arterijski tlak evaluiran aparatom za 24-satno mjerenje (pilot pokus)	35
6.2.4. Bubrežni krvožilni otpor	37
6.2.5. Reninska aktivnost plazme	38
6.2.6. Višefaktorska analiza	38
6.2.7. Linearne korelacije	39
6.2.8. Promjene u podskupini bolesnika s nefrolitijazom i ureterolitijazom	40
6.2.9. Promjene u podskupini bolesnika s rezidualnim kamencem	40
6.3. Parametri crvene krvne slike	42
6.3.1. Početne karakteristike bolesnika	42
6.3.2. Parametri CKS-e nakon liječenja litijaze	43
6.3.3. Višefaktorska analiza	46
6.3.4. Linearne korelacije	46
6.3.5. Promjene u podskupini bolesnika s nefrolitijazom i ureterolitijazom	48
6.3.6. Promjene u podskupini bolesnika s rezidualnim kamencem	48
6.4. Evaluacija ostalih parametara	48
<b>7. Rasprava</b>	<b>50</b>
7.1. Arterijski tlak	50
7.2. Crvena krvna slika	55
7.3. Pilot pokus (24-satno mjerenje arterijskog tlaka)	57
<b>8. Zaključci</b>	<b>58</b>
<b>9. Sažetak</b>	<b>59</b>

<b>10. Summary</b>	61
<b>11. Literatura</b>	63
<b>12. Životopis</b>	72

# 1. UVOD

## 1.1. Bubrezi

Bubreg je parni retroperitonealni organ ovijen vezivnom čahuricom. Oko vezivne čahure je ovojnica masnog tkiva, a iznad nje se nalazi Gerotova ovojnica. Parenhim bubrega je izgrađen od kore i srži, a čine ga nefroni, živci, krvne i limfne žile. Nefron je osnovna funkcionalna jedinica bubrega, a sastoji se od glomerula, proksimalnog kanalića, Henleove petlje, distalnog kanalića i sustava sabirnih cijevi. Bubrežna srž sadrži bubrežne piramide, kojima se baza nalazi se na granici kore i srži, a vrh završava u papili unutar pelvičnog prostora. Mokraća iz pojedinih papila sakuplja se unutar malih vrčeva, te otječe velikim vrčevima u nakapnicu.

Bubrezi imaju važnu ulogu u regulaciji osmotske koncentracije i volumena tjelesnih tekućina, regulaciji elektrolita i acidobazne ravnoteže, izlučivanju metaboličkih proizvoda i stranih tvari iz organizma, te proizvodnji i sekreciji hormona. Također sudjeluju u dugoročnoj regulaciji arterijskog tlaka i stvaranju eritrocita. Dugoročna regulacija arterijskog tlaka prvenstveno se vrši mehanizmima izlučivanja vode i soli (1), dok intersticijske peritubularne stanice luče hormon-eritropoetin, bitan čimbenik stvaranja eritrocita (2).

Bolesti bubrega i arterijska hipertenzija su važni javno-zdravstveni problem, a opstrukcija urotrakta jedna je od najčešćih akutnih komplikacija s kojom se susreće urolog, te je poznavanje patofizioloških zbivanja u tim stanjima od velike važnosti.

## 1.2. Mokraćni kamenci

Mokraćni kamenci su treća najčešća bolest urotrakta iza uroinfekcija i bolesti prostate (3). Bolest stvaranja kamenaca mokraćnih organa čini se da je stara kao i čovječanstvo, jer postoje podaci da su najstariji kamenci nađeni u mokraćnom mjehuru egipatske mumije iz 4800. g.p.n.e. Prvi opis urolitijaze dao je Hipokrat (4), a u prvom stoljeću p.n.e. litotomija se spominje u staroj Indiji (5). Sa socijalno ekonomskim razvojem društva smanjuje se učestalost kamenaca dječje dobi i kamenaca mokraćnog mjehura, a raste učestalost bubrežnih kamenaca u žena i kamenaca kalcijevog oksalata (4). Prevalencija urolitijaze je 2 do 3% i javlja se u 1 od 8 osoba tijekom 70 godina života (4). Incidencija je najviša u dobi između 20.



i 40. godine života u bijelaca, te u planinskim krajevima i područjima s visokim temperaturama okoline (4). Najvišu incidenciju imaju Velika Britanija i zemlje Mediterana, a područja s najnižom incidencijom su Srednje i Južna Amerika, te neka područja Afrike. U pojedinim krajevima Hrvatske prevalencija nefrolitijaze je različita, kreće se od 0.19% u Hrvatskom zagorju do 4.1% u primorskim krajevima (6).

Muškarci obolijevaju 3 puta češće od žena, a razlog ovome je testosteron koji je važan faktor sinteze endogenog oksalata u jetri (4). U razvijenim zemljama 10% muškaraca i 4% žena boluje od mokraćnih kamenaca. Kamenci imaju veliku sklonost recidiviranju i razvoju kroničnog bubrežnog zatajenja. U prvoj godini nakon uklanjanja recidivira 10% kamenaca kalcijevog-oksalata, u 5 godini 35% i 50% u 10 godini (4). Oko 20% bolesnika s recidivnim kamencem urotakta kod kojih je potreban ponovni zahvat zbog infekcije ili recidiva razvije srednje tešku bubrežnu insuficijenciju (7). U SAD-a u periodu od 1989. do 1993. godine, u 2% bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem prethodila je opstruktivna uropatija, a najčešći uzrok opstruktivne uropatije bili su kamenci, posebno u mlađih bolesnika (8). Godišnje se u SAD-a na zbrinjavanju bolesnika od nefrolitijaze troši 1.83 milijarde US\$ (9). Time se ova bolest nameće kao prvorazredni socijalni i ekonomski problem.

### **1.3. Patogeneza stvaranja mokraćnih kamenaca**

Nastanak kamenca je složen proces, a u etiologiji nastanka sudjeluju: organske i funkcionalne promjene u mokraćnom sustavu, prirođene i stečene bolesti metabolizma, prehrambene navike, emocionalni stres i klimatski faktori. Kamenci nastaju uslijed poremećaja fizikalno-kemijske ravnoteže u radu bubrega. Mokraća je u uobičajenim uvjetima prezasićena otopina u kojoj se čestice održavaju otopljene utjecajem zaštitnih koloida i prisutnošću inhibitora kristalizacije. Ukoliko dođe do prezasićenosti mokraće i iscrpljivanja mehanizama koji sprečavaju kristalizaciju (pirofosfat, citrat, uropontin, Tamm-Horsfall protein, nefrokalcin) nastaju pogodni uvjeti za stvaranje kristala, a njihovom agregacijom nastaju kamenci. Jezgru kamenca može činiti i proteinski matriks, na kojega se istalože mokraćne soli. Gotovo svi kamenci sadrže 2-10% organskog matriksa. Da bi se konačno formirao kamenac, mora biti zadržan u kanalnom sustavu bubrega. Mehanizam zadržavanja kristala nije do kraja razjašnjen. Predloženi mehanizmi zadržavanja kamenca su: mehanizam masovne precipitacije kristala unutar kanalnog sustava (najčešće u vršcima bubrežnih papila) i

mehanizam stvaranja kamenaca unutar stanica nefrona i limfatičkih vodova bubrega koji naknadno rupturiraju u kanalni sustav bubrega (3,4).

#### **1.4. Vrste mokraćnih kamenaca**

Kalcijeve soli, mokraćna kiselina, cistin i struvit ( $MgNH_4PO_4$ ) su osnova većine bubrežnih kamenaca na zapadnoj polutki (4). Dvije trećine svih kamenaca urotakta su mješoviti kamenci.

*Kalcijevi kamenci* su najčešći i na njih otpada 80-85% svih kamenaca. Češći su kod muškaraca. Javljaju se u obliku kalcijeva-oksalata i kalcijevog-fosfata. Kalcijev fosfat u bubrežnom kamencu je obično hidroksiapatit. Kalcijeska nefrolitijaza nastaje kod povišene ekskrecije kalcija, mokraćne kiseline i oksalata mokraćom ili zbog smanjene razine citrata u mokraći. Najčešći uzroci nastanka kalcijevih kamenaca su hiperkalcemija koja se javlja u 12% bolesnika i hiperurikozurija koja se javlja u 8% bolesnika (4). U jedne trećine bolesnika ne nađu se metabolički poremećaji (3). Kalcifikacija unutar parenhima bubrega se naziva nefrokalcinoza i najčešće je povezana s renalnom tubularnom acidozom, hiperparatiroidizmom i spužvastim bubregom.

*Struvitni kamenci* su drugi po učestalosti i na njih otpada 10-15% svih kamenaca. Češći su kod žena. Nastaju prilikom bakterijske (*Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp.) razgradnje ureje u lužnatoj mokraći, pa se nazivaju infekcijskim kamencima. Mogu ispuniti čitavi pijeloni i čašice, pa ih nazivamo odljevnim kamencima. Imaju sklonost brzom recidiviranju.

*Uratni kamenci* javljaju se u manje od 5% slučajeva. Kod većine bolesnika nema hiperurikozurije. Često se javljaju u bolesnika s malignim bolestima (4).

*Cistinski kamenci* su vrlo rijetki, podjednako zahvaćaju oba spola, a njihova sklonost nastajanju je nasljedna.

Rijetko se mogu pojaviti: ksantinski, dihidroadeninski, indinavirski (proteazni inhibitori u liječenju AIDS-a), silikatni i triamterenski kamenci.

## **1.5. Kategorije bolesnika s mokraćnim kamencima**

Kako bi se donijela ispravna odluka o metaboličkoj evaluaciji i liječenju bolesnika s urolitijazom, te s obzirom na težinu bolesti i sklonost recidiviranju, bolesnike dijelimo u slijedeće kategorije:

### 1. Ne-kalcijska litijaza:

- Infekcijski kamenci
- Kamenci mokraćne kiseline/uratni
- Cistinski kamenci

### 2. Kalcijska litijaza:

- Bolesnici prvi put s kamencem i bez rezidualnog kamenca
- Bolesnici prvi put s kamencem i s rezidualnim kamencem
- Recidivni kamenci s blagom bolesti i bez rezidualnog kamenca
- Recidivni kamenci s teškom bolešću i s ili bez rezidualnog kamenca ili sa specifičnim rizičnim faktorima

## **1.6. Simptomi mokraćnih kamenaca**

Kamenci se najčešće prezentiraju akutnom bubrežnom kolikom. Kolika nastaje zbog opstrukcije urotrakta koju prati mišićni spazam pelvisa i uretera. Bol se najčešće širi iz kostovertebralnog kuta prema donjem kvadrantu trbuha duž uretera. Ovisno o mjestu opstrukcije bol se širi prema mokraćnom mjehuru, skrotumu i testisima kod muškaraca i u vulvu kod žena. Vjerojatnost da kamenac prođe kroz kanalni sustav i spontano se izmokra ovisi o veličini i obliku kamenca, njegovoj lokalizaciji i pridruženom edemu sluznice. Najčešća mjesta uklještenja kamenca tijekom njegovog prolaska kroz kanalni sustav su: vratovi čašica, pijeloureteralni spoj, na mjestu križanja ilijakalnih krvnih žila i uretera, stražnjem zidu zdjelice gdje ureter prelazi preko krvnih žila zdjelice i širokog ligamenta u žena, te u ureterovezikalnom spoju.

Osim kolike kod kamenaca se može pojaviti hematurija, znakovi infekcije ili tupu bol u slabini.

## 1.7. Dijagnostika mokraćnih kamenaca

Pored anamneze i kliničkog pregleda, koristi se vizualna in vivo dijagnostika, ex vivo morfološke i kemijske analize kamenca, te analize bubrežne funkcije in vivo ili analizom seruma i mokraće. Najčešće metode in vivo dijagnostike koje se kombiniraju prilikom obrade urolitijaze su ultrazvuk (UZV) i intravenska urografija (IVU). Ukoliko dijagnoza nije jasna koristi se kompjuterizirana tomografija (CT), retrogradna i antegradna pijelografija.

U slučajevima kada je IVU kontraindicirana i u dijagnostici uratne litijaze metoda izbora je CT. Intravenska urografija nije indicirana u osoba alergičnih na kontrastno sredstvo, kod vrijednosti kreatinina preko 150  $\mu\text{mol/l}$ , kod bolesnika na terapiji s metforminom i bolesnika s mijelomatozama. U evaluaciji urolitijaze koristimo i radionuklidne pretrage. Radionuklidne pretrage daju važne podatke glede diferencijalne funkcije bubrega, čime se osiguravaju smjernice glede hitnosti i izbora definitivne terapije, npr., da li treba učiniti nefrektomiju.

## 1.8. Terapijske mogućnosti i indikacije za aktivno liječenje kamenaca

Ponekad bubrežni kamenac ostane nedijagnosticiran, jer osoba nikad ne pokaže simptome.

Oko 90% svih kamenaca manjih od 4 mm spontano se izmokri (10). Spontano se izmokri 40-50% kamenaca veličine od 4 do 5 mm, a samo 5% kamenaca većih od 6 mm (10). Iz proksimalnog dijela uretera spontano se izmokri 25% svih kamenaca, iz srednjeg dijela 45%, a iz distalnog oko 70% (4).

Općenito, liječenje kamenca urotrakta ovisi o: mjestu i kretanju kamenca, veličini opstrukcije, funkciji bubrega, pridruženoj infekciji, te o eventualnim rizicima zahvata i anestezije. U suštini postoje tri načina uklanjanja kamenaca iz urotrakta:

1. vađenje (ekstrakcija, ekscizija, litotomija),
2. mrvljenje (litotripsija),
3. otapanje (litoliza).

Osnovni problem kod liječenja kamenca jest, kako ukloniti kamenac uz što manje oštećenje funkcionalnog tkiva, odnosno kako ukloniti kamenac i uspostaviti što normalniju funkciju urotrakta. Sve metode kojima se danas služimo u liječenju urolitijaze imaju određene

indikacije s obzirom na smještaj kamenca, njegovu veličinu i karakteristike kanalnog sustava, te ih ne treba sagledavati kao konkurentne metode, a u tom svijetlu treba ih gledati i kroz ovu problematiku.

Asimptomatski kamenci veći od 7 mm vrlo brzo nakon otkrivanja izazivaju kliničke probleme, pa je njihovo uklanjanje indicirano (11-12). No, bez obzira na veličinu kamenca, slijedeća stanja također zahtijevaju aktivno liječenje:

- uporna bubrežna kolika,
- opstrukcija koju prati infekcija,
- povećani rizik razvoja pionefrosa ili urosepse,
- opstrukcija solitarnog bubrega i
- bilateralna opstrukcija (10).

## **1.9. Metode uklanjanja kamenaca bubrega**

Prema preporukama Europskog urološkog društva (EUD) metoda izbora u liječenju bubrežnih kamenaca veličine do 2 cm je izvantjelesna litotripsija udarnim valovima (ESWL), a za kamence veće od 2 cm perkutana litotripsija (PNL), odnosno otvorena kirurška operacija posebno kod odljevne litijaze (10).

*OTVORENE OPERACIJE:* U prošlosti kamenci su se uklanjali isključivo otvorenim kirurškim operacijama. No, u posljednjih 15 do 20 godina jako su se smanjile indikacije i broj otvorenih kirurških postupaka. Danas se otvorenim kirurškim metodama liječi oko 5% svih bolesnika (13). Indikacije za otvoreni kirurški postupak prema preporukama EUD-a su:

- veliki kamenci,
- neuspjelo uklanjanje kamenca ESWL-om, perkutanom litotripsijom (PNL) ili ureterorenoskopijom (URS),
- intrarenalne anatomske abnormalnosti (infudibularne stenoze ili kalicealni divertikuli),
- izrazito pretile osobe,
- skeletne deformacije i kontrakture,
- konkomitantna otvorena kirurgija,
- nefunkcionalni donji pol bubrega (parcijalna nefrektomija) ili nefunkcionalni bubrega (nefrektomija) i

- transplantirani ili ektopični bubreg.

Otvorene operacije bubrežnog kamenca dijele se na transparenhimne, ekstraparenhimne i kombinirane metode.

*Transparenhimnim* metodama pristupa se na kamenac kroz bubrežni parenhim bilo longitudinalnom, radijalnom ili nefrotomijom u obliku slova "V", te parcijalnom resekcijom bubrega. Dakle, transparenhimne kirurške metode uključuju pijelonefrolitotomije, antrofičke nefrolitotomije, radijalne nefrolitotomije i parcijalnu nefrektomiju (10). Kod svih transparenhimnih zahvata nastaje trajno, ireverzibilno oštećenje funkcionalnog bubrežnog tkiva i krvnih žila. Da bi smanjili i ograničili oštećenja bubrega tijekom transparenhimnih postupaka koristimo različite postupke pothlađivanja bubrežnog parenhima (led, intrarenalno infundirane otopine kroz bubrežnu arteriju ili venu).

*Ekstarparenhimni* pristupi koriste prednju ili stražnju inciziju pijelona, te rubnu inciziju pijelona s mobilizacijom bubrega ili bez nje. Od ekstraparenhimnih metoda danas se najviše koristi intrasinusna pijelolitotomija po Gil-Vernetu. Kod ove metode ispreparira se pijelon duboko u sinus bubrega, a rez pijelona može se proširiti i na vratove čašica, a da se pri tome ne ošteti bubrežni parenhim i krvne žile. Mnogostrukoj multilokularnoj litijazi pristupa se i koagulopijelolitotomijom.

Postotak rezidualnih kamenaca nakon otvorenih kirurških zahvata ovisi o veličini i smještaju kamenaca. Kod odljevne litijaze postotak rezidualnih kamenaca je od 0 do 24% (14-16).

*PERKUTANA LITOTRIPSIJA (PNL)* je metoda razvijena tek posljednjih godina, a danas je postala metoda izbora u liječenju bubrežnih kamenaca većih od 2 cm (10). Pod kontrolom ultrazvuka ili rendgena punktira se pijelon kroz bubrežni parenhim. Najčešće mjesto punkcije bubrega je stražnja čašica donjeg pola bubrega. Punkcijski se kanal zatim Amplatz sistemom, balon ili metalnim dilatatorima dilatira i uvodi nefroskop. Pod vizualnom kontrolom kamenac se ukloni u cijelosti ili se dezintegrira mehanički, ultrazvučno ili elektrohidraulični, a zatim se aspirira. Nakon PNL-e odljevne litijaze u 10-30% slučajeva nađu se rezidualni kamenci (17-19). Kao i kod otvorenih transparenhimnih metoda i kod ove metode dolazi do trajnog oštećenja bubrežnog tkiva i krvnih žila.

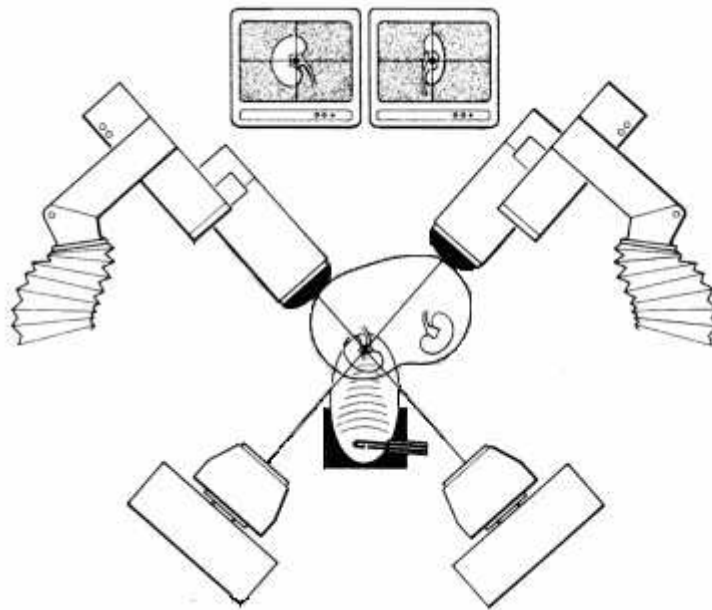
*LAPAROSKOPSKA KIRURGIJA* je također indicirana kod kamenca bubrega posebno kod kamenaca smještenih u ventralnim kalicealnim divertikulima (10).

Komplikacije otvorenih kirurških zahvata, laparoskopske kirurgije i perkutane litotripsije su: krvarenja, infekcije, ozljede okolnih organa, urinarna fistula, ožiljne opstrukcije kanalnog sustava te trajne i nepovratne ozljede bubrežnog parenhima i krvnih žila kod PNL i transparenhimnih pristupa.

*ESWL* je danas najčešća i vrlo učinkovita metoda liječenja kamenaca gornjeg dijela urotakta. *ESWL* uređaji stvaraju udarne (šok) valove koji se fokusiraju na kamenac i izazivaju njegovo mrvljenje (Slika 1). Kratki impuls visokog tlaka generira se u vodi, raznim načinima, kojima je zajedničko oslobađanje energije u malom prostoru. Taj val se širi kroz vodu i meka tkiva bez značajne refleksije, jer voda i meka tkiva imaju slične zvučne impedancije. U litotriptorima prve generacije izvor je točkast (Dornier HM3), pa se može postaviti u fokus elipsoida. Time se nakon refleksije parcijalnih valova na unutarnjoj površini elipsoida, početna energija ponovo koncentrira u drugom fokusu elipsoida. Litotriptori 2. i 3. generacije nemaju točkasti izvor valova, pa im je fokusiranje drugačije. Destrukcija udarnim valovima je selektivna zbog fokusiranja valova i što postavljanjem kamenaca u drugi fokus uređaja dolazi do refleksije vala na granici sredstava različite impedancije (tkivo-kamenac). Naime, zbog prolaza i odbijanja udarnih valova na prednjoj i stražnjoj stijenci kamenca nastaju sile različitog smjera koje nadvladaju kompresivnu izdržljivost kamenca. Posljedično dolazi do fragmentacije i erozije prednje površine kamenca. Dio vala koji je transmitiran u kamenac reflektira se na njegovu stražnju površinu. Ta refleksija se događa uz promjenu faze, tako da nastaje razvlačni val. Nadvladavanjem razvlačne izdržljivosti kamenca nastaje odlamanje njegove stražnje površine u obliku sferične kape. Do interferencije emitiranog i reflektiranog vala ne dolazi zato jer je trajanje pulsa kraće od vremena kroz koje val putuje kroz kamenac. Nakon mrvljenja prednje i stražnje površine, srednji dio kamenca ostaje cjelovit. Ovaj rezidualni kamenac se potom izlaže novim udarnim valovima. Gore opisani kompresivno-razvlačni utjecaj izaziva imploziju, a ne eksploziju kamenca. Primjena većeg broja valova manje energije smanjuje oštećenje okolnog tkiva i osigurava nastajanje manjih rezidualnih kamenaca (20). Puls velike energije razmrvi debele slojeve prednje i stražnje površine kamenca, te ostaju veliki rezidui. Najbolji je intenzitet udarnih valova koji je tek malo veći od minimalnog za nadvladavanje kompresivnih i razvlačnih sila kamenca. Brzina stvaranja valova također ne smije biti velika. Povećavanjem frekvencije stvaranja valova povećava se učinkovitost pretvorbe električne energije u mehaničku energiju u izvoru valova (20). Time se povećava intenzitet valova, što je nepoželjno. Za danu učestalost okidanja impulsa ukupno predana energija kamencu (i tkivu unutar fokusa) proporcionalna je ukupnom broju udarnih valova, dok je proporcionalnost s naponom izvora približna (20, 21). Mrvljenje kamenca nastaje i zbog mehanizma kavitacije. Naime, u tekućem mediju kanalnog sustava bubrega šok valovi stvaraju nestabilne plinovite mjehuriće, koji se sudaraju s kamencem, te izazivaju mikroskopske erozije njegove površine koje na koncu izazovu njegovu destruktiju (4). U kliničkoj praksi učestalost nastajanja šok valova jednaka je srčanoj frekvenciji. Kako bi

se smanjila mogućnost indukcije aritmije, obično se okidanje udarnih vala sinkronizira s repolarizacijskom fazom srčanog ciklusa.

Svi litotriptori se sastoje od: izvora energije, fokusera, transmisijskog medija i uređaja za pozicioniranje. S obzirom na načine stvaranja udarnih valova aparati se dijele na: elektrohidraulične (Dornier HM3), piezoelektrične (Wolf) i elektromagnetske (Siemens).



**Slika 1.** Shematski prikaz izvantjelesne litotripsije

Prema preporukama EUD-a za kamence bubrega do 2 cm i kamence proksimalnog uretera do 1 cm metoda izbora je ESWL (10). Učinak ove metode u uklanjanju kamenaca ovisi o mjestu, sastavu i veličini kamenca, te o morfologiji urotakta i pridruženoj hidronefrozi. Najbolji rezultati postižu se kod kamenaca veličine do 2 cm, smještenih u pijelonu. Uspješnost uklanjanja kamenaca ovisi o generaciji litotriptora. Najučinkovitiji su aparati prve generacije (Dornier HM<sub>3</sub>) koji imaju veliki fokalni volumen. Broj ESWL zahvata ne bi trebao biti veći od 3 do 5, a oko broja udarnih valova i vršnog napona tijekom jednog zahvata još nije postignut konsenzus. Ovisno o vrsti aparata, razmak između dva ESWL zahvata kreće se od 3 do 7 dana (najkraći je kod piezoelektričnih litotriptora). U



slučaju infekcijskih kamenaca ili bakteriurije potrebna je antibiotska terapija koju treba započeti dan prije ESWL zahvata, te je nastaviti još 4 dana nakon zahvata. Nakon jednog ESWL zahvata postotak bolesnika bez ostatnog kamenca kreće se od 31-90% (10, 22). Rezultati su lošiji kod ureteralnih, cistinskih i fosfatnih kamenaca, te kod kamenaca u donjoj skupini čašica bubrega i hidronefrotski izmijenjenog kanalnog sustava. Kod kamenaca smještenih u donjoj skupini čašica uspjeh ESWL-a je oko 35%, te se smatra da je oštri kut infudibulopelvičnog spoja razlog ovog slabog učinka (10, 23). ESWL je indiciran i kod kamenaca većih od 2 cm uz prethodno postavljanje «JJ» stenta. Uspješnost uklanjanja kamenaca većih od 2 cm je 43% (10). Ova metoda se kombinira i s drugima metoda u liječenju odljevne litijaze, a posebno s PNL (10). Ukoliko se ove dvije metode kombiniraju kod odljevne litijaze postotak rezidualnih kamenca se kreće od 8 do 40% (19, 24, 25). ESWL je kontraindiciran kod nekontrolirane arterijske hipertenzije i koagulopatije, u trudnoći, kod prisutne opstrukcije smještene distalno od kamenca, u anuriji, te kod izraženih skeletnih malformacija (4, 10). Kako bi se smanjila oštećenja izazvana šok valovima na okolna tkiva obično se okidanje valova sinkronizira s fazom respiracijskog ciklusa. Da bi se izbjegle lezije plućnog parenhima kod djece je potrebna zaštita prsišta sa stiroporom (4).

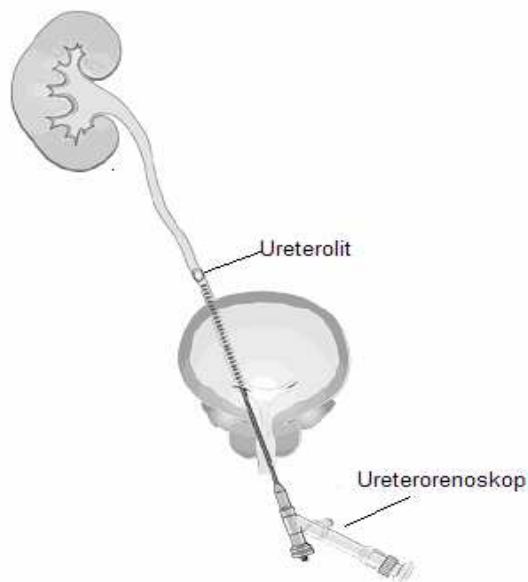
U liječenju bubrežne litijaze također se koriste *peroralna kemoliza i direktna kemoliza kroz nefrostomu*. Kod ovih metoda vrši se otapanje kamenca posebnim otopinama ovisno o njegovoj vrsti. Najbolji rezultati se postižu kod kamenaca mokraćne kiseline.

## **1.10. Metode uklanjanja kamenaca uretera**

Ureteralni kamenci se s obzirom na veličinu, smještaj unutar uretera, pridruženu hidronefrozu ili infekciju liječe ESWL-om, ureterorenoskopijom te otvorenom i laparoskopskom ureterolitotomijom.

*URETERORENOSKOPIJA* je metoda izbora liječenja ureteralnih kamenaca, a posebno kamenca većih od 1 cm smještenih u distalnom i srednjem dijelu uretera. Uz pomoć rigidnog ili fleksibilnog instrumenta retrogradnim putem kroz mokraćni mjehur ulazi se u ureter (Slika 2). Pod općom ili spinalnom anestezijom bolesnici se namještaju u litotomijski položaj. Nakon uvođenja cistoskopa u ureteralno ušće se postavi žica vodilica preko koje se uvodi ureterorenoskop s ili bez prethodne dilatacije intramuralnog dijela uretera. Žicom vodilicom preveniramo krivu pasaže instrumenta i moguću ozljedu uretera. Nakon što se

uspostavi vizualni kontakt s kamencem vrši se njegova ekstrakcija uz prethodnu litotripsiju ili bez nje. Kamenci se fragmentiraju mehanički, ultrazvučnim, elektrohidrauličnim, pneumatskim ili laserskim litotriptorima u prašinu ili u sitne rezidue manje od 2 mm. Ovom metodom se ukloni 90-100% kamenaca smještenih u distalnom ureteru i 74% kamenaca proksimalnog uretera (10). Značajne komplikacije su prisutne u manje od 1% bolesnika (26). Najznačajnija akutna komplikacija je avulzija uretera. Češće su ureteralne perforacije koje se zbrinjavaju ureteralnim stentovima kroz 2 tjedna. Najčešća kronična komplikacija je striktura uretera.



**Slika 2.** Shematski prikaz ureterorenoskopskog uklanjanja kamenca

*OTVORENA URETEROLITOTOMIJA* je metoda koju koristimo nakon neuspjele ureterorenoskopije, velikih kamenaca uretera, suženja uretera distalno od kamenca ili u sklopu konkomitantne kirurgije. Zahvat se najčešće vrši ekstraperitonealnim pristupom uz poprečnu inciziju uretera. Komplikacije ove metode su: suženja uretera, ozljede okolnih organa, krvarenje, infekcije i urinarna fistula.

*LAPAROSKOPSKA URETEROLITOTOMIJA* po naputcima EUD-a ostaje alternativna metoda liječenja ureteralnih kamenaca (10). Zahvat se vrši transperitonealnim ili

retroperitonealnim pristupom ovisno o sklonostima operatera. Komplikacije potonje metode su: suženja uretera, ozljede okolnih organa, krvarenja, infekcije i urinarna fistula.

*ESWL* je indiciran i kod ureteralnih kamenca, a najbolji rezultati postižu se kod kamenaca veličine do 1 cm. Ureteralni kamenci izlažu se većoj snazi i broju udarnih valova nego kamenci bubrega. U 12% slučajeva nakon prvog zahvata potreban je ponovni *ESWL* zahvat (10). U SAD na 18.825 bolesnika uspješnost ove metode bila je 84% (27). Ureteralni kamenci mogu se tretirati *in situ* s ili bez ureteralnog katetera ili guranjem kamenca u bubreg, te naknadnim tretiranjem gurnutog kamenca u bubregu. Destrukcija ureteralnog kamenca je uspješnija ako se prije zahvata ureter intubira s ureteralnim kateterom neposredno do ispod kamenca, te se tijekom zahvata kamenac oplakuje sterilnom vodom (10). Ovim se poboljšava kontakt između udarnih valova i kamenca.

### **1.11. Komplikacije ESWL-a**

S obzirom da radni fokus litotriptora nije točka, već područje do prostorna 2 cm, izlaganje okolnog bubrežnog tkiva udarnim valovima nije moguće izbjeći. Osim toga, prostor oko kamenca izložen je i reflektiranim valovima.

Kad je ova metoda uvedena u kliničku praksu vjerovalo se da uzrokuje minimalne ozljede bubrežnog tkiva (29,30). No, daljnjim istraživanjem u životinja i ljudi, uočeno je da kliničke doze udarnih valova izazivaju značajna strukturalna i funkcionalna oštećenja bubrežnog tkiva, akutnu tubularnu nekrozu, pad renalnog protoka plazme i glomerulske filtracije (31-44). Najosjetljiviji na udarne valove su dječji bubrezi i bubrezi reducirane mase (45, 46). Također je uočeno da «brza» litotripsija izaziva značajno više takvih oštećenja nego «spora» litotripsija (31). Drži se da je kavitacija vjerojatniji mehanizam tih oštećenja nego termalni ili neposredni (mehanički) učinak udarnih valova.

Najčešće akutna evaluirana promjena nakon *ESWL*-a je bubrežno krvarenje (perinefritički, subkapsularni ili intraparenhimni hematomi). Posebno su osjetljive tanke stijenke vena, a intenzitet krvarenja izravno je povezan s danim brojem udaraca i vršnim naponom (31, 35).

Najozbiljnija kronična komplikacija *ESWL*-a je indukcija arterijske hipertenzije (22, 43, 44, 47-51). Mnoge (22, 43, 44, 47-51), ali ne i sve kliničke studije (52-54) našle su povezanost između *ESWL*-a i indukcije arterijske hipertenzije. Na životinjskom modelu 3

mjeseca nakon ESWL uočena je kronična bubrežna fibroza na mjestima gdje su akutno nađeni hemoragijski fokusi (20, 43, 44). Smatra se da su ove potonje promjene povezane s razvojem arterijske hipertenzije.

Peterson i Finlayson su prvi posumnjali u povezanost ESWL-a i promjena arterijskog tlaka, te su predložili model bubrežne ishemije (55). Drugi su pak autori predložili model tupe ozljede bubrežnog parenhima (56). Potonji svoju teoriju zasnivaju na dvije spoznaje: prvo da ESWL uzrokuje tupu ozljedu bubrežnog parenhima (56) i drugo da tupa ozljeda bubrega može dovesti do arterijske hipertenzije (57, 58).

U prvim studijama prosječno 1.5 godina nakon ESWL-a u oko 8% bolesnika razvila se arterijska hipertenzija (47, 59-60). Ove rane studije nisu imale kontrolnu skupinu, već autori učestalost procjenjuju iz literature. Novija istraživanja su našla manju incidenciju arterijske hipertenzije u bolesnika nakon ESWL-a (53, 54). Smatra se da su različite generacije aparata koje su korištene u terapiji litijaze glavni razlog ovih različitih incidencija. Bolesnici su u prvim istraživanjima liječeni Dornier HM-3 aparatima, koji imaju najveću fokalnu zonu i ujedno su najučinkovitiji od svih aparata. Novija istraživanja su provedena na aparatima 2. i 3. generacije koji imaju manju zonu fokusa, a prema tome, vjerojatno induciraju manju ozljedu tkiva (61). Janetschek i sur. su ultrazvučnim Doppler mjerenjima u osoba iznad 60 godina starosti našli povećani indeks otpora u bubregu izloženom udarnim valovima. Također su pokazali snažnu pozitivnu korelaciju ( $R=0.90$ ) između arterijskog tlaka i indeksa otpora, te su zaključili da ovi bolesnici imaju poremećenu bubrežnu perfuziju, a 45% bolesnika unutar 26 mjeseci od ESWL-a razvilo je arterijsku hipertenziju (62).

Nakon ESWL-a u ljudi i životinja nađen je pad protoka krvi i glomerulske filtracije liječenog, ali i neliječenog bubrega (32, 33, 59). Smatra se da ovaj pad glomerulske filtracije i protoka krvi neliječenog bubrega nastaje zbog aktivacije renalnog simpatičkog živca (renorenalni refleks) ili zbog učinka cirkulirajućih vazokonstriktornih čimbenika oslobođenih iz liječenog bubrega tijekom ESWL-a (37).

Nadalje, nakon ESWL-a zabilježene su promjene u mokraći liječenih životinja i ljudi. Opisana je hematurija, albuminurija (zbog povećane propusnosti glomerula),  $\beta$ 2-mikroglobulinurija (poremećena proksimalna tubularna resorpcija) i značajno povišena razina tubularnih enzima (N-acetilglukozaminidaze,  $\beta$ -galaktozidaze, kreatin fosfokinaze, laktat dehidrogenaze i  $\alpha$ 2-makroglobulina) (22, 63-65). In vitro je opisana značajna hemoliza krvi nakon izlaganja eritrocita šok valovima (4).

Opisane su i neželjene posljedice ESWL-a na drugim sustavima i tkivima. Uočene su: plućne hemoragije i kontuzije, submukozni hematomi crijeva, jetrene petehije, rupture jetre i slezene, pankreatitisi, itd. (4, 22).

### **1.12. Rezidualni fragmenti**

Rezidualni fragmenti su najčešće prisutni nakon liječenja bubrežnih kamenaca ESWL-om, ali mogu biti prisutni nakon bilo kojeg zahvata na kamencima urotakta. Obično su smješteni u donjoj skupini čašica bubrega, nakon dezintegracije velikog kamena. Rezidua najvećeg promjera do 4 mm definira se kao rezidualni fragment, a promjera 5 i više mm kao rezidualni kamenac. Udio rezidualnih fragmenata nakon različitih procedura razlikuje se između različitih institucija, a to prije svega ovisi o radiološkoj metodi kojom se verificiraju (28). Danas preporučena metoda dijagnostike rezidua je nativna snimka urotakta. Asimptomatski rezidui imaju veliku kliničku važnost, jer oko postojećih nidusa mogu nastati novi kamenci. Beck i sur. su nakon praćenja od 2.2 godine našli u 78% bolesnika s rezidualnim fragmentom 3 mjeseca nakon zahvata značajni porast veličine rezidua (28).

### **1.13. Opstruktivna uropatija**

Kamenci su najčešći uzročnici bubrežne opstrukcije. Opstrukcija može biti potpuna ili djelomična, a s obzirom na lateralizaciju jednostrana ili obostrana. Tijekom potpune ili djelomične jednostrane opstrukcije dolazi do pada protoka krvi kroz arteriju opstruiranog bubrega, preraspodjele krvi od medularnih prema kortikalnim nefronima, smanjenja glomerulske i tubularne funkcije (3-4, 66-69). Hemodinamske promjene kod potpune jednostrane opstrukcije nastaju unutar nekoliko sati, a kod djelomične kroz nekoliko dana (4). Promjene bubrežnog protoka krvi i intrapelvičnog tlaka odvijaju se kroz tri faze. Neposredno nakon potpune jednostrane opstrukcije, protok krvi opstruiranog bubrega poraste zbog vazodilatacije aferentne arteriole. U ovoj prvoj fazi raste intrapelvični tlak. U drugoj fazi slijedi pad bubrežnog protoka krvi zbog vazokonstrukcije eferentne arteriole, a intrapelvični tlak i dalje raste. Zbog kronične vazokonstrukcije aferentne i eferentne arteriole u trećoj fazi dolazi do progresivnog pada bubrežnog protoka i intrapelvičnog tlaka.

Nakon prvog dana potpune opstrukcije bubrežni protok manji je za 30-60%, a glomerulska filtracija za 75% (4, 70). Smatra se da su autoregulatorni fenomen (tubuloglomerulska povratna sprega) i različiti vazokonstriktorni i vazodilatorni čimbenici (endotelin, angiotenzin II, tromboksan A<sub>2</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub>, prostaciklin, NO, atrijski natriuretski peptid, faktor aktivacije trombocita) pokretači ovih promjena (4,69). Unutar opstruiranog bubrega uočena je preraspodjela krvotoka od medularnih prema kortikalnim nefronima, a posebno prema jukstamedularnim (4). Ova redistribucija dovodi do daljnjeg pada glomerulske filtracije i smanjenja tubularne funkcije (smanjuje se ekskrecije vode, elektrolita i kiselina), a u mokraći hidronefrotskog bubrega pada urea-kreatininski omjer (3,4).

Za razliku od drugih organa s ekskretornom funkcijom koji prestaju s radom u trenutku opstrukcije, bubreg usprkos opstrukcije i dalje nastavlja s lučenjem mokraće. Ovo daljnje stvaranje mokraće povisuje intrapelvični tlak. Kada se potonji približi tlaku glomerulske filtracije prestaje lučenje mokraće. Povećani intrapelvični tlak uzrokuje pomak mokraće iz pijelona u bubrežni intersticij i tubule (pijelointersticijski i pijelotubularni refluks) što povećava volumen intersticijskog prostora. Ovaj pomak izazove pad intrapelvičnog tlaka ispod tlaka glomerulske filtracije što ponovno pokrene glomerulsku filtraciju (3). Voda i otopljene tvari se iz intersticija i tubula putem tubularne resorpcije i limfom ponovo vraćaju u krv (3).

U normalnim uvjetima mala količina makrofaga je prisutna u korteksu bubrega i to uglavnom u glomerulima, dok je medula u potpunosti bez leukocita. Tijekom opstrukcije bubrežna medula i korteks su preplavljeni makrofazima i T-citotoksičnim limfocitima, a u intersticiju se odlažu kolagena vlakna tipa I, III i IV (4, 69). Aktiviraju se mehanizmi apoptoze i nekroze (4, 69). Ukoliko se opstrukcija ne ukloni na vrijeme, sve te promjene u konačnici izazovu bubrežno oštećenje i afunkciju. Makrofazi nakon uklanjanja opstrukcije polagano iščezavaju iz medule, a da bi se vratili na predopstrukcijsku razinu potrebno im je nekoliko dana.

Bubrežno oštećenje mogu izazvati: TGF-β1, TNF, VCAM-1, NF-κB i osteopontin (71-73). Pojačana ekspresija potonjih čimbenika uočena je nakon aktivacije sustava renin-angiotenzin (71-73).

Također je uočeno da bubrežno oštećenje može nastati neposredno nakon uklanjanja opstrukcije, tijekom reperfuzijske hiperemije kada dolazi do stvaranja i oslobađanja slobodnih radikala (74).

Osim gore navedenih posrednih učinaka kamenaca, važan je i njihov izravni učinak na sluznici. Naime, u izravnom dodiru sa sluznicom kanalnog sustava bubrega kamenci izazivaju

edem i upalnu reakciju. Potonje promjene uzrokuju deskvamaciju stanica epitela i ulceracije, koje zacijele fibroznim tkivom (4).

## **1.14. Opstruktivna uropatija i arterijski tlak**

Arterijska hipertenzija i nefrolitijaza su visoko prevalentna stanja modernog življenja (75). Već 1761. godine Giovan Battista Morgagni je opisao u bolesnika s kamencem bubrega prisutnost kronične arterijske hipertenzije (76). Poznato je da neke bolesti bubrega, uključujući i kamence, mogu uzrokovati arterijsku hipertenziju (76-85). Ova dva stanja zajedno se pojavljuju mnogo češće, nego što se može predvidjeti njihovo slučajno pojavljivanje (78-80).

Nekoliko studija nakon praćenja od 5 i 8 godina, pokazuju veću incidenciju arterijske hipertenzije u osoba s kamencima nego u osoba bez kamenaca (80-82). Madore i sur. su istraživali rizik razvoja arterijske hipertenzije u normotenzivnih muškaraca s i bez mokraćnih kamenaca na početku studije (81). Nakon praćenja našli su veći rizik razvoja arterijske hipertenzije u muškaraca s urolitijazom nego u muškaraca bez urolitijaze (OR=1.29), te su postavili hipotezu da je povećani rizik pojave arterijske hipertenzije povezan sa sekundarnom bubrežnom disfunkcijom nakon stvaranja kamenaca (81). Kao mogući faktor razvoja oba stanja najčešća se navodi hiperkalciurija (82-84). Drugi su autori pak uočili veću incidenciju arterijske hipertenzije kod struvitne i urične litijaze (85).

Nekoliko radova opisuje povezanost arterijske hipertenzije i hidronefroze (86-90). Josephson i sur. su našli kronični porast arterijskog tlaka nakon djelomične opstrukcije uretera kod štakora (86). Opisuju smanjenu ekskreciju mokraće, natrija i kalija iz hidronefrotskog bubrega i nedostatnu kompenzaciju od strane zdravog bubrega, te postavljaju hipotezu da arterijska hipertenzija nastaje zbog zadržavanja vode i natrija od strane hidronefrotskog bubrega i nedostatne kompenzacije od strane zdravog bubrega (24).

Nadalje, nađena je nekontrolirana arterijska hipertenzija i u bolesnika s obostranom hidronefrozom koja je uzrokovana retencijom mokraće (89, 90). U ovih bolesnika arterijski tlak se je normalizirao nakon što je uklonjena hidronefroza i retencija mokraće.

Arterijska hipertenzija opisana je i u bolesnika s jednostranom hidronefrozom izazvane stenozom pijeloureteralnog spoja (87-88). U ovih bolesnika nakon kirurške korekcije stenoze

pijeloureteralnog spoja i uklanjanja opstrukcije nađen je pad arterijskog tlaka i njegovo normaliziranje (87).

Istraživanja učinaka opstrukcije urotrakta izazvane kamencem na dugotrajnu regulaciju arterijskog tlaka su rijetka, nepotpuna, nedovoljno kontrolirana, te nisu uočila mogućnost popravljivanja iste nakon uklanjanja kamenaca parenhim poštednim metodama (60-62, 78-85, 91-93).

## **1.15. Opstruktivna uropatija i eritropoeza**

Glede mogućih učinaka urinarne opstrukcije na crvenu krvnu sliku kod ljudi, od prije je uočena samo povezanost kroničnog zatajenja bubrega i anemije (2, 94-99). Kod bolesnika s različitim stupnjem kroničnog bubrežnog zatajenja, anemija je izraženija što su vrijednosti parametara bubrežne funkcije lošiji (kreatinin, klirens kreatinina, glomerulska filtracija) (97-99). Smatra se da je relativni manjak eritropoetina ključni faktor anemije u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem (2, 94, 97-100). Ovaj relativni manjak u stvaranju eritropoetina posebno je izražen kod bolesnika izloženih hipoksiji (97, 101).

S obzirom na veliku učestalost nefrolitijaze, čak i njene male posljedice na crvenu krvnu sliku su važne, te ih ne valja gledati isključivo u kontekstu nastanka anemije.

Na životinjskim modelima uočena je smanjena sinteza eritropoetina i anemija nakon podvezivanja uretera, bubrežne arterije ili nakon izravne mehaničke ozljede bubrežnog parenhima (102-109). Maxwell i sur. su nakon bubrežne opstrukcije zabilježili smanjenu razinu eritropoetina u plazmi, smanjen broj stanica koje stvaraju eritropoetin i normalnu sintezu eritropoetina nakon jake stimulacije hipoksijom (103). Necas i sur. su nakon podvezivanja uretera našli privremenu smanjenu ekspresiju eritropoetinske-mRNA opstruiranog bubrega, te gubitak ekspresije eritropoetinske m-RNA nakon 60 dana (109).

U literaturi je objavljeno samo jedno pismo uredniku o učinku akutne hidronefroze na crvenu krvnu sliku i eritropoetin u ljudi (110). U njemu autori izvještavaju o teškoj anemiji i smanjenoj perifernoj koncentraciji eritropoetina u pacijentice s obostranom hidronefrozom. Uklanjanjem hidronefroze nalaze oporavka anemije i koncentracije eritropoetina periferne krvi, što autori navode kao prvi takav slučaj zabilježen u literaturi (110). Također postoji još jedan prikaz slučaja o eritrocitozi nakon uklanjanja hidronefroze (111).



## 1.16. Rezultati drugih istraživača

Mnogi autori su pokazali da izvantjelesna litotripsija, pored uklanjanja kamenca, može uzrokovati kronična oštećenja bubrega, a možda i oštećenja drugih organa, posebno u slučaju pretilih bolesnika, kada je fokusiranje udarnih valova otežano zbog različitih akustičnih svojstava masnog i ostalih mekih tkiva (4, 22, 31-51). Vjerovalo se da se usputne ozljede paralitijatičnog tkiva uslijed udarnih valova kronično povlače. Taj je stav bio utemeljen na činjenici da se nakon ESWL-a funkcija litijačnog bubrega, koja je na početku bila snižena, akutno pogoršava te se kronično vraća na početne vrijednosti. Kasnije je pokazana neutemeljenost tog stava, pokazujući da se funkcija opstruiranog bubrega kronično poboljšava nakon pijelolitotomije, operacije koja štedi bubrežni parenhim, ali ne i nakon ESWL-a, pored toga što su operirani bolesnici u početku bili više opstruirani i imali lošiju bubrežnu funkciju (112). Važnost ovog rada je ta, što je pokazano da se ESWL-om bubrežna funkcija ne može popraviti, a što je moguće drugim metodama. Ovaj rad jasno pokazuje da su opstrukcijom uvjetovane bubrežne lezije reverzibilne, a kronično vraćanje parametara bubrežne funkcije na vrijednosti prije ESWL zahvata može značiti samo balansiranje pozitivnih učinaka prestanka opstrukcije i negativnih učinaka kolateralnih lezija metode. Nadalje, dobro je dokumentirana povezanost ESWL-a s razvojem sporadične arterijske hipertenzije, kao i povezanost nefrolitijaze i razvoja arterijske hipertenzije.

Izuzimajući naš nedavni rad (koji je dio ovog doktorata), ostala eksperimentalna istraživanja postopstruktivnih promjena arterijskog tlaka nisu uočila i uvažila mogućnost da metoda uklanjanja opstrukcije može utjecati na promatrane ishode (113). U ovom radu je pokazan pad arterijskog tlaka 3 mjeseca nakon pijelolitotomije, ali ne i nakon ESWL-a. Osim ovog rada u dostupnoj literaturi postoje još samo dva rada koji analiziraju utjecaj različitih metoda liječenja urolitijaze na arterijski tlak. Lingeman i sur. su u 166 bolesnika liječenih URS-om i u 5 bolesnika nakon spontane eliminacije kamenac našli nesigifikantni pad dijastoličkog tlaka za 0.88 mm Hg i sigifikantni porast dijastoličkog tlaka nakon ESWL-a (93). Strohmaier i sur. su analizirali promjene arterijskog tlaka u 252 bolesnika tijekom 2 godine (92). U bolesnika koji su spontano izmokrili kamenac našli su pad arterijskog tlaka u ranoj fazi nakon eliminacije, ali ne i kasnije. Nakon praćenja od 2 godine bilježe porast sistoličkog i dijastoličkog tlaka, bez obzira na mjesto kamenca i vrstu zahvata, te zaključuju da nefrolitijaza sama po sebi ima veći utjecaj na arterijski tlak, nego vrsta zahvata. U oba potonja rada autori nisu prikazali ulazne i izlazne kliničke parametre bolesnika. Nedostatni su

podaci o broju bolesnika s rezidualnim i recidivnim kamencima, prisutnosti hidronefroze i infekcije.

Prema dostupnoj literaturi, preglednih članaka o učincima uklanjanja urolitijaze na parametre crvene krvne slike u ljudi nema, iako su dobro poznati učinci kamenaca na funkciju bubrega. U literaturi sam pronašao samo jedno pismo uredniku i jedan prikaz slučaja (110, 111).

### **1.17. Neistraženi aspekti**

Poznato je da se uz mokraćne kamence sporadično registrira arterijska hipertenzija, te da u slučaju kroničnog zatajenja bubrega dolazi do anemije.

**Urolitijaza i arterijski tlak:** Nitko nije uvažio činjenicu da su učinci urinarne opstrukcije izazvane kamencem na arterijski tlak reverzibilni, tj. da su posljedica smanjene funkcije, a ne ozljede bubrežnog tkiva. Također nije uvažena činjenica da metoda uklanjanja opstrukcije izazvane kamencem može utjecati na postopstruktivne promjene arterijskog tlaka. Prema tome, ostaje nerazjašnjeno da li parenhim poštednim metodama uklanjanja kamena dolazi do sniženja postopstruktivnog arterijskog tlaka u odnosu na ESWL, metodu koja dodatno oštećuje parenhim i prema tome poništava pozitivni učinak uklanjanja kamena.

Također ostaju nerazjašnjeni mehanizmi nastanka povišenog arterijskog tlaka tijekom bubrežne opstrukcije izazvane kamencima. Mogući mehanizmi porasta arterijskog tlaka tijekom opstrukcije su: povećanje volumena plazme zbog zadržavanja vode i soli od strane opstruiranog bubrega i nedostatne kompenzacije od strane zdravog bubrega, porast sekrecije vazokonstriktornih faktora i aktivacija simpatikusa, manjak sekrecije vazodilatacijskih faktora s posljedičnim povišenjem minutnog volumena srca i (ili) porasta ukupnog perifernog otpora. Zbog toga sam kod dijela bolesnika istražio učinke bubrežnog krvožilnog otpora prije i nakon zahvata, te vrijednosti reninske aktivnosti plazme, što prema dostupnoj literaturi još nije istraživano, a posebno nisu istraživani dugoročniji efekti postopstruktivnih promjena.

**Urolitijaza i eritropoeza:** Nitko nije razmotrio mogućnost da i djelomična urinarna opstrukcija izazvana kamencem i prolazno oštećenje bubrežne funkcije može uzrokovati nedovoljnu sekreciju eritropoetina i smanjenje parametara crvene krvne slike, te da li različite metode uklanjanja urinarne opstrukcije dovode do oporavaka u sekreciji eritropoetina i crvene krvne slike.

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

1. pokazati da čak i jednostrana bubrežna opstrukcija izazvana kamencem ima klinički relevantne posljedice na arterijski tlak i crvenu krvnu sliku,
2. pokazati da uklanjanjem opstrukcije izazvane kamencem metodama koje ne izazivaju oštećenja bubrežnog parenhima dolazi do smanjenja arterijskog tlaka i povećanje mase eritrocita, te da
3. ESWL, danas pretežita metoda liječenja simptomatske bubrežne litijaze ima kronične neželjene posljedice, koje treba odvagati nasuprot njene jednostavnosti i neinvazivnosti.

### 2.1. Specifični ciljevi istraživanja

- Ispitati promjene arterijskog tlaka netom prije i 3 mjeseca nakon uklanjanja kamenaca u kontroliranim uvjetima u obje skupine bolesnika.
- Ispitati promjene bubrežnog krvožilnog otpora netom prije i 3 mjeseca nakon uklanjanja kamenaca u obje skupine bolesnika.
- Ispitati promjene srčane frekvencije netom prije i 3 mjeseca nakon uklanjanja kamenaca u obje skupine bolesnika.
- Ispitati promjene razine reninske aktivnosti plazme netom prije i 3 mjeseca nakon uklanjanja kamenaca u obje skupine bolesnika.
- Ispitati promjene volumena plazme netom prije i 3 mjeseca nakon uklanjanja kamenaca u obje skupine bolesnika.
- Ispitati promjene parametara crvene krvne slike netom prije i 3 mjeseca nakon uklanjanja kamenaca u obje skupine bolesnika.
- Ispitati promjene koncentracije eritropoetina u perifernoj krvi netom prije i 3 mjeseca nakon uklanjanja kamenaca u obje skupine bolesnika.
- Ispitati promjene koncentracije dušičnih spojeva i elektrolita u 24-satnom urinu netom prije i 3 mjeseca nakon uklanjanja kamenaca u obje skupine bolesnika.
- Uraditi linearne korelacije između parametara ispitivanih varijabli arterijskog tlaka, bubrežne funkcije, parametara crvene krvne slike i bubrežnog krvožilnog otpora.

### 3. HIPOTEZA

Poznato je da bubrezi sudjeluju u dugoročnoj regulaciji arterijskog tlaka, kao i da posebne bubrežne stanice luče hormon-eritropoetin, koji je važni čimbenik stvaranja eritrocita.

Moja hipoteza je da kronična urinarna opstrukcija izazvana kamencem ometa te bubrežne funkcije, dovodeći do povišenja arterijskog tlaka i smanjenja stvaranja eritrocita.

Pretpostavljam također da su ti učinci urinarne opstrukcije reverzibilni, tj. da su posljedica smanjene funkcije, a ne ozljede bubrežnog tkiva. Stoga bi uklanjanje opstrukcije trebalo slijediti smanjenje arterijskog tlaka i povećanje mase eritrocita.

Smatram da bi ti učinci trebali uslijediti nakon što je bubrežni ili ureteralni kamenac uklonjen kirurški, metodom koja ne oštećuje bubrežni parenhim, ali ne i nakon izvantjelesne litotripsije udarnim valovima (ESWL), danas daleko najčešće metode terapije simptomatske bubrežne litijaze.

Pretpostavljam, da neizbježno nesavršeno fokusiranje udarnih valova uzrokuje kronične ozljede bubrežnog parenhima, čime se potiru pozitivni učinci uklanjanja opstrukcije.

Postavljam hipotezu da kronično sniženje arterijskog tlaka, povećanje lučenja eritropoetina i mase eritrocita slijedi nakon uklanjanja bubrežnog ili ureteralnog kamena otvorenom operacijom, gdje ne dolazi do ozljeda bubrežnog parenhima, ali ne i nakon ESWL-a ili drugih metoda povezanih s lezijama bubrežnog parenhima.

## **4. SADRŽAJ POKUSA**

### **4.1. Protokol**

Ispitanici su bili sljedbeni bolesnici određeni za pijelolitotomiju, ureterolitotomiju, URS ili ESWL na Odjelu za urologiju, Kliničke bolnice Split. Bolesnici uključeni u istraživanje dan prije pokusa skupljali su 24-satnu mokraću, tako da prvu jutarnju mokraću ne pohranjuju, a nakon toga skupljaju mokraću čitavi dan do zaključno prve jutarnje idućeg dana. Idućeg dana bolesnici dolaze na Odjel za urologiju gdje im je uzeta 24 satna mokraća za analizu, te im se uzima 10-20 ml periferne krvi za određivanje biokemijskih i parametara crvene krvne slike, te za hormonsku analizu. Nakon toga između 8 i 9 sati tijekom jutra, natašte, odlaze u Laboratorij kliničke fiziologije. Nakon uzimanja antropometrijskih karakteristika bolesnika, mjerenja arterijskog tlaka i srčane frekvencije slijedi određivanje volumena plazme ili bubrežnog krvožilnog otpora na Odjelu za nuklearnu medicinu, KB Split. Svim bolesnicima koji su završili pokus urađena su prethodna testiranja dva puta, najviše 7 dana prije uklanjanja kamenca i 3 mjeseca nakon određenog zahvata i uklanjanja kamenca.

### **4.2. Mjerila ishoda**

*Primarna mjerila* ishoda nakon uklanjanja opstrukcije su: promjene dijastoličkog i sistoličkog arterijskog tlaka, periferne serumske koncentracije eritropoetina, reninske aktivnosti plazme, ukupne i separatne promjene bubrežnog krvožilnog otpora i promjene parametara crvene krvne slike. *Sekundarna mjerila* ishoda nakon uklanjanja opstrukcije su: promjene srčane frekvencije, promjene glomerulske filtracije, klirensa kreatinina, volumena plazme, broja trombocita, koncentracije kreatinina, albumina i proteina u krvi, koncentracije elektrolita, ureje i kreatinina u 24-satnoj mokraći.

### **4.3. Snaga istraživanja**

U istraživanje sam planirao uključiti 60 bolesnika u skupini ESWL i 60 bolesnika u skupini otvorena operacija. Tako sam planirao postići dovoljnu snagu istraživanja (80%), kako bi uočene postopstruktivne promjene bile statistički značajne ( $p < 0.05$ ) ukoliko su stvarne promjene biološki/klinički značajne. U definiranju što je klinički značajno vodio sam se činjenicom da je urinarna litijaza česta, te da rizik incidenata u arterijskoj cirkulaciji brzo raste s porastom arterijskog tlaka. Tako je opstruktivski uvjetovano povećanje srednjeg arterijskog tlaka od 3-4 mm Hg važno i treba biti uočeno.

To je tim više potrebno ako uvažimo mogućnost da se cirkulacijske posljedice urolitijaze mogu ukloniti, ovisno o načinu uklanjanja opstrukcije. Varijabilnosti primarnih mjerila ishoda procijenio sam iz naših prethodnih istraživanja i pilot pokusa. Tako za najvarijabilniji ishod procjenjujem da će standardna devijacija promjena biti samo 1.5 puta manja od minimalne klinički značajne promjene (hormonske promjene). To je zahtijevalo po 34 bolesnika u svakoj skupini. No, iz naših prethodnih istraživanja procijenio sam da oko 20% bolesnika uključenih u istraživanje ne završi cijeli protokol (bilo zbog nesuradljivosti ili nepredvidivih tehničkih problema), te da daljnjih 25% u skupini ESWL i 30% u skupini otvorena operacija imaju rezidualni kamenac ili recidiv nakon 3 mjeseca. To nas dovodi do spomenutih 60 bolesnika u svakoj skupini na početku istraživanja. S obzirom da u radu planiram i usporedbe raznih podskupova bolesnika, te regresijske i druge analize, držim da je opravdano veličine uzoraka povećati na 66 bolesnika svake skupine.

### **4.4. Racionalnost ustroja istraživanja**

S obzirom da se svaki nekomplikirani bubrežni kamenac manji od 3 cm liječi ESWL-om, te da je otvorena operacija rezervirana uglavnom za slučajeve koji ne zadovoljavaju te uvjete, indikacije tih dviju metoda razlikuju se gotovo bez preklapanja. Stoga ih je nemoguće usporediti randomiziranim pokusom. Tako se niti jedna od ovih skupina ne može smatrati kontrolnom, jer se u početku vrlo razlikuju. Naša glavna istraživana skupina su operirani bolesnici koji su 3 mjeseca nakon zahvata bez rezidualnog kamenca; kao model što se događa s arterijskim tlakom i crvenom krvnom slikom nakon prestanka urinarne opstrukcije. Prikazao sam rezultate i za ESWL, jer se radi o danas najčešćoj terapiji simptomatske bubrežne litijaze,

iako se na tom modelu ne mogu razlučiti neželjene od povoljnih učinaka. Zato sam rezultate za te dvije skupine bolesnika prikazao odvojeno, vodeći računa da eventualni različiti ishodi mogu biti pripisani postojanju/nepostojanju pridruženih oštećenja bubrežnog parenhima, ali barem djelomično, i različitom početnim karakteristikama bolesnika. Nadalje, provjerio sam i analizirao dvije podskupine bolesnika (kamenci uretera vs. kamenci bubrega i bolesnici s rezidualnim kamencima) i najvažnije rezultate prikazao.

## **5. METODE ISTRAŽIVANJA**

### **5.1. Ispitanici**

Ispitanici su bolesnici liječeni zbog urolitijaze gornjeg dijela urotrakta (ureter i bubreg) na Odjelu za urologiju KB Split u periodu od siječnja 1999. do lipnja 2007. godine. U istraživanje su bili uključeni bolesnici s jednostranom, simptomatskom urolitijazom koji su prihvatili sudjelovati u studiji i potpisali informirani pristanak. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine, bolesnici koji su liječeni zahvatom koji pošteduje bubrežni parenhim (parenhim poštedna skupina) i bolesnici liječeni ESWL-om (ESWL skupina). Bolesnici koji su bili podvrgnuti pijelolitotomiji, ureterolitotomiji ili ureterorenoskopiji s ekstrakcijom kamenca svrstani su u skupinu bolesnika s parenhim poštednim zahvatom, jer smatram da kod tih bolesnika nema dodatnog oštećenja bubrežnog parenhima samim postupkom. U drugoj skupini su bolesnici liječeni ESWL-om, metodom kod koje su dokazana dodatna oštećenja bubrežnog parenhima. Kod svih bolesnika koji su liječeni ESWL-om kamenac je bio smješten unutar kanalnog sustava bubrega ili u pijeloureteralnom spoju. Pijelolitotomija je bila indicirana u bolesnika s kamencima većim od 3 cm smještenim unutar bubrežnog kanalnog sustavu, a ESWL u bolesnika s kamencima manjim od 3 cm, te ako distalno od kamenca nije bila prisutna opstrukcija. Svim bolesnicima koji su imali kamence veće od 2 cm bio je postavljen «JJ» stent prije ESWL-a. U istraživanje su bili uključeni i bolesnici s jednostranim ureteralnim kamencima koji su liječeni ureterorenoskopijom ili ureterolitotomijom. U istraživanje nisu bili uključeni bolesnici koji su liječeni zbog arterijske hipertenzije ili hematoloških bolesti. Iz studije su bili isključeni bolesnici, ako im je uz pijelolitotomiju, URS ili ureterolitotomiju bila kombinirana neka od metoda koja izaziva oštećenje bubrežnog

parenhima (nefrolitotomija, ESWL ili PNL). Također su isključeni i bolesnici kod kojih je tijekom zahvata došlo do značajnih komplikacija (veći gubici krvi, perforacije uretera tijekom URS-a ili prolongirana urinarna fistula).

Da prikazem niže vrijednosti parametara crvene krvne slike u bolesnika s litijazom u odnosu na populaciju bez litijaze uključio sam dvije kontrolne skupine usklađene po dobi i spolu. Jednu kontrolnu skupinu su činili bolesnici operirani u KB Split (bolnička kontrola) zbog hidrocele, ingvinalne hernije, varikocеле, fimoze, devijacije septuma nosa, korekcije uški i benignih kožnih promjena. U drugu kontrolnu skupinu su uključeni ispitanici koji su obavljali sistematske preglede u Centralnom laboratoriju KB Split (izvanbolnička kontrola). Ispitanici kontrolnih skupina u anamnezi nisu imali kamence urotrakta i hematološke bolesti (uključujući i anemije).

## **5.2. Metode**

### **5.2.1. Metode uklanjanja kamenca**

ESWL: Korišten je elektromagnetni litotriktor (Siemens lithostar, Njemačka), uz dvoravninsku fluoroskopiju. Nastajanje udarnih valova bilo je sinkronizirano s repolarizacijskom fazom srčanog ciklusa i sa zadnjom trećinom respiracijskog ciklusa. Ovisno o veličini kamenca ukupno je po zahvatu davano od 1800 do 3500 udaraca, maksimalnog vršnog napona od 3.5 do 4.5 kV tijekom 20-60 minuta. Postupak je prekidano prije kraja ako bi nastala srčana aritmija ili jaka bol. OTVORENA KIRURGIJA: Operativni pristup kod kamenaca bubrega bio je lumbotomija na gornji rub 12. rebra ili klasična lumbotomija po Bergmannu. Ekstraparenhimski pristup kamencu osiguran je Gil-Vernetovom intrasinusnom pijelolitotomijom. U slučaju odljevne litijaze učini se polukružna pijelolitotomija s otvaranjem vratova gornje i donje skupine čašica. Potom se vrši ekstrakcija kamenca, te se pijeloskopom eksplorira kanalni sustav i uklone eventualni ostaci. Rezultat se kontrolira rendgenom. Kanalni sustav se rekonstruira pojedinačnim atraumatskim šavovima. Kod otvorene operacije kamenca uretera poprečna incizija uretera se uradi iznad mjesta kamenca, nakon čega se kamenac ukloni hvataljkom. Potom se provjeri prohodnost distalnog i proksimalnog uretera sondom, te se ureter suturira pojedinačnim atraumatskim šavovima. Tijekom kirurških zahvata opća se je anestezija održavala s izofluranom.



URS: U litotomijskom položaju bolesnika najprije se transuretralno cistoskopom eksplorira ureteralno ušće te se postavi žica vodilica u ureter. Potom se ureterorenoskopom uđe u ureter, a nakon što se uspostavi vizualni kontakt s kamenom vrši njegova ekstrakcija hvataljkom. U slučaju većih kamenaca radi se elektrohidraulična i mehanička dezintegracija kamena. Potom se veći fragmenti uklone hvataljkom. Nakon uklanjanja kamena ureter se intubira s ureteralnim kateterom kroz jedan dana. Tijekom zahvata opća se je anestezija održavala s izofluranom, a spinalni blok s lidokainom.

### **5.2.2. Mjerenje arterijskog tlaka i srčane frekvencije**

Mjerenja arterijskog tlaka su vršena u svih bolesnika sa živinim tlakomjerom na dominantnoj ruci. Također je u 30 bolesnika liječenih parenhim poštednim zahvatom i u 33 bolesnika liječena ESWL-om urađeno sinkrono mjerenje arterijskog tlaka živinim i automatskim oscilometrijskim tlakomjerom (Tango, SAD). Svi bolesnici prije mjerenja arterijskog tlaka su ležali na leđima i mirovali barem 5 minuta prije mjerenja. Izvršena su tri mjerenja u razmaku od dvije minute prije i 3 mjeseca nakon zahvata, a zapisivana je prosječna vrijednost sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka. U 11 bolesnika (6 parenhim poštedna skupina, 5 ESWL skupina) nakon mjerenja arterijskog tlaka živinim tlakomjerom vršena su mjerenja i s 24-satnim mjerачem arterijskog tlaka (CardioSoft, Freiburg, Njemačka). Kod ovih bolesnika arterijski tlak je mjereno u 20 minutnim intervalima, a analiza rezultata je urađena originalnim softverom.

Sinkrono s mjerenjem arterijskog tlaka bilježena je i srčanu frekvenciju na nedominantnoj ruci palpiranjem radijalne arterije, uz pomoć kronometra kroz jednu minutu od trenutka prvog udara u slučaju živinog tlakomjera, te direktnim čitanjima frekvencije u slučaju oscilometrijske metode ili 24-satnog mjerачa arterijskog tlaka.

### **5.2.3. Analize periferne krvi**

Serumske koncentracije eritropoetina (EPO-Trac RIA, DiaSorin Corporation, Stillwater, MN, SAD) i reninska aktivnost plazme (Renctk P2721, DiaSorin Biomedica Diagnostic Division RIA kit, Italija) određivani su radioimunoesejom, prema preporukama proizvođača u četiri mjerenja iz istog uzorka krvi te je zapisana prosječna vrijednost. Parametri krvne slike, uključujući broj retikulocita, leukocita, trombocita te koncentracije proteina, albumina, kreatinina, elektrolita određivani su standardno uvijek u Centralnom laboratoriju KB Split.

#### **5.2.4. Analiza 24-satne mokraće**

Koncentracije elektrolita, ureje i kreatinina u 24 satnoj mokraći određivani su standardnim postupkom u Centralnom laboratoriju KB Split.

#### **5.2.5. Određivanje glomerulske filtracije**

Glomerulska filtracija kod svih bolesnika procijenjena je pomoću Cockcroft i Gault formule: glomerulska filtracija =  $\{(140-\text{dob u godinama})(\text{masa u kilogramima})(0.85 \text{ za žene})\}/72 \times$  koncentracija kreatinina (mg/100), te kod jednog dijela bolesnika metodom dualne dinamičke scintigrafije (opisano kasnije).

#### **5.2.6. Određivanje volumena plazme**

Određivanje volumena plazme obavljeno je na Odjelu za nuklearnu medicinu KB Split pomoću razrjeđenja radionuklidnog indikatora.

#### **5.2.7. Određivanje bubrežnog krvožilnog otpora (BKO)**

BKO je određen metodom dualne dinamičke scintigrafije u 30 bolesnika parenhim poštedne skupine i 30 bolesnika ESWL skupine. Totalna i separata bubrežna funkcija obavljena je na Odjelu za nuklearnu medicinu KB Split uz dekonvolucijsku analizu s originalnim numeričkim algoritmima Tauxe i sur. (114). Ispitanici su bili tretirani s 400 ml vode 20 minuta prije ispitivanja, potom su ležali na leđima, a gama-kamera im je bila usmjerena u lumbalnu regiju. Koktel od dietilentriaminopentaoctene kiseline označen s 185 mBq tehnecijem-99m (99m-Tc DTPA) i 13 MBq orto-jod-131 hipurične kiseline simultano se je u bolusu aplicirao intravenski sa 12 sekundnim skeniranjem kroz 25 minuta. U dva uzorka krvi koji se uzimaju 44 i 150 minuta nakon injekcije koktela određuju se doze oba radiofarmaka. Iz dobivenih doza «volumes of distributions» određuje se totalna glomerulska filtracija (GFR) i efektivni bubrežni protok plazme (ERPF) prema jednadžbi Tauxe i sur. Također su određivani separati renogrami za desni i lijevi bubreg i radiohistogram iznad lijevog ventrikula, a iz tih podataka korištenjem dekonvolucijske tehnike (115) određena i relativna funkcija za svaki bubreg (postotak od ukupne GFR ili ERPF). Pojedinačna bubrežna funkcija (ERPF ili GFR za svaki bubreg u ml/min) izračunavala se je množenjem ukupne bubrežne funkcije s relativnom funkcijom za svaki bubreg (u % od ukupne funkcije). Bubrežni krvožilni otpor (BKO) određen je iz jednadžbe:  $\text{BKO} = \frac{\text{srednji arterijski tlak}}{\text{bubrežni protok krvi}}$ , gdje je srednji arterijski tlak =  $(\frac{2}{3}) \text{ dijastoličkog arterijskog tlaka} + (\frac{1}{3}) \text{ sistoličkog arterijskog tlaka}$ , a

bubrežni protok krvi je jednak: ERPF/(1-hematokrit). Podatci o promjenama bubrežne funkcije (GFR, ERPF i bubrežni protok krvi) su ranije objavljeni (112).

### **5.2.8. Druge evaluacije**

Svi bolesnici evaluirani su do 7 dana prije liječenja kamenca i 3 mjeseca nakon zahvata. Osim gore opisanih evaluacija, svim bolesnicima je prije i nakon zahvata učinjena ultrazvučna (UZV) pretraga i IVU-a.

Na osnovu UZV-ih i IVU-ih nalaza početna morfologija je razvrstana u slijedeće kategorije:

- normalna morfologija kanalnog sustava
- prošireni kanalni sustav (blaga dilatacija)
- izražena hidronefroza s nepotpunom opstrukcijom
- izražena hidronefroza s kompletnom opstrukcijom

Rezidualne kamence sam definirao prema preporukama EUD-a, ako su bili uočljivi na nativnoj rendgenskoj snimci urotakta neposredno nakon otvorene operacije ili URS, a ako im je veličina bila 5 ili više mm. Za ESWL vrijede ista principi, samo što je vrijeme određivanja rezidua bilo 2 tjedna nakon zadnjeg zahvata. Recidiv kamenca je definiran u slučajevima kada rezidualni kamenac nije nađen odmah nakon liječenja, već nakon 3 mjeseca. Kod svih bolesnika su zabilježeni parametri pojavnosti boli i njene karakteristike, te prisutnost infekcija prije i nakon zahvata. Veličina kamenca određena je prema najvećem dijametru rendgenski i ultrazvučno. Vrsta kamenaca određena je analizom samog kamenca.

## **5.3. Dizajn studije za crvenu krvnu sliku (CKS)**

Prvo su istražene vrijednosti parametara CKS u bolesnika s litijazom u odnosu na kontrolnu populaciju. Kako bi izbjegao «sampling bias» uzete su dvije usklađene kontrolne skupine bolesnika (bolnička i izvanbolnička). Potom su odvojeno prema spolovima uspoređene početne vrijednosti parametara CKS između dvije istraživane skupine i kontrolne skupine, a nakon toga su istraženi dugoročniji učinci terapije litijaze na parametre CKS.

## 5.4. Statistički postupci

Postopstruktivne promjene varijabli ishoda statistički su evaluirane parametrijskim metodama (t-test za ponovljene uzorke i analiza varijance za ponovljena mjerenja s kovarijablama), ako su odstupanja od normalne raspodjele mala ili prihvatljiva, ili Willcoxonovim testom usklađenih parova ako nisu zadovoljili te kriterije ili u slučaju malih skupina. Razlike u ispitivanim parametrima između skupina bolesnika testirane su Studentovim t-testom za nesporene uzorke, analizom varijance korištenjem post-hoc Tuckey HSD testa, Mann-Whitney testom (nesimetrična raspodjela) i Fisherovim egzaktnim testom (kategorijske varijable). Nakon vizualne provjere linearnosti grafova, linearnom regresijom kvantificirani su odnos parametara arterijskih tlakova, BKO, bubrežne funkcije, crvene krvne slike i veličine kamenca.

Za statističku analizu korišten je računalni program Statistica 7.0 (Tulsa, SAD).

## 6. REZULTATI

### 6.1. Početne karakteristike bolesnika i klinički izlazni parametri

Ukupno su ispitana 132 bolesnika sa simptomatskom jednostranom litijazom gornjeg dijela urotrakta. Prema načinu uklanjanja kamenca bolesnici su svrstani u dvije skupine: 66 bolesnika je bilo podvrgnuto ESWL-u, a u 66-orice je učinjen parenhim poštedni zahvat (operacija). Tablica 1 sadrži antropometrijske karakteristike bolesnika, kamenaca i osnovne izlazne parametre. U 30 bolesnika liječenih parenhim poštednim zahvatom bila je prisutna izražena hidronefroza s opstrukcijom, u 13 bolesnika hidronefroza bez potpune opstrukcije, u 17 bolesnika prošireni kanalni sustav, a u 6 bolesnika morfologija urotrakta bila je normalna. U ESWL skupini 14 bolesnika je imalo potpunu hidronefrozu, 13 bolesnika hidronefrozu bez kompletne opstrukcije, 16 bolesnika prošireni dio kanalnog sustava, a u 23 bolesnika morfologija je bila normalna. U skupini bolesnika s parenhim poštednim metodama 40 bolesnika je liječeno pijelolitotomijom, 14 ureterolitotomijom i 12 bolesnika URS-om.

Skupine bolesnika imale su različitu početnu bubrežnu funkciju. Bolesnici podvrgnuti parenhim poštednim operacijama imali su lošiju bubrežnu funkciju na početku (viši serumski kreatinin i manju glomerulsku filtraciju). Tri mjeseca nakon zahvata parametri bubrežne funkcije su se popravili kod parenhim poštedne skupine, a kod ESWL-a su ostali nepromijenjeni (Tablica 2). Svi bolesnici su konzervativno liječeni zbog bubrežnih kolika s hiscin-butilbromidom i diklofenakom, a u slučaju neuspjeha ove terapije s petidinhidrokloridom. U 29 (44%) bolesnika ESWL skupine urađeno je više od jednog ESWL zahvata. Nakon tri mjeseca od zahvata stopa bolesnika bez kamenaca slična je u obje skupine bolesnika (ako nije bio prisutan fragment kamenca veći od 5 mm). Prema tome, s obzirom na model studije, glavna istraživana skupina ima 55 bolesnika u parenhim poštednoj skupini i 53 bolesnika u ESWL skupini.

**Tablica 1.** Opisni podaci bolesnika s kamencima i osnovni izlazni parametri

	OPERACIJA (n=66)	ESWL (n=66)
<i>antropometrija</i>		
broj muškarci/žene	29/37	33/33
dob u godinama (medijan (raspon))	53 (23-82)	51 (21-78)
visina u cm ± standardna devijacija	169 ± 15	172 ± 9
tjelesna masa u kg ± standardna devijacija	80 ± 19	80 ± 14
<i>kamenci</i>		
veličina u cm ± standardna devijacija	2.5 ± 1.3	1.5 ± 0.9
kalcijski kamenci (broj bolesnika)	39	38
infekcijski kamenci (broj bolesnika)	31	29
opstruktivski kamenci (broj bolesnika)	60	43
<i>klinički izlazni parametri</i>		
intrarenalni hematomi (broj bolesnika)	2	0
rezidualni kamenci (broj bolesnika)	11	13
perzistentna infekcija (broj bolesnika)	3	1
stopa bolesnika bez kamenaca nakon 3 mjeseca	0.83	0.80
parcijalna opstrukcija nakon 3 mjeseca (broj bolesnika)	4	6

**Tablica 2.** Utjecaj uklanjanja kamenaca na bubrežnu funkciju

	početak	nakon 3 mjeseca	p
<i>OPERACIJA (n=66)</i>			
kreatinin u μmol/l	107±32	85±17	<0.001
glomerulska filtracija u ml/min	89±41	105±39	<0.001
klirens kreatinina u ml/s (n=30)	1.37±0.2	1.71±0.2	<0.001
<i>ESWL (n=66)</i>			
kreatinin u μmol/l	91±22	93±17	0.35
glomerulska filtracija u ml/min	104±37	102±35	0.18
klirens kreatinina u ml/s (n=30)	1.52±0.2	1.49±0.2	0.39

Sve su vrijednosti aritmetička sredina ± SD.

## 6.2. Arterijski tlak

### 6.2.1. Arterijski tlak evaluiran živinom manometrom

Tablica 3 sadrži glavne rezultate istraživanja: početne vrijednosti arterijskih tlakova i njihove vrijednosti 3 mjeseca nakon uklanjanja opstrukcije.

Najkraće rečeno, uklanjanjem kamenca u parenhim poštednoj skupini došlo je do značajnog pada sistoličkog tlaka za 7 mm Hg (95% interval pouzdanosti (CI)=4.7-9.9) i dijastoličkog tlaka za 4 mm Hg (95% CI=1.8-6.8), ali ne i nakon ESWL-a. U ESWL skupini vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka su ostale nepromijenjene. Na slici 3 prikazane su individualne vrijednosti kroničnih promjena arterijskih tlakova u obje skupine bolesnika.

**Tablica 3.** Učinak uklanjanja kamenaca gornjeg dijela urotakta na arterijski tlak (AT) i reninsku aktivnost plazme

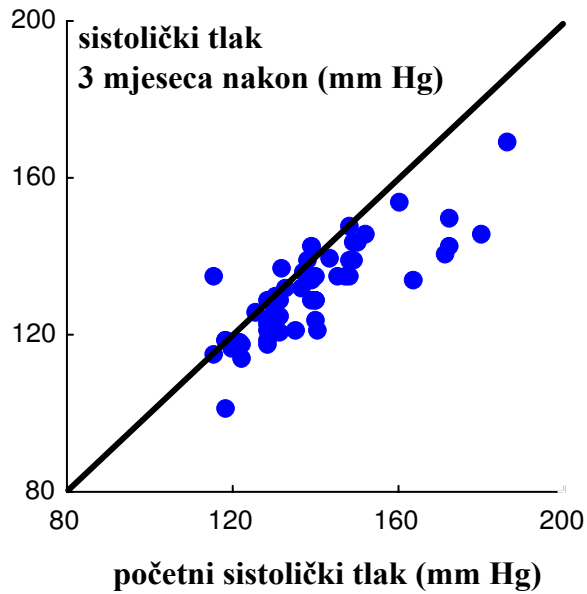
	početak	nakon 3 mjeseca	$\Delta$ (95% CI)	p
<i>OPERACIJA (n=55)</i>				
dijastolički AT (mm Hg)	83±12	79±9	-4.3 (-6.8 do -1.7)	0.001
sistolički AT (mm Hg)	138±17	131±12	-7.3 (-9.9 do -4.7)	<0.001
renin u IJ/mL (n=25)	0.47±0.45	0.62±0.40	0.15 (0.002 do 0.307)	0.047
<i>ESWL (n=53)</i>				
dijastolički AT (mm Hg)	83±9	83±9	0.5 (1.9 do -3.0)	0.67
sistolički AT (mm Hg)	131±13	130±15	-1.1 (-2.1 do 4.4)	0.50
renin u IJ/mL (n=25)	0.92±0.77	0.73±0.62	-0.18 (-0.5 do 0.14)	0.25

Sve su vrijednosti aritmetička sredina ± SD. CI; konfidencijski interval (interval pouzdanosti).

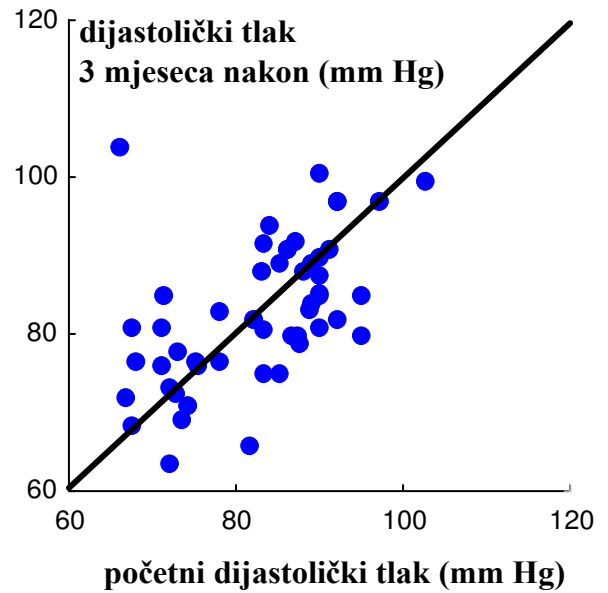
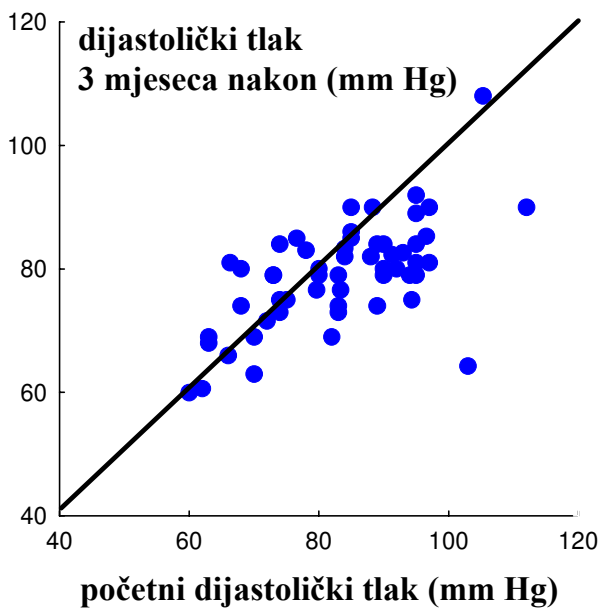
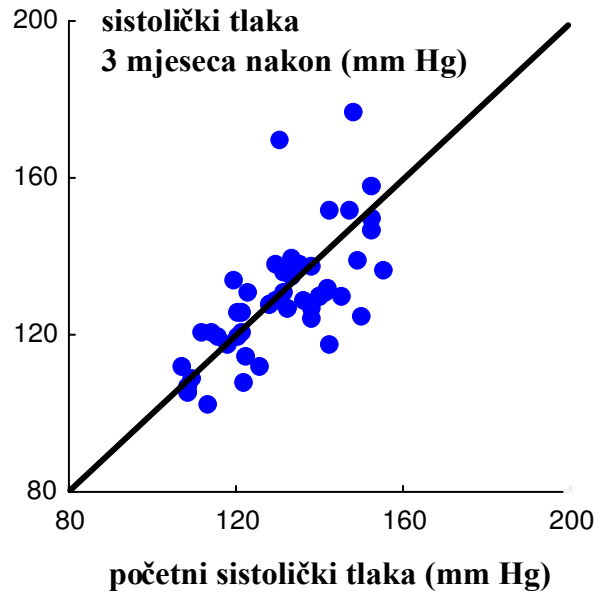
U 19 (35%) bolesnika koji su liječeni parenhim poštednom metodom vrijednost dijastoličkog tlaka prije zahvata bila je viša od 90 mm Hg, a u ESWL skupini u 14 (26%) bolesnika. Tri mjeseca nakon zahvata u 6 (11%) bolesnika s parenhim poštednim zahvatom i u 13 (25%) bolesnika liječenih ESWL-om vrijednost dijastoličkog tlaka ostala je iznad 90 mm Hg. Prema tome, tri mjeseca nakon uklanjanja kamenca vrijednost dijastoličkog tlaka se spustila ispod 90 mm Hg u 13 bolesnika parenhim poštedne skupine ( $p=0.03$ ), te samo u jednog bolesnika ESWL skupine. Nitko od bolesnika u obje skupine prije i tijekom studije nije bio liječen zbog arterijske hipertenzije. Prije zahvata bolesnici u parenhim poštednoj skupini imaju 7 mmHg višu vrijednost sistoličkog tlaka nego bolesnici u ESWL skupini ( $p=0.02$ ). Dijastolički tlakovi su jednaki prije zahvata u obje skupine bolesnika. Nakon uklanjanja kamenca sistolički tlakovi su se izjednačili u obje skupine, dok je dijastolički tlak u parenhim poštednoj skupini u odnosu na ESWL skupinu bio niži za 4 mm Hg ( $p=0.009$ ).



### OPERACIJA



### ESWL



**Slika 3.** Individualne vrijednosti promjena arterijskih tlakova. Prikazana je i linija identiteta.

### 6.2.2. Arterijski tlak evaluiran oscilometrijskom metodom

Tablica 4 sadrži rezultate arterijskih tlakova izmjerene oscilometrijskom metodom u 30 bolesnika liječenih parenhim poštednom metodom i u 33 bolesnika liječena ESWL-om. U tablici 4 su također prikazane vrijednosti arterijskih tlakova dobivene živinim tlakomjerom u istih bolesnika. Najkraće rečeno, nema značajnih razlika u izmjerenim arterijskim tlakovima između ove dvije metode. Izmjereni arterijski tlakovi oscilometrijskom metodom pokazuju statistički neznčajne nešto niže vrijednosti.

**Tablica 4.** Usporedbe arterijskih tlakova (AT) dobivenih usporednim mjerenjem s živinim (ŽT) i oscilometrijskim tlakomjerom (OT)

	početak	nakon 3 mjeseca	p
<i>OPERACIJA (n=30)</i>			
dijastolički AT sa ŽT (mm Hg)	81±12	78±10	0.15
dijastolički AT s OT (mm Hg)	78±11	75±9	0.06
sistolički AT sa ŽT (mm Hg)	138±20	130±13	0.002
sistolički AT s OT (mm Hg)	137±17	129±11	<0.001
<i>ESWL (n=33)</i>			
dijastolički AT sa ŽT (mm Hg)	82±12	81±11	0.76
dijastolički AT s OT (mm Hg)	80±12	80±11	0.97
sistolički AT sa ŽT (mm Hg)	131±15	131±18	0.80
sistolički AT s OT (mm Hg)	129±15	130±18	0.65

Sve su vrijednosti aritmetička sredina ± SD.

### 6.2.3. Arterijski tlak evaluiran aparatom za 24-satno mjerenje (pilot pokus)

U tablici 5 i 6 su izmjereni arterijski tlakovi aparatom za 24-satno mjerenje tlaka u 6 bolesnika parenhim poštedne skupine i 5 bolesnika ESWL skupine. Početni prosječni 24-satni dijastolički i sistolički tlakovi su niži u ESWL skupini nego u parenhim poštednoj skupini. U ESWL skupini 3 mjeseca nakon zahvata došlo je do značajnog porasta dijastoličkog tlaka za 4 mm Hg. U parenhim poštednoj skupini sistolički tlak se smanjio neznčajno za 3 mm Hg, a dijastolički za 4 mm Hg. No, najveće razlike između ovih skupina nađene su tijekom noćnih mjerenja. Tijekom noćnih mjerenja u parenhim poštednoj skupini vrijednost dijastoličkog

tlaka 3 mjeseca nakon zahvata bila je manja za 6 mmHg ( $p=0.03$ ), a sistoličkog tlaka za 5 mmHg ( $p=0.02$ ). U parenhim poštednoj skupini 3 mjeseca nakon zahvata, učestalost dijastoličkih tlakova iznad 90 mmHg se smanjila za 47% ( $p=0.04$ ), a sistoličkih tlakova iznad 140 mm Hg za 42% ( $p=0.1$ ). U ESWL skupini nije bilo značajne promjene noćnog arterijskog tlaka 3 mjeseca nakon ESWL-a.

Razlika između danjih i noćnih arterijskih tlakova na početku i 3 mjeseca nakon zahvata u ESWL skupini je viša nego u parenhim poštednoj skupini.

**Tablica 5.** Promjene arterijskog tlaka (AT) nakon parenhim poštednog zahvata (24-satno mjerenje arterijskog tlaka)

n=6	početak	nakon 3 mjeseca	p*
<i>prosječni 24-satni AT</i>			
dijastolički AT (mm Hg)	91±7	87±10	0.25
sistolički AT (mm Hg)	142±14	139±14	0.12
<i>dan</i>			
dijastoličkog AT (mm Hg)	92±9	89±11	0.60
sistoličkog AT (mm Hg)	142±15	140±13	0.60
dijastoličkog AT iznad 90 mm Hg (%)	61±25	49±34	0.17
sistoličkog AT iznad 140 mm Hg (%)	58±37	50±38	0.46
<i>noć</i>			
dijastoličkog AT (mm Hg)	87±7	81±12	0.03
sistoličkog AT (mm Hg)	139±14	134±14	0.02
dijastoličkog AT iznad 90 mm Hg (%)	66±25	45±32	0.04
sistoličkog AT iznad 140 mm Hg (%)	71±37	50±45	0.10
razlika sistoličkog AT dan/noć	-2.3±6	-3.9±4	0.75
razlika dijastoličkog AT dan/noć	-5.0±9	-7.6±5	0.35

Sve su vrijednosti aritmetička sredina ± SD. \* Testirano s Wilcoxon-ovim testom usklađenih parova.

**Tablica 6.** Promjene arterijskog tlaka (AT) nakon ESWL-a (24-satno mjerenje arterijskog tlaka)

n=5	početak	nakon 3 mjeseca	p*
<i>prosječni 24-satni AT</i>			
dijastolički AT (mm Hg)	79±11	83±12	0.04
sistolički AT (mm Hg)	123±17	127±23	0.08
<i>dan</i>			
dijastoličkog AT (mm Hg)	85±12	87±13	0.09
sistoličkog AT (mm Hg)	128±14	133±18	0.08
dijastoličkog AT iznad 90 mm Hg (%)	39±37	43±37	0.05
sistoličkog AT iznad 140 mm Hg (%)	30±39	37±40	0.04
<i>noć</i>			
dijastoličkog AT (mm Hg)	73±14	74±13	0.50
sistoličkog AT (mm Hg)	117±17	118±18	0.90
dijastoličkog AT iznad 90 mm Hg (%)	29±43	33±42	0.11
sistoličkog AT iznad 140 mm Hg (%)	25±39	27±39	0.99
razlika sistoličkog AT dan/noć	-10±2	-14±6	0.58
razlika dijastoličkog AT dan/noć	-15±5	-17±6	0.47

Sve vrijednosti su aritmetička sredina ± SD. \* Testirano s Wilcoxon-ovim testom usklađenih parova.

#### 6.2.4. Bubrežni krvožilni otpor

Prije zahvata bubrežni krvožilni otpor liječenog bubrega bio je veći u parenhim poštednoj skupini nego u ESWL skupini. U obje skupine bolesnika vrijednosti su dvostruko više u odnosu na neliječeni bubreg (Tablica 7). Tri mjeseca nakon zahvata u parenhim poštednoj skupini ukupni bubrežni krvožilni otpor se smanjio ( $\Delta=0.06$ ; 95% CI=0.034-0.829;  $p<0.001$ ) i u cijelosti se normalizirao, a u neliječenom bubregu se smanjio u odnosu na stanje prije operacije ( $\Delta=0.005$ ; 95% CI=-0.002-0.01;  $p=0.14$ ). U ESWL skupini bubrežni krvožilni otpor liječenog bubrega ostao je na višoj razini.

**Tablica 7.** Učinak uklanjanja kamenca na bubrežni krvožilni otpor (BKO)

	početak	nakon 3 mjeseca	p
<i>OPERACIJA (n=21)</i>			
BKO litijačni bubreg (mm Hg/mL/min)	0.51±0.3	0.19±0.1	<0.001
BKO nelitijačni bubreg (mm Hg/mL/min)	0.24±0.1	0.19±0.04	0.002
<i>ESWL (n=22)</i>			
BKO litijačni bubreg (mm Hg/mL/min)	0.39±0.4	0.33±0.3	0.08
BKO nelitijačni bubreg (mm Hg/mL/min)	0.21±0.04	0.20±0.03	0.45

Sve su vrijednosti aritmetička sredina ± SD.

### 6.2.5. Reninska aktivnost plazme

Vrijednost reninske aktivnosti plazme periferne krvi prije zahvata u parenhim poštednoj skupini bila je dvostruko niža nego u ESWL skupini (Tablica 3). Tri mjeseca nakon zahvata reninska aktivnost plazma porasla je za 32% ( $p=0.047$ ) u parenhim poštednoj skupini, a u ESWL skupini se smanjila za 26% ( $p=0.25$ ). Za razliku od početnih vrijednosti, 3 mjeseca nakon zahvata vrijednosti reninske aktivnosti plazme u obje skupine su slične ( $p=0.46$ ).

### 6.2.6. Višefaktorska analiza

Jedine statistički značajne varijable u analizi varijanci s ponovljenim mjerenjima bile su interakcija između ispitivanih skupina i zavisnih varijabli sistoličkog tlaka ( $p<0.001$ ), dijastoličkog tlaka ( $p=0.004$ ), ukupnog BKO ( $p=0.02$ ) i renina ( $p=0.02$ ). Ostale varijable (spol, rezidualni kamenac, morfološke karakteristike bubrega) nisu bile statistički značajne.

### 6.2.7. Linearne korelacije

Ukratko, što je početna bubrežna funkcija bila bolja u operiranih bolesnika to je vrijednost arterijskog tlaka bila manja. Tablica 8 prikazuje koeficijente linearne regresije između početnih vrijednosti arterijskih tlakova i početnih parametara bubrežne funkcije parenhim poštodne skupine. Najjače povezani su parametri klirensa kreatinina i sistoličkog tlaka. U ESWL skupini nije bilo statistički značajne povezanosti između početnih parametara bubrežne funkcije i arterijskih tlakova. U bolesnika s parenhim poštodnim zahvatom ukupni BKO prije i nakon zahvata raste s porastom sistoličkog tlaka prije i nakon zahvata (linearni korelacijski koeficijent, R od 0.56 do 0.75,  $p < 0.01$  u svim slučajevima). Što je kamenac u pacijenta parenhim poštodne skupine bio veći to je bio veći i početni ukupni BKO ( $R=0.50$ ,  $p=0.02$ ). U ESWL skupini nije bilo značajnih povezanosti između BKO i veličine kamenca. Niti u jednoj skupini nije bilo značajne povezanosti između veličine kamenca i arterijskog tlaka.

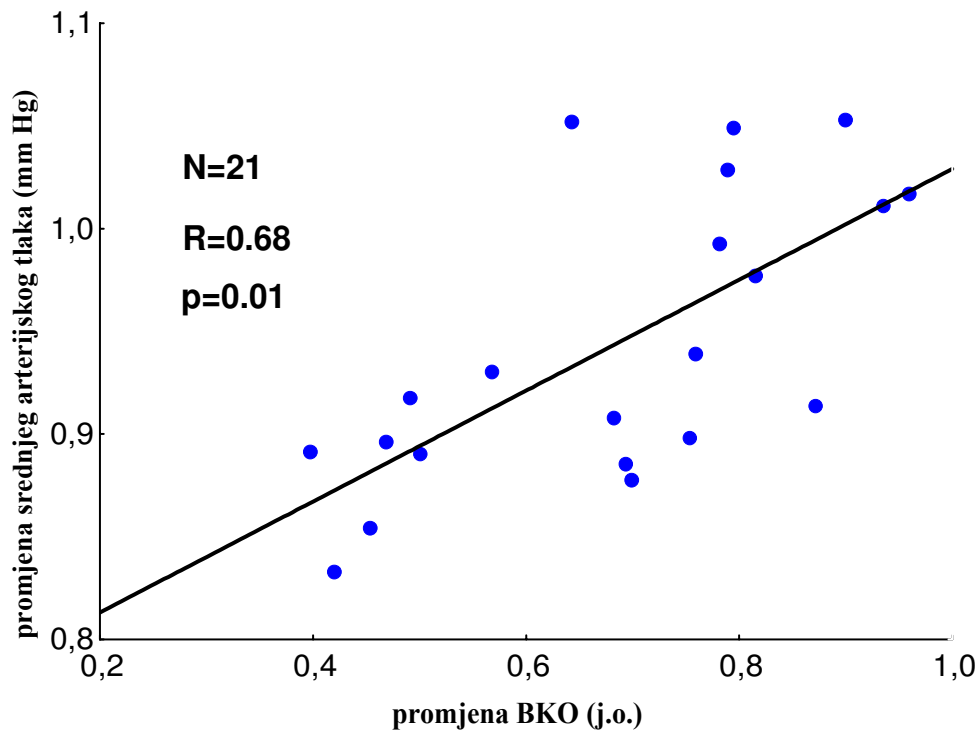
Intraindividualne kronične promjene ukupnog BKO (omjer između BKO 3 mjeseca nakon i početka) povezane su s promjenama srednjeg arterijskog tlaka u parenhim poštodnoj skupini ( $R=0.68$ ,  $p=0.001$ ) i u ESWL skupini ( $R=0.54$ ,  $p=0.01$ ).

Na slici 4 prikazana je najjača povezanost između intraindividualnih kroničnih promjena srednjeg arterijskog tlaka i ukupnog BKO u bolesnika liječenih s parenhim poštodnim zahvatom.

**Tablica 8.** Koeficijenti linearne korelacije između početnih parametara bubrežne funkcije, bubrežnog krvožilnog otpora (BKO) i arterijskih tlakova u parenhim poštodnoj skupini

	sistolički tlak	dijastolički tlak
kreatinin (n=51)	0.33 (0.02)	0.26 (0.05)
klirens kreatinina (n=21)	-0.57 (0.007)	-0.49 (0.03)
ukupni BKO (n=21)	0.75 (<0.001)	0.72 (<0.001)

Svi parametri su koeficijenti korelacije i (p vrijednost).



**Slika 4.** Intraindividualne kronične promjene srednjeg arterijskog tlaka i ukupnog bubrežnog krvožilnog otpora (BKO) u parenhim poštenoj skupini

#### 6.2.8. Promjene u podskupini bolesnika s nefrolitijazom i ureterolitijazom

U parenhim poštenoj skupini početna vrijednost dijastoličkog tlaka bila je statistički neznačajno viša kod bolesnika s nefrolitijazom, nego u bolesnika s ureterolitijazom (84 vs. 82 mm Hg). Nakon pijelolitotomije došlo je do značajnog pada sistoličkog ( $\Delta=7$ ; 95% CI=3-10;  $p<0.001$ ) i dijastoličkog tlaka ( $\Delta=6$ ; 95% CI=1.4-10;  $p<0.01$ ). Nakon ureterolitotomije sistolički tlak se smanjio za 8 mm Hg (95% CI=3.3–12;  $p=0.01$ ), a dijastolički tlak za oko 3 mm Hg (95% CI=0.4–5;  $p=0.08$ ). U ESWL skupini nije bilo bolesnika s kamencima uretera.

#### 6.2.9. Promjene u podskupini bolesnika s rezidualnim kamencem

*Arterijski tlak* je evaluiran kod 13 bolesnika ESWL skupine i 11 bolesnika parenhim poštenje skupine koji 3 mjeseca nakon zahvata imaju rezidualni kamenac. Početne vrijednosti arterijskih tlakova bile su više u parenhim poštenoj skupini nego u ESWL skupini.

U tablici 9 prikazane su razlike između arterijskih tlakova ove podskupine i glavne ispitivane skupine (bolesnici bez rezidua). Oba arterijska tlaka tri mjeseca nakon zahvata u

parenhim poštednoj skupini su pala za 5 mm Hg ( $p>0.05$ ), slično kao i u glavnoj istraživanoj skupini. U ESWL skupini sistolički tlak je porastao za 3 mm Hg, a dijastolički je ostao isti.

*BKO* je evaluirana u 7 bolesnika ESWL skupine i u 9 bolesnika parenhim poštedne skupine. Kod parenhim poštedne skupine trendovi promjena *BKO* oba bubrega slijede trendove promjena u glavnoj istraživanoj skupini. U ESWL skupini 3 mjeseca nakon zahvata vrijednost *BKO*-a u oba bubrega nije pala, kao što je to nađeno kod glavne istraživane skupine, već je porasla u liječenom bubregu za 17% ( $p=0.24$ ) i u neliječenom za 19% ( $p=0.13$ ).

**Tablica 9.** Usporedbe promjena arterijskih tlakova u obje skupine bolesnika s i bez rezidualnog kamenca

	$\Delta$ početnih tlakova i tlakova 3 mjeseca nakon (p-vrijednost)		P <sup>\$</sup> 12
	bez kamenaca (1) <sup>#</sup>	s kamencem (2)*	
<i>OPERACIJA</i>			
dijastolički AT (mm Hg)	-4 (0.001)	-5 (0.08)	0.49
sistolički AT (mm Hg)	-7 (<0.001)	-5 (0.06)	0.31
<i>ESWL</i>			
dijastolički AT (mm Hg)	0 (0.67)	0 (0.97)	0.95
sistolički AT (mm Hg)	-1 (0.49)	+3 (0.13)	0.10

# Testirano s t-testom. \*Testirano s Wilcoxon-ovim testom usklađenih parova. \$ Testirana s Mann-Whitney testom.



### 6.3. Parametri crvene krvne slike (CKS)

#### 6.3.1. Početne karakteristike bolesnika

Parametri CKS obje kontrolne skupine bolesnika prikazani su u tablici 10. Usporedba početnih vrijednosti parametara u sve tri skupine prema spolovima dana je u tablici 11. Muškarci parenhim poštodne skupine imaju niže sve vrijednosti parametra CKS-e u usporedbi s kontrolnom skupinom. Broj eritrocita je za 10% ( $p < 0.001$ ) niži u operiranih muškaraca nego muškaraca kontrolne skupine. Muškarci liječeni ESWL-om imaju više početne vrijednosti parametara CKS nego operirani muškarci. U obje liječene skupine bolesnica sve vrijednosti parametara CKS-e su niže nego u kontroli. Početna koncentracija hemoglobina je za 16% niža kod operiranih bolesnica u odnosu na kontrolnu skupinu. U odnosu na ESWL skupinu, operirane pacijentice imaju statistički značajno manje eritrocita (9%,  $p = 0.004$ ) i hemoglobina (11%,  $p < 0.001$ ). Vrijednost eritropoetina je za 64% manja ( $p < 0.001$ ) u operiranih bolesnika nego u kontrolnih ispitanika (Tablica 11).

**Tablica 10.** Parametri crvene krvne slike u bolničkoj i izvanbolničkoj kontrolnoj skupini u muškaraca i žena

	bolnička kontrola	izvanbolnička kontrola
<i>MUŠKARCI</i>	N=75	N=135
broj eritrocita x $10^{12}$ /l	5.02±0.36	5.07±0.33
hemoglobin u g/l	149.5±10	149.4±9
hematokrit	0.443±0.03	0.448±0.03
broj retikulocita u %	1.81±0.37	1.82 ±0.76
<i>ŽENE</i>	N=68	N=55
broj eritrocita x $10^{12}$ /l	4.553±0.3	4.596 ±0.3
hemoglobin u g/l	134.4±9	134.1±10
hematokrit	0.411±0.02	0.411 ±0.03
broj retikulocita u %	1.61±0.5	1.53±0.6

Sve su vrijednosti aritmetička sredina ± SD

**Tablica 11.** Vrijednosti parametra crvene krvne slike i serumske koncentracije eritropoetina u tri skupine bolesnika

	operirani (1) n=29	ESWL (2) n=33	kontrola (3) n=210	p12	p13	p23
<i>MUŠKARCI</i>						
broj eritrocita x 10 <sup>12</sup> /l	4.55±0.6	5.03±0.5	5.05±0.4	<0.001	<0.001	0.96
hemoglobin u g/l	134±15	146±10	150±10	<0.001	<0.001	0.11
hematokrit	0.42±0.04	0.44±0.03	0.45±0.03	0.002	<0.001	0.53
broj retikulocita u %	1.40±0.9	1.54±0.7	1.82±0.7	0.73	0.02	0.14
<i>ŽENE</i>						
broj eritrocita x 10 <sup>12</sup> /l	3.76±0.3	4.15±0.8	4.57±0.3	0.004	<0.001	<0.001
hemoglobin u g/l	115±14	129±14	134±9	<0.001	<0.001	0.02
hematokrit	0.39±0.04	0.38±0.04	0.41±0.03	0.75	<0.001	<0.001
broj retikulocita u %	1.21±0.7	1.20± 0.4	1.58±0.5	0.99	0.002	0.002
<i>SVI</i>						
eritropoetin <sup>#</sup> u IJ/mL	11.3±5.8	14.7±6.9	18.5±4.9	0.08	<0.001	0.07

Sve su vrijednosti aritmetička sredina ± SD. p-vrijednost izračunata korištenjem post-hoc Tuckey HSD testa, a nakon značajnog rezultata (p <0,05) analizom varijance. <sup>#</sup>U parenhim poštednoj skupini bilo je 29 bolesnika, u ESWL skupini 31 bolesnik i u kontrolnoj skupini 21 bolesnik.

### 6.3.2. Parametri CKS nakon liječenja litijaze

Tablica 12 prikazuje promijene parametara CKS-e 3 mjeseca nakon zahvata. Najkraće rečeno, u parenhim poštednoj skupini 3 mjeseca nakon zahvata svi parametri CKS-e su se oporavili, ali ne i normalizirali, ako se usporede s kontrolnom skupinom. U parenhim poštednoj skupini hemoglobin je porastao za 9% (p<0.001), a eritrociti za 6% (p<0.001). Koncentracija eritropoetina u perifernoj krvi je porasla za 62% (p<0.001) i izjednačila se s koncentracijom eritropoetina u kontrolnoj skupini.

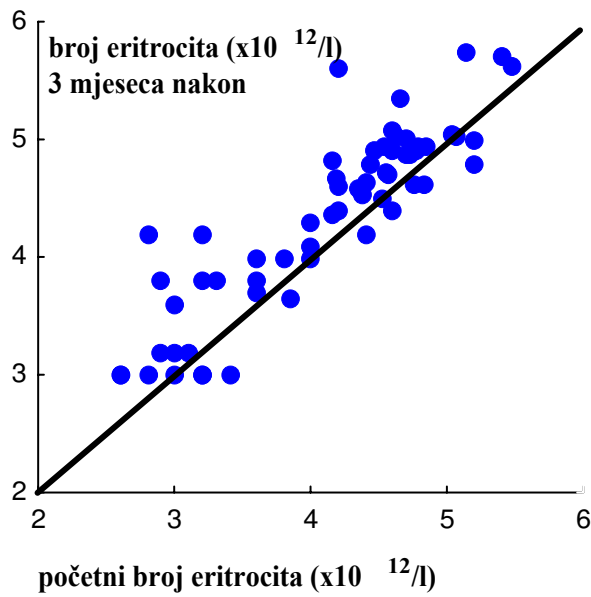
U bolesnika liječenih ESWL-om, porasla je vrijednost hematokrita za 5% (p=0.02) i broj retikulocita za 15% (p<0.001). Dok su vrijednosti eritropoetina, eritrocita i hemoglobina ostale nepromijenjena. Na slici 5 su prikazane individualne vrijednosti kroničnih promjena eritrocita i eritropoetina u obje skupine.

**Tablica 12.** Promjene parametara crvene krvne slike i serumske koncentracije eritropoetina nakon uklanjanja kamenca

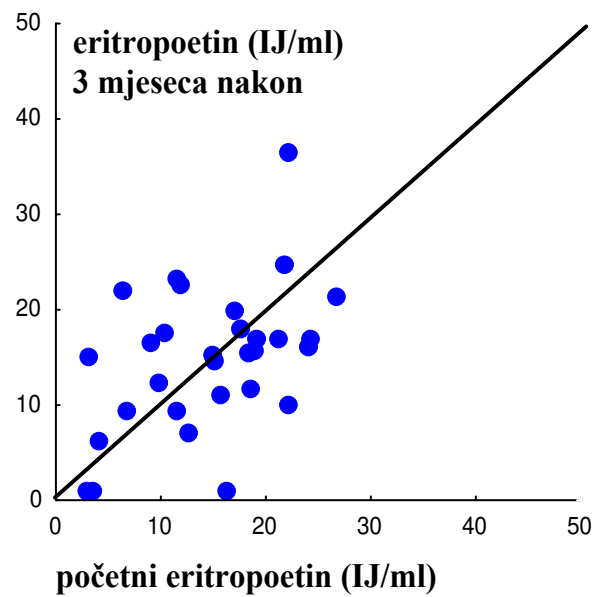
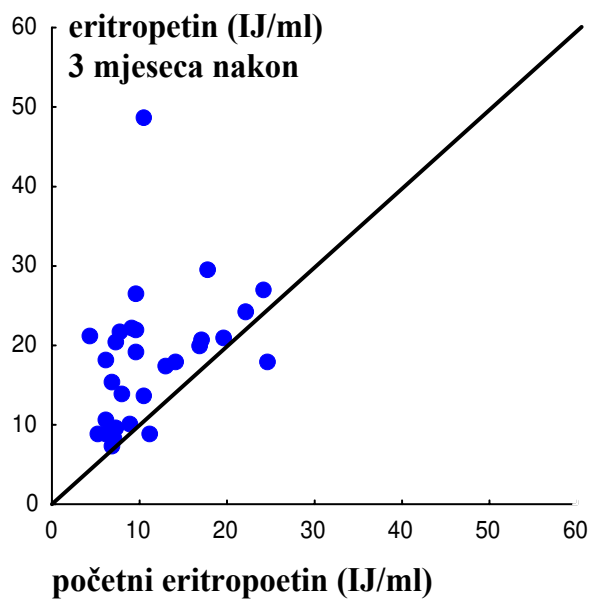
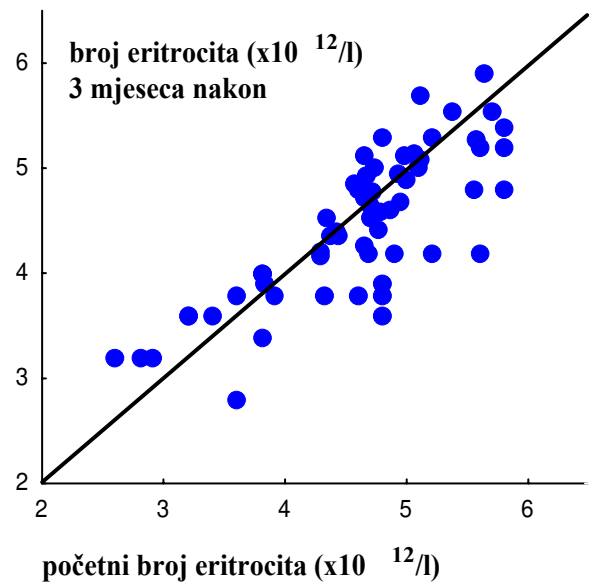
	početak	nakon 3 mjeseca	$\Delta$ (95% CI)	p
<i>OPERACIJA (n =55)</i>				
broj eritrocita x 10 <sup>12</sup> /l	4.21± 0.7	4.47±0.7	0.27 (0.16-0.37)	<0.001
hemoglobin u g/l	125±16	136±14	10.4 (7.6-13.3)	<0.001
hematokrit	0.399±0.04	0.429±0.04	0.03 (0.023-0.037)	<0.001
broj retikulocita u %	1.36±0.8	1.59±1.1	0.23 (-0.08 do 0.54)	0.14
eritropoetin u IJ/mL (n=28)	11.5±5.9	18.6±8.5	7.2 (3.9-10.5)	<0.001
<i>ESWL (n=53)</i>				
broj eritrocita x 10 <sup>12</sup> /l	4.58±0.8	4.51±0.7	-0.07 (-0.2 do 0.04)	0.22
hemoglobin u g/l	137±14	136±15	-0.9 (-3.1 do 1.3)	0.40
hematokrit	0.41±0.05	0.43±0.05	0.022 (0.013-0.03)	0.024
broj retikulocita u %	1.40±0.6	1.61±0.7	0.2 (0.035-0.37)	0.02
eritropoetin u IJ/mL (n=25)	15.4±7	15.5±7	0.02 (-3.3 do 3.3)	0.99

Sve su vrijednosti aritmetička sredina±SD. CI; konfidencijski interval (interval pouzdanosti).

## OPERACIJA



## ESWL



**Slika 5.** Individualne promjene vrijednosti eritrocita i eritropetina. Prikazana je i linija identiteta.

### 6.3.3. Višefaktorska analiza

Najznačajnija statistička varijabla u analizi varijanci s ponovljenim mjerenjima bila je interakcija između ispitivanih skupina i zavisne varijable hemoglobina ( $p < 0.001$ ), broja eritrocita ( $p < 0.001$ ) i hematokrita ( $p = 0.009$ ). Bolesnici s hidronefrozom imaju izraženiji porast hemoglobina nego bolesnici bez hidronefroze ( $p < 0.001$ ), a žene imaju veći porast broja eritrocita nego muškarci ( $p = 0.02$ ).

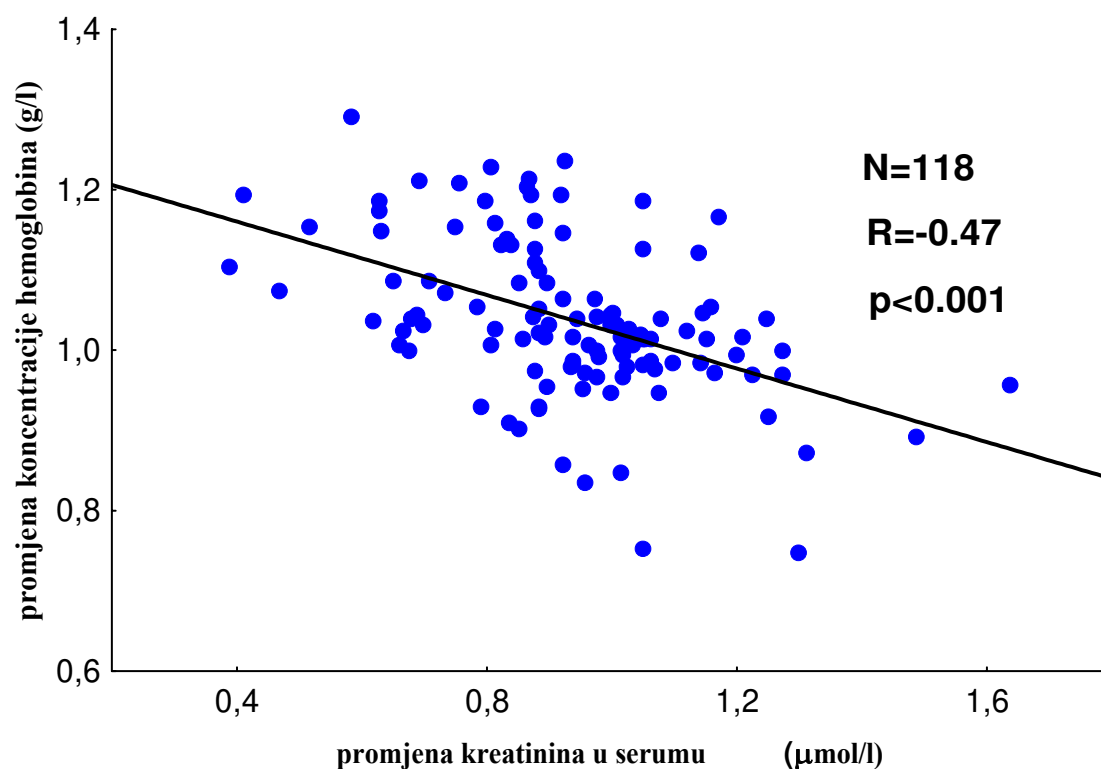
### 6.3.4 Linearne korelacije

Tablica 13 prikazuje koeficijente linearne regresije između individualnih promjena parametara bubrežne funkcije, BKO i parametara CKS-e. Najjača povezanost je između omjera hemoglobina i istraživanih varijabli. Između omjera retikulocita i ispitivanih varijabli nije bilo značajnih korelacija. Na slici 6 prikazana je linearna korelacija između kroničnih promjena (omjer između koncentracije 3 mjeseca nakon zahvata i početne vrijednosti) koncentracije hemoglobina i kreatinina. U tablici 14 su prikazane značajne korelacije između veličine kamenca i parametara bubrežne funkcije i CKS.

**Tablica 13.** Koeficijenti linearne korelacije promjena bubrežne funkcije, bubrežnog krvožilnog otpora (BKO) i crvene krvne slike u svih bolesnika

	omjer hemoglobina	omjer eritrocita	omjer hematokrita	omjer eritropoetina (n=56)
omjer kreatinina (n=118)	-0.47 ( $< 0.001$ )	-0.21 ( $< 0.02$ )	NZ	-0.31 (0.02)
omjer klirensa kreatinina (n=59)	0.54 ( $< 0.001$ )	0.26 (0.04)	NZ	/
omjer BKO litijačnog bubregu (n=59)	-0.72 ( $< 0.001$ )	-0.46 ( $< 0.001$ )	-0.30 0.02	/
omjer ukupnog BKO (n=59)	-0.71 ( $< 0.001$ )	-0.43 ( $< 0.001$ )	-0.27 0.04	/

Svi su parametri koeficijenti korelacije i (p vrijednost). NZ=neznačajno ( $p > 0.05$ ).



**Slika 6.** Linearna korelacija povezanosti intraindividualnih kroničnih promjena kreatinina i hemoglobina u svih bolesnika

**Tablica 14.** Linearne korelacije veličine kamenca te početnih parametara crvene krvne slike i bubrežne funkcije u svih bolesnika

	veličina kamenca		
	broj bolesnika	koeficijent korelacije	p
kreatinin	122	0.22	0.015
klirens kreatinina	60	-0.48	<0.001
hemoglobin	122	-0.36	<0.001
eritrociti	122	-0.36	<0.001
retikulociti	122	-0.25	0.006

### **6.3.5. Promjene u podskupini bolesnika s nefrolitijazom i ureterolitijazom**

Kod 26 bolesnika s ureteralnim kamencem početni eritrociti su više za 16% (<0.001), hemoglobin za 8% (0.005) i retikulociti za 34% (p=0.02), nego u 29 bolesnika s nefrolitijazom. U odnosu na bolesnike s nefrolitijazom, početni eritropoetin u bolesnika s ureteralnim kamencem bio je niži za 43% (10.2 vs. 14.6 IU/ml, p=0.07). Ukratko, sve vrijednosti parametara CKS-e (osim retikulocita) značajno su se oporavile u obje podskupine bolesnika. Veći oporavak je zabilježen nakon pijelolitotomije, nego uretrolitolapaksije. Tri mjeseca nakon operativnog uklanjanja ureteralnih kamenaca značajno su porasle koncentracije eritropoetina ( $\Delta=5.4$ ; 95% CI=2.6-8.2; p=0.001), hemoglobina ( $\Delta=5.0$ ; 95% CI=0.6-9.4; p=0.03), hematokrita ( $\Delta=0.02$ ; 95% CI=0.008-0.03; p=0.002) i eritrocita ( $\Delta=0.2$ ; 95% CI=0.09-0.32; p=0.001). Nakon pijelolitotomije značajno su porasle koncentracije eritropoetina ( $\Delta=12$ ; 95% CI=1.3-22; p=0.03), hemoglobina ( $\Delta=14$ ; 95% CI=11-18; p<0.001), hematokrita ( $\Delta=0.04$ ; 95% CI=0.03-0.05; p<0.001) i eritrocita ( $\Delta=0.3$ ; 95% CI=0.15-0.47; p<0.001).

### **6.3.6. Promjene u podskupini bolesnika s rezidualnim kamencem**

U parenhim poštednoj skupini početna koncentracija hemoglobina je za 12 % (112 vs 125 g/l) manja nego u glavnoj ispitivanoj skupini. Broj eritrocita je za 18% manji ( $3.56$  vs.  $4.21 \times 10^{12}/l$ ). Tri mjeseca nakon zahvata u parenhim poštednoj skupini koncentracija hemoglobina je porasla za 12 g/l (95% CI=5.6-19.2; p=0.01), a hematokrita za 10% ( $\Delta=0.03$ ; 95% CI= 0.02-0.04; p=0.001). U ESWL skupini početne vrijednosti ove podskupine slične su vrijednostima glavne istraživane ESWL skupine. Tri mjeseca nakon ESWL-a eritrociti su pali za 8% (p=0.1), hemoglobina za 5% (p=0.1), a eritropoetin je porastao za 24% (p=0.22).

## **6.4. Evaluacija ostalih parametra**

Srčana frekvencija: je u obje skupine bolesnika 3 mjeseca nakon značajno niža. U skupini bolesnika s parenhim poštednim zahvatom srčana frekvencija se s predoperativnih 73 otkucaja u minuti spustila na 70, a u ESWL skupini sa 77 na 74.

Promjene u 24-satnoj mokraći: najznačajnija promjena u bolesnika parenhim poštedne skupine je gotovo dvostruki porast koncentracije kalcija. Od drugih parametara kod operiranih bolesnika nađena je pojačane ekskrecije ureje i natrija (Tablica 15). Pojačane, ali statistički neznačajne promjene ekskrecije elektrolita i dušičnih spojeva nađene su i u ESWL skupini.

Koncentracije: elektrolita u serumu (natrija, kalija, kalcija, željeza), albumina, proteina i ureje u serumu nisu se značajno mijenjale 3 mjeseca nakon zahvata, a predoperativne vrijednosti svih parametara su bile u granicama normale.

Broj trombocita u obje ispitivane skupine bio je gotovo isti na početku i kraju studije, te u toj populaciji stanica nije bilo abnormalnosti.

Broj leukocita u obje skupine na početku bio je u granicama normale, te se neznajčajno smanjio 3 mjeseca nakon zahvata.

Volumen plazme je određivan kod 12 bolesnika ESWL skupine i 12 bolesnika parenhim poštodne skupine. Kod bolesnika u obje skupine nije bilo značajnih promjena nakon 3 mjeseca.

**Tablica 15.** Učinak uklanjanja kamenaca gornjeg dijela urotrakta na parametre 24-satne mokraće u obje skupine bolesnika

	početak	nakon 3 mjeseca	p
<i>OPERACIJA (n=30)</i>			
volumen mokraće (ml)	1886±898	1760±567	0.39
kreatinin (μmol/dan)	10137±4934	11093±4339	0.39
ureja (mmol/dan)	276±120	354±165	0.006
kalij (mmol/dan)	51±17	59±16	0.09
natrij (mmol/dan)	156±63	189±87	0.04
kalcij (mmol/dan)	3.2±2.2	6.2±5.1	<0.001
<i>ESWL (n=32)</i>			
volumen mokraće (ml)	1828±617	1591±453	0.05
kreatinin (μmol/dan)	10712±4411	10637±3369	0.92
ureja (mmol/dan)	307±153	334±114	0.19
kalij (mmol/dan)	58±22	60±25	0.53
natrij (mmol/dan)	168±69	183±75	0.22
kalcij (mmol/dan)	5.0±3.6	5.9±4.9	0.10

Sve su vrijednosti aritmetička sredina ± SD.



## 7. RASPRAVA

Istraživane skupine nisu se razlikovale antropometrijski, ali je parenhim poštedna skupina imala veće kamence, veću pridruženu hidronefrozu i lošiju početnu bubrežnu funkciju. To su očekivane razlike i posljedica su koncepcije istraživanja. Naravno, indikacije za ESWL i otvorenu operaciju su različite, pa nisam mogao dobiti usporedive skupine. Međutim, u svjetlu lošije početne bubrežne funkcije i pridružene hidronefroze, rezultati kod parenhim poštednih metoda izgledaju još bolje.

### 7.1. Arterijski tlak

Iako se ESWL povezuje s indukcijom arterijske hipertenzije, posebno nakon davanja velike doze udarnih valova, u ovom istraživanju nisu uočene promjene arterijskih tlakova u bolesnika kojima je kamenac uspješno uklonjen ESWL-om (glavna istraživana skupina). No, u 13 bolesnika koji nakon ESWL-a imaju rezidualni kamenac registriran je porast sistoličkog tlaka od 3 mm Hg ( $p=0.13$ ).

Pojava arterijske hipertenzije nakon ESWL-a vezana je uz količinu danih udarnih valova tijekom zahvata. U studijama gdje je broj danih udaraca bio od 1800 do 9000 nađena je veća stopa novooboljelih od arterijske hipertenzije, nego u studijama gdje je dati broj udarnih valova bio od 800 do 1830 (52, 56, 59, 60). Nedostatak potonjih studija je što imaju vrlo malo podataka o rezidualnim kamencima nakon zahvata.

Iako su bolesnici u ovoj studiji primili visoke doze udarnih valova (1800-9000 udaraca) porast arterijskog sistoličkog tlaka zabilježen je samo u bolesnika s rezidualnim kamencem. Prema tome, smatram da osim dane doze udarnih valova značajnu ulogu u etiologiju povećanja arterijskog tlaka mogu imati rezidualni i recidivni kamenci, prije svega ako se zna da je ESWL povezan s velikim brojem recidiva i rezidua (116). No, za bolju evaluaciju bolesnika s rezidualnim kamencem nakon ESWL-a potrebno je ekstenzivnije istraživanje.

U dostupnoj literaturi postoje samo dva članka o kroničnim promjenama arterijskog tlaka nakon uklanjanja kamenaca različitim metodama (92, 93). U prvom radu Lingeman i sur. su u 731 bolesnika nakon ESWL-a našli značajni porast dijastoličkog tlaka od 0.78 mm

Hg i neznatni pad dijastoličkog tlaka od 0.88 mm Hg u 171 bolesnika liječenog URS-om. Strohmaier i sur. nakon praćenja od 2 godine kod svih bolesnika liječenih zbog litijaze nalaze porast dijastoličkog i sistoličkog tlaka bez obzira na metodu liječenja (92). U oba potonja rada autori nisu prikazali podatke o ulaznim i izlaznim kliničkim parametrima bolesnika. Nemamo podataka da li se radilo o jednostranoj ili obostranoj litijazi, kao i da li je bila prisutna hidronefroza ili infekcija. No, ipak najvažniji nedostatak oba rada je neprikazivanje i neodvajanje bolesnika s rezidualnim i recidivnim kamencima. Prema tome, u ova dva rada autori nisu imali dobar model kako bi odgovorili na dva ključna pitanja povezanosti metode liječenja i arterijskog tlaka. Prvo, nisu odgovorili na pitanje da li su promjene arterijskog tlaka reverzibilne i drugo, kod kojih bolesnika nakon zahvata dolazi do smanjenja arterijskog tlaka.

Prema tome, ovo je prva studija koja je odgovorila na ta dva ključna pitanja.

Ukratko, ovaj rad jasno pokazuje da su predoperativno registrirane više vrijednosti arterijskog tlaka i da su te vrijednosti nakon zahvata niže, ukoliko se jednostrani simptomatski kamenac ukloni metodom koja čuva bubrežni parenhim. To je vrlo važan argument u korist ovih metoda u usporedbi s ESWL-om. S obzirom na veliku učestalost urolitijaze, čak i njene male posljedice na arterijski tlak su važne, te ovaj problem ne valja gledati isključivo u kontekstu nastanka očiglednog hipertenzivnog stanja. Tijekom opstrukcije nastaju funkcionalne promjene koje se mogu većim dijelom popraviti ukoliko se kamenac ukloni metodama koje neće dodatno oštetiti bubrežni parenhim. Nadalje, mišljenja sam da je pozitivan učinak uklanjanje kamenaca ESWL-om poništen negativnim učinkom kolateralnih lezija ove metode, te je potrebno rezultate ESWL-a reinterpretirati. Tako je po svemu sudeći današnja kontroverza da li ESWL uzrokuje malo povećanje arterijskog tlaka krivo postavljena (4, 22, 43, 47, 49, 51, 53-55, 59, 60, 62, 75, 88, 117-121), već bi trebalo odgovoriti zašto ova metoda ne dovodi do pada arterijskog tlaka.

Najčešće se u literaturi uz porast arterijskog tlaka nakon ESWL-a vezuje porast koncentracije renina (49, 50, 121). Uglavnom su istraživani akutni učinci ESWL-a na koncentraciju renina. No, međusobne povezanosti promjena renina i arterijskog tlaka nakon dužeg praćenja u bolesnika liječenih ESWL-om do ove studije nisu analizirane. U ovoj sam studiji 3 mjeseca nakon ESWL-a našao pad reninske aktivnosti plazme periferne krvi (granično neznatjan). Prema tome, nameće se zaključak da bi renin mogao biti odgovoran za rani porast arterijskog tlaka nakon ESWL-a, ali ne i za promjene arterijskog tlaka koje nastaju nakon dužeg perioda.

Janetschek i sur. su kod novooboljelih bolesnika od arterijske hipertenzije nakon ESWL-a našli povišeni intrarenalni indeks otpora u bubregu izloženom udarnim valovima (62). Gotovo polovica bolesnika s povišenim intrarenalnim indeksom otpora razvila je arterijsku hipertenziju unutar dvije godine od ESWL-a (62). Također su našli snažnu povezanost ( $R=0.90$ ) između arterijskog tlaka i bubrežnog indeksa otpora, te su zaključili da je kod ovih bolesnika arterijska hipertenzija renovaskularnog porijekla.

U ovoj studiji, u bolesnika koji 3 mjeseca nakon ESWL-a nisu imali rezidualni kamenac registriran je pad BKO-a liječenog bubrega za 18% ( $p=0.08$ ), ali je BKO i dalje ostao na višoj razini. Tako je tri mjeseca nakon ESWL-a, BKO liječenog bubrega bio 65% viši nego neliječenog bubrega. Iako u ovih bolesnika 3 mjeseca nakon ESWL-a nisu nađene promjene arterijskog tlaka, a zbog kronično povišene vrijednosti BKO nameće se potreba ponovne evaluacije ovih bolesnika nakon dužeg perioda. S druge pak strane u parenhim poštenoj skupini 3 mjeseca nakon pad BKO liječenog bubrega bio je 68% i izjednačio se s BKO-om neliječenog bubrega (3 mjeseca nakon, u oba bubrega BKO 0.19 j.o.). U ESWL podskupini bolesnika s rezidualnim kamencem, ne samo da nije došlo do pada BKO, već je zabilježen njegov porast od 17%. Prema tome, smatram da su ključni faktori koje dovode do smanjenja BKO: 1. uklanjanje kamenca, pa prema tome i opstrukcije, te 2. metoda liječenja (koja ne oštećuje bubrežni parenhim).

Drugi pak autori smatraju da je porast arterijskog tlaka prirodan tijekom bolesti bolesnika s urolitijazom (84, 92), te smatraju da je poremećaj metabolizma kalcija (hiperkalciurija) glavni pokretač razvoja obje bolesti.

Mehanizam kojim bubrezi reguliraju arterijski tlak je kompleksan i do kraja nerazjašnjen (1, 122). Od ranije je poznato da neke bubrežne bolesti kao što su bubrežna arterijska stenoza, kronični pijelonefritis, policistični bubrezi i opstruktivna uropatija mogu dovesti do porasta arterijskog tlaka i sporadične arterijske hipertenzije (88). Kod jednostrane i obostrane hidronefroza registriran je porast arterijskog tlaka i njegovo sniženje nakon što je uklonjena opstrukcije (88-90, 123-128). No, uzroci porasta arterijskog tlaka u ovih bolesnika s opstruktivnom uropatijom nisu poznati. Kao mogući mehanizmi navode se: volumna ekspanzija, visoke vrijednosti renina, pojačana simpatička aktivnost, oštećena bubrežna funkcija ili gubitak renomedularnih vazodilatacijskih supstanci. Općenito se smatra da djelomično opstruirani bubreg uspijeva održati homeostazu soli i vode, usprkos sniženjima glomerulske filtracije i protoka krvi. Ipak, i najbolji kontrolni mehanizam zahtijeva izvjestan

pomak kontrolne varijable, što govori da bi bubrežna opstrukcija uvijek imala nekakve posljedice na arterijski tlak.

U ovom sam radu također pokušao istražiti mehanizam smanjenja arterijskog tlaka u parenhim poštednoj skupini, određivanjem BKO-a, reninske aktivnosti plazme i volumena plazme.

U ovoj studiji je uočeno da 3 mjeseca nakon pijelolitotomije pad arterijskog tlaka paralelno prati smanjenje BKO-a. Ove promjene BKO-a mogu se čak i u cijelosti opisati s promjenama arterijskog tlaka u ovoj skupini. Poznato je da bubrezi uzimaju oko 1/5 srčanog minutnog volumena, a da je protok krvi u organe proporcionalan vaskularnoj vodljivosti. Iz tog slijedi da je bubrežni vaskularni sustav odgovoran za 1/5 ukupne periferne vaskularne vodljivosti. To znači da 60% povećanja ukupne bubrežne vodljivosti uočene 3 mjeseca nakon zahvata, implicira oko 12% povećanje ukupne periferne vodljivosti. Ako srčani minutni volumen, koji je produkt arterijskog tlaka i ukupnog perifernog otpora, ostaje nepromijenjen, ovo 12% povećanje periferne vodljivosti treba rezultirati u 10% smanjenju srednjeg arterijskog tlaka. Kod ispitivanih bolesnika je nađeno smanjenje srednjeg arterijskog tlaka za 9%. Ovo jednostavno objašnjenje potvrđuje i uočena korelacija arterijskog tlaka i ukupnog BKO-a. Druga je mogućnost da je uklanjanje kamenca povezano s padom minutnog volumena srca. Također možemo spekulirati da bolovi izazvani kamencem mogu dovesti do porasta simpatičkog tonusa, posebno u dobro inerviranom organu kao što je bubrež. Početne vrijednosti BKO bile su povišene u opstruiranom bubregu u obje skupine. Tri mjeseca nakon uklanjanja opstrukcije u parenhim poštednoj skupini nađen je i značajni pad BKO neliječenog bubrega za 26% ( $p=0.03$ ). Ovo sugerira prisutnost reno-renalnog refleksa, elaboriranog na životinjskim modelima (29, 30). U ESWL skupini početni BKO neliječenog bubrega bio je za 14% niži nego neliječenog bubrega parenhim poštedne skupine. No, tri mjeseca nakon ESWL-a, zabilježen je manji pad BKO neliječenog bubrega od samo 5%.

Reninska aktivnost plazme periferne krvi od ranije je određivana u pacijenta koji su imali povišene vrijednosti arterijskog tlaka uzrokovanog jednostranom hidronefrozom (129-134). Jedne studije su našle predoperativno normalne vrijednosti reninske aktivnosti plazme (123, 124), dok su u drugim studijama nađene povišene predoperativne vrijednosti (125-128). No, međusobne povezanosti promjena arterijskog tlaka i reninske aktivnosti plazme periferne krvi nakon dužeg praćenja u bolesnika kojima je kamenac uklonjen jednom od metoda koja čuvaju bubrežni parenhim nisu analizirane u dosadašnjim izvješćima (što i nije bilo moguće zbog nepoznavanja važnosti metode u liječenju opstrukcije!). U dostupnoj literaturi postoji

samo jedan prikaz slučaja (129). U ovom prikazu autori izvještavaju o arterijskoj hipertenziji i povišenoj reninskoj aktivnosti plazme u pacijenta s odljevnim kamencem bubrega. Nakon uklanjanja kamenca (pijelolitotomije) i opstrukcije akutno nalaze pad reninske aktivnosti plazme i arterijskog tlaka (129). U naših bolesnika registriran je porast reninske aktivnosti plazme 3 mjeseca nakon parenhim pošteđnog zahvata. Smatram da je ovaj porast rezultat oporavka cjelokupne funkcije bubrega i da renin nije čimbenik kroničnog pada arterijskog tlaka. Predoperativno su bolesnici parenhim pošteđne skupine imali lošiju bubrežnu funkciju, veći stupanj hidronefroze i veći broj bolesnika s hidronefrozom nego ESWL skupina. Od ranije je poznato da tijekom opstruktivne uropatije nastaju funkcionalna tubularna oštećenja (66-69), a da je sekrecija renina povezana s tubularnom funkcijom (1). Pa prema tome, oštećena tubularna funkcija tijekom bubrežne opstrukcije može utjecati na razinu reninske aktivnosti plazme. Također je uočeno da aktiviranjem sustava renin-angiotenzin pojačano nastaju faktori: TGF- $\beta$ 1, TNF, osteopontin, VCAM-1 i NF-B (71-73). Ovi faktori svojim intrarenalnim djelovanjem mogu izazvati bubrežno oštećenje tijekom opstruktivne uropatije (71-73). S obzirom na ovu potonju činjenicu moguće je da predoperativno niža vrijednost reninske aktivnosti plazme u bolesnika parenhim pošteđne skupine ima zaštitni mehanizam od daljnjeg oštećenja bubrežnog parenhima.

U dijela bolesnika određivan je volumen plazme prije zahvata u obje skupine i nakon terapije. Prilikom određivanja volumena plazme razrjeđenjem radionuklidnog indikatora, a tijekom ponavljanih mjerenja nađena su velika intraindividualna odstupanja. Iako je korištena najbolja neinvazivna metoda određivanja volumena plazme, a zbog velikih intraindividualnih promjena nakon opetovanih mjerenja, te malih očekivanih kroničnih promjena samog volumena od 1-2%, ovom studijom nisam uspio niti potvrditi niti odbaciti tezu o volumnoj ekspanziji.

Ukratko, 3 mjeseca nakon zahvata pad arterijskog tlaka može se objasniti padom bubrežnog krvožilnog otpora u bolesnika koji su liječeni parenhim pošteđnim metodama.

## 7.2. Crvena krvna slika

Do ove studije, nitko nije razmotrio mogućnost da i djelomična urinarna opstrukcija izazvana kamencem i prolazno oštećenje bubrežne funkcije uzrokuje nedovoljnu sekreciju eritropoetina i smanjenje parametara crvene krvne slike. Nadalje, postavlja se pitanje da li različite metode uklanjanja urinarne opstrukcije dovode do oporavaka koncentracije eritropoetina i crvene krvne slike.

Iako su već od ranije opisani hematurija i intrarenalni hematomi, kao vrlo česte komplikacije ESWL-a, podataka o dugoročnim učincima na CKS-u i koncentraciju eritropoetina nema.

Glede mogućih učinaka urinarne opstrukcije na crvenu krvnu sliku kod ljudi, od prije je uočena samo povezanost kroničnog zatajenja bubrega i anemije (2, 94-99). Kod bolesnika s različitim stupnjem kroničnog bubrežnog zatajenja, anemija je izraženija tim što su vrijednosti parametara bubrežne funkcije lošiji (kreatinin, klirens kreatinina, glomerulska filtracija) (91-93). Smatra se da je relativni manjak eritropoetina ključni faktor anemije u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem (2, 94, 97-100). Ovaj relativni manjak u stvaranju eritropoetina posebno je izražen kod bolesnika izloženih hipoksiji (101-103).

U ovoj studiji sam našao značajno niže predoperativne vrijednosti gotovo svih parametara CKS-a, a posebno kod bolesnika liječenih parenhim poštednim zahvatom, nego u kontrolnoj skupini. S obzirom na veliku učestalost nefrolitijaze, čak i njene male posljedice na crvenu krvnu sliku su važne, te ih ne valja gledati isključivo u kontekstu nastanka anemije.

Kod operiranih bolesnika koncentracija hemoglobina i broja eritrocita ne samo da je manja u odnosu na kontrolnu skupinu, već su njihove vrijednosti ispod donje granice normalnih vrijednosti našeg laboratorija (normalne vrijednosti koncentracije hemoglobina 120-180 g/l, a za eritrocite  $4.2-6.1 \times 10^{12}/l$ ). Većina početnih parametara CKS-e bila je niža i kod bolesnika liječenih ESWL-om.

Dakako, važnije su promjene koje se odnose na duži vremenski period (3 mjeseca nakon zahvata). Uočena su poboljšanja svih parametara CKS-e u bolesnika liječenih parenhim poštednom metodom. Iako su početni parametri CKS-e bili niži i u bolesnika liječenih ESWL-om u odnosu na kontrolnu skupinu (posebno u žena), nije zabilježen oporavak istih 3 mjeseca nakon ESWL-a, kao što je to registrirano u parenhim poštednoj skupini (dapače, čak je nađen manji pad eritrocita i hemoglobina). U akutnoj fazi nakon ESWL-a kamenaca bubrega od ranije su opisane makro i mikrohematurije (4). Prema tome, ove neželjene posljedice ESWL-a

moгу biti uzrok malog pada koncentracije hemoglobina i broja eritrocita i u naših pacijenata nakon ESWL-a.

Također u ovoj studiji je uočena početna niža koncentracija eritropoetina i njegov oporavak nakon što je kamenac uklonjen bez dodatnog oštećenja parenhima. Nakon ESWL-a koncentracija eritropoetina je ostala ista, na nešto nižoj razini nego u kontrolnoj skupini.

U dostupnoj literaturi postoji samo nekoliko radova na životinjskom modelu o povezanosti smanjene sinteze eritropoetina i bubrežne lezije. U tim studijama ozljede bubrežnog parenhima su izazvane podvezivanjem uretera, podvezivanjem bubrežne arterije ili direktnom ozljedom parenhima (102-109, 130). Maxwell i sur. su nakon bubrežne opstrukcije zabilježili smanjenu razinu eritropoetina u plazmi, smanjen broj stanica koje stvaraju eritropoetin, te normalan odgovor na sintezu eritropoetina nakon jake stimulacije hipoksijom (103). Također smatraju da se nove stanice koje stvaraju eritropoetin regrutiraju iz populacija stanica sličnih fibroblastima (103). Necas i sur. su nakon podvezivanja uretera opisali smanjenu ekspresiju eritropoetinske-mRNA u opstruiranom bubrega unutar prva dva dana opstrukcije, te oporavak sekrecije od 4 do 22 dana nakon što je bila inducirana hipoksija s ugljičnim monoksidom (109). Šezdeset dana nakon opstrukcije nalaze potpuni gubitak sekrecije eritropoetinske-mRNA iz opstruiranog bubrega (109). Pagel i sur. ne nalaze značajni porast eritropoetina u plazmi nakon što su smanjili bubrežni protok krvi na samo 10%, unatoč padu parcijalnog tlaka kisika u bubrežnoj veni, ali nalaze jaki porast eritropoetina nakon izlaganja istog bubrega hipobaričnoj hipoksiji (130). Ovi radovi na eksperimentalnim životinjskim modelima ukazuju na reverzibilnost procesa ukoliko se opstrukcija ukloni na vrijeme.

Poznato je da je hipoksija tkiva glavni pokretač sinteze eritropoetina, te kod zdravih osoba sinteza eksponencijalno raste s padom koncentracije hemoglobina u krvi (2, 94). Smatra se da je funkcija proksimalnih tubula bubrežni signal sinteze eritropoetina: što je ona manja, manje je i stvaranje eritropoetina (131, 132). Drugi pak smatraju da je vazokonstriktorni efekt angiotenzina 2 u kortikalnim područjima bubrega ključni bubrežni signal otpuštanje eritropoetina, jer dovodi do relativne hipoksije korteksa (133, 134).

Smatram da se ne mogu zanemariti niti učinci prisutnog edema intersticija na produkciju eritropoetina tijekom opstruktivne uropatije. Poznato je da su stanice koje stvaraju eritropoetin smještene peritubularno u unutarnjem dijelu bubrežne kore, a prisutni edem intersticija tijekom opstruktivne uropatije može suprimirati njihovu aktivnost.

### **7.3. Pilot pokus (24-satno mjerenje arterijskog tlaka)**

Tijekom ove studije proveden je pilot pokus mjerenja arterijskog tlaka 24 satnim mjeračem tlaka s ciljem uvida u promjenu arterijskog tlaka u bolesnika s litijazom. Najvažniji podaci su: 1. porast dijastoličkog tlaka 3 mjeseca nakon ESWL-a, 2. smanjenje noćnog dijastoličkog i sistoličkog arterijskog tlaka u parenhim poštednoj skupini, ali ne i u ESWL skupini, 3. normalni noćni padovi arterijskih tlakova, prije i nakon ESWL-a, ali ne kod bolesnika prije i nakon parenhim poštednog zahvata. Ovim pilot pokusom dobio sam važne spoznaje o promjeni arterijskog tlaka u bolesnika s kamencima gornjeg dijela urotakta, ali za ozbiljne komentare potrebna je ekstenzivnija studija. Posebno je potrebno istražiti zašto ne dolazi do noćnog pada arterijskog tlaka u bolesnika koji su imali početnu lošiju bubrežnu funkciju i izraženiju opstrukciju i hidronefrozu.



## 8. ZAKLJUČCI

- Jednostrana bubrežna opstrukcija izazvana kamencem ima klinički relevantne posljedice na arterijski tlak i crvenu krvnu sliku.
- Uklanjanjem opstrukcije izazvane kamencem, metodama koje ne izazivaju oštećenja bubrežnog parenhima dolazi do smanjenja arterijskog tlaka i povećanje mase eritrocita i koncentracije eritropoetina u perifernoj krvi.
- ESWL, danas pretežita metoda terapije simptomatske bubrežne litijaze ima kronične neželjene posljedice, koje treba odvagnuti nasuprot njene jednostavnosti i neinvazivnosti.
- Posebnu pozornost valja obratiti kod bolesnika s rezidualnim kamencem liječenih ESWL-om.
- Bolesnici koji se odluče na uklanjanje bubrežnog kamena ESWL-om valjaju biti upozoreni da im se poslije ESWL-a vrijednost arterijskog tlaka i parametara crvene krvne slike neće popraviti.

## 9. SAŽETAK

**POZADINA I HIPOTEZE:** Poznato je da bubrezi sudjeluju u dugoročnoj regulaciji arterijskog tlaka, kao i da posebne bubrežne stanice luče hormon-eritropoetin, koji pospješuje stvaranje eritrocita. Hipoteze istraživanja su: 1. kronična urinarna opstrukcija uslijed kamenca urotrakta ometa te bubrežne funkcije, dovodeći do povišenja arterijskog tlaka i smanjenja stvaranja eritrocita; 2. ti učinci mogu biti reverzibilni ako se bubrežni ili ureteralni kamenac ukloni kirurški, metodom koja ne oštećuje bubrežni parenhim, ali ne i nakon izvantjelesne litotripsije udarnim valovima (ESWL), za koju je poznato da može uzrokovati kronične ozljede bubrežnog parenhima.

**CILJ:** 1. Usporediti razine eritropoetina u perifernoj krvi, te parametre crvene krvne slike između bolesnika sa simptomatskom urolitijazom i usklađenom kontrolnom skupinom. 2. Istražiti promjene arterijskog tlaka, bubrežnog krvožilnog otpora (BKO), razine renina i eritropoetina u perifernoj krvi, te parametara crvene krvne slike (CKS) tri mjeseca nakon uklanjanja urinarnih kamenaca, u dvije skupine bolesnika, jednoj podvrgnutoj parenhim-poštednoj operaciji, a drugoj ESWL metodi.

**ISPITANICI:** Sto trideset dva bolesnika sa simptomatskom jednostranom litijazom gornjeg dijela urotrakta, te 333 kontrolna ispitanika usklađenih po dobi i spolu (143 bolnička i 190 izvanbolnička ispitanika, bez znakova ili povijesti bolesti za koje se zna da pogađaju eritropoezu). Šezdeset šestero bolesnika (37 žena i 29 muškaraca, medijan dobi 53 godine, u rasponu 23-82 godina, prosječne veličine kamenca 2.5 cm) liječeno parenhim-poštednim zahvatom. U drugih šezdeset šest bolesnika (33 žene i 33 muškarca, medijan dobi 51 godina, u rasponu 21-78 godina, prosječne veličine kamenca 1.5 cm) provedena je izvantjelesna litotripsija. U 55 (83%) bolesnika kamenac je uspješno uklonjen parenhim poštednom operacijom, a u pedeset trojice (80%) ESWL-om. Dvadeset i četvoro bolesnika (13 otvorena operacija, 11 ESWL) isključeno je iz istraživanja zbog rezidualnog ili recidivnog kamenca 3 mjeseca nakon zahvata.

**METODE:** U 29 bolesnika kamenci su uklonjeni intrasinusnom Gil-Vernetovom pijelolitotomijom, u 14 bolesnika otvorenom ureterolitotomijom, u 12 bolesnika ureterorenoskopijom, i u 53 bolesnika ESWL-om koji su primili od 1800-9000 udarnih valova elektromagnetskog litotrioptora. Arterijski tlakovi su mjereni u svih pacijenta sfingomanometrom, a u 63 bolesnika oscilometrijskom metodom i u 11 bolesnika 24-satnim mjerjačem arterijskog tlaka. Reninska aktivnost plazme i serumska koncentracija eritropoetina

određeni su radioimunoesejem. Bubrežni krvožilni otpor (BKO) izračunat je iz arterijskog tlaka i bubrežnog protoka krvi, procijenjenog pomoću radionuklidne scintigrafije bubrega i razrjeđenja radioindikatora.

**REZULTATI:** Početna vrijednost BKO opstruiranog bubrega u obje skupine bolesnika bila je dvostruko viša nego neopstruiranog bubrega. Reninska aktivnost plazme bila je gotovo dvostruko niža u operiranih pacijenta nego u ESWL skupini. Gotovo sve početne vrijednosti parametra CKS-e značajno bile su niže u obje skupine bolesnika nego u kontrolnoj skupini. U operiranih bolesnika koncentracija eritropoetina bila je niža za 64% nego u kontroli. Tri mjeseca nakon parenhim poštedne operacije sistolički arterijski tlak se smanjio za 7 mm Hg (95% interval pouzdanosti (CI) 5-10 mm Hg), a dijastolički tlak za 4 mm Hg (95% CI 2-7 mm Hg). U ESWL-skupini vrijednosti arterijskih tlakova ostale su nepromijenjene. BKO opstruiranog bubrega vratio se na normalnu vrijednost u operiranih bolesnika, a nakon ESWL-a ostao je na višoj razini. Reninska aktivnost plazme u parenhim poštednoj skupini porasla je za 32%, a u ESWL skupini smanjila se za 26%. Koncentracija hemoglobina porasla je za 9 g/l (95% CI 8-13 g/l), eritropoetina periferne krvi za 7 IJ/ml (95% CI 4-11 IJ/ml) nakon parenhim poštednog zahvata, a nakon ESWL ostala nepromijenjena.

**ZAKLJUČCI:** Jednostrana bubrežna opstrukcija izazvana kamencem ima klinički relevantne posljedice na arterijski tlak i crvenu krvnu sliku. Uklanjanjem opstrukcije izazvane kamencem metodama koje ne izazivaju oštećenja bubrežnog parenhima dolazi do smanjenje arterijskog tlaka i normaliziranja bubrežnog krvožilnog otpora, te oporavka parametra crvene krvne slike, što se ne događa nakon izvantjelesne litotripsije udarnim valovima.

## 10. SUMMARY

**BACKGROUNDS AND AIMS:** It is known that kidneys contribute to long-term regulation of arterial blood pressure and that specialized renal cells secrete a hormone-erythropoietin that up-regulates the production of red blood cells. The research hypotheses are: 1. chronic urinary obstruction impairs both of these renal functions, leading to increased arterial blood pressure and decreased red blood cell mass; 2. these detrimental effects can be reversed if renal or ureteral stone is removed surgically, without collateral damage to renal parenchyma, but not after extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL), which is known to likely cause the chronic lesions of renal parenchyma.

**AIMS:** 1. To compare the parameters of the red blood cell count and peripheral levels of erythropoietin between patients with symptomatic urolithiasis and matched controls. 2. To investigate changes of the arterial blood pressure, renal vascular resistance (RVR) and peripheral levels of rennin and erythropoietin 3 month after in two patient groups, one subjected to parenchymal-saving open surgery, the other to ESWL.

**PARTICIPANTS:** 132 patients with symptomatic unilateral lithiasis of upper urinary tract and 333 sex-age adjusted control subjects (143 in-hospital and 190 outhospital patients without signs or history of a disease known to affect the erythropoiesis). Sixty-six patients (37 women and 29 men, aged 23-82, median 53 years, mean stone size 2.5 cm) were treated with parenchymal saving open surgery. The other 66 patients (33 women and 33 men, aged 21-78, median 51 years) were treated with ESWL. In 55 (83%) patients in the open surgery group and in 53 (80%) in the ESWL group the treatments were successful. Twenty-four (13 in open surgery and 11 ESWL group) patients were removed from the study due to residual or recurrent stones at 3 months after treatment.

**METHODS:** In 29 patients the stones were removed by Gil-Vernet pyelolithotomy, in 14 by open ureterolithotomy, in 12 by ureteroscopy and in 53 by ESWL, receiving from 1800 to 9000 shock waves. The arterial blood pressures were measured by sphygmomanometer and in 63 patients with oscillometric device and, in 11 patients with blood pressure 24-hour device. Plasma rennin activity and serum erythropoietin levels were assessed by radioimmunoassay. The renal vascular resistance was assessed from measurements of arterial pressure and radionuclide renal scintigraphy, in conjunction with measurement of radioindicator dilution.

**RESULTS:** The baseline values of RVR of the obstructed kidney were two times greater when compared with non-obstructed, contralateral kidney, in both groups of patients. In

operated patients the plasma rennin activity was near a half of the values obtained in ESWL group. In both group of patients almost all of the parameters of the red blood cell count were significantly lower than in control subjects. In operated patients the serum erythropoietin levels were 64% lower than in controls. At 3 months after relief of obstruction in operated patients the systolic blood pressure decreased for 7 mm Hg (95% confidence interval (CI) 5-10 mm Hg) and the diastolic one for 4 mm Hg (95% CI 2-7 mm Hg), while in ESWL group the arterial blood pressures were unchanged. At that time RVR of the obstructed kidney renormalized, while in ESWL group it increased. The plasma rennin activity in operated patients increased for 32%, while in ESWL group it decreased for 26%. In operated patients the hemoglobin concentration increased for 9 g/l (95% CI 8-13 g/l) and erythropoietin levels for 7 IU/ml (95% CI 4-11 IU/ml), while in ESWL group those variables were unchanged at 3 month follow-up.

**CONCLUSIONS:** Even unilateral renal stone obstruction has clinically relevant effects on blood pressure and erythropoiesis. Relief of obstruction by methods without collateral lesions to renal parenchyma leads to a chronic decrease in arterial blood pressure, renormalization of renal vascular resistance and partial recovery of the parameters of the red blood cell count, which does not happen if the stones are removed by extracorporeal lithotripsy.

## 11. POPIS LITERATURE

1. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA, urednici. Physiology. 5. izdanje. St. Louis: C.V. Mosby; 2003.str. 667-736.
2. Fisher JW. Erythropoietin: Physiology and pharmacology update. Exp Biol Med. 2003; 228:1-14.
3. Tanagho EA, McAninch JW, urednici. Smith's general urology. 16. izdanje. New York: McGraw-Hill Medical; 2003. str.208-329.
4. Campbell MF, Waslsh CW, Retik AB, urednici. Cammpbell's urology. 8. izdanje. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Company; 2002. str.342-3083.
5. Yu TF. Uric acid and nephrolithiasis. 1. izdanje. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1978. str.397-422.
6. Vrhovec B i sur. urednici. Interna medicina. 2 izdanje. Zagreb: Naprijed; 1997. str.1278-83.
7. Menon M, Koul H. Calcium oxalate nephrolithiasis. J Clin Endocrinol Metab. 1992;74:703-7.
8. United States Renal Data System: Anual Data Report II. Incidence and prevalence of ESRD. Am j Kidney Dis. 1996;18:S34-S47.
9. Kuzmanić D, Laganović M. Nefrolitijaza- od patogeneze do liječenja. Medicus. 1999;8:169-76.
10. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P et. Al. Guidelines on urolithiasis. Eur Urol. 2001;40:362-71.
11. Andersson L, Sylven M. Small renal caliceal calculi as a cause of pain. J Urol. 1983;130:752-3.
12. Psihramis KE, Dretler SP. Extracorporeal shock wave lithotripsy of caliceal diverticula calculi. J Urol. 1987;138:707-11.
13. Paik ML, Wainsteing MA, Spirnak P, Hample N, Resnick MI. Current indications for open stone surgery in the treatment of renal and ureteral calculi. J Urol. 1998;159:374-37.
14. Boyce WH, Elkins IB. Reconstructive renal surgery following anatomic nephrolithotomy: follow-up of 100 consecutive cases. J Urol. 1974;111:307-12.
15. Wickham JEA, Coe N, Ward JP. One hundred cases of nephrolithotomy under hypothermia. J Urol. 1974;112:702-5.

16. Smith MJV, Boyce WH. Anatomic nephrotomy and plastic calyraphy. *J Urol.* 1968;99:521-7.
17. Kerlan RK, Kahn RK, Laberge JM. Percutaneous removal of renal staghorn calculi *AJR.* 1985;145:797-801.
18. Lee WJ, Smith AD, Cubelli V, Vernace FM. Percutaneous nephrolithotomy: Analysis of 500 consecutive cases. *Urol Radiol.* 1986;8:61-6.
19. Eisenberger F, Rassweiler J, Bub P. Differentiated approach to staghorn calculi using extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy: An analysis of 151 consecutive cases. *World J Urol.* 1987;5:248-54.
20. Chaussy Ch, urednik. Extracorporeal shock wave lithotripsy: technical concept, experimental research and clinical application. 2 izdanje. Basel: Basel; 1986.
21. Juretić-Kuščić Lj. Procjene bubrežne funkcije radionuklidima prije i nakon litotripsije. Magistarski rad: Rijeka; 1998. str.5-10.
22. Bilobrov VM, Roy A, Bilobrov SV. Estimating the effectiveness of various of evacuation of kidney stones, on the basis of data obtained on percentage of “stone free” and recurrent stone formation. *Urolo Nephrol.* 2001;33:335-40.
23. Poulakis V, Dahm P, Witzsch U et al. Prediction of lower pole stone clearance after shock wave lithotripsy using an artificial neural network. *J Urol.* 2003;169:1250-6.
24. Schulze H, Hertle L, Kutta A, Graff J, Senge T. Critical evaluation of treatment of staghorn calculi by percutaneous nephrolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol.* 1989;141:822-5.
25. Lingeman JE. Results of 313 staghorn treatments. Presented at 4th Symposium on Shock Wave Lithotripsy. Indianapolis: State-of-the-Art; 1988.
26. Harmon Wj, Sershon PD, Blute ML et al. Ureteroscopy: current practice and long term complications. *J Urol.* 1997;157:28-32.
27. Mobley TB, Myers DA, Jenkins JM, Grine WB, Jordan WR. Effects of stents on lithotripsy of ureteral calculi: treatment results with 18,825 calculi using Lithostar lithotripter. *J Urol.* 1994;152:66-7.
28. Beck EM, Riekle RAJ. The fate of residual fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy of infection stones. *J Urol* 1991;145:6-9.
29. Chaussy C, Schmiedt E, Jocham D, Schuller J, Brendel W, Forssmann B, Walther V. First clinical experience with extracorporeal induced destruction of kidney stones by shock waves. *J Urol.* 1982;127:417-20.

30. Chaussy C, Brendel W, Scgmeidt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shockwaves. *Lancet*. 1980;ii:1255-68.
31. Delius M, Enders G, Xuan Z, Liebich HG, Brendel W. Biological effects of shock waves: Kidney damage by shock waves: Kidney damage by shock waves in dogs – dose dependence. *Ultrasound Med Biol*. 1988;14:117-122.
32. Gunasekaran S, Donovan J, Chvapil M, Drach GW. Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on structure and function of rabbit kidney. *J Urol*. 1989;141:1250-4.
33. Karlsten SJ, Smevik B, Stenstrom J, Berg KJ. Acute physiological changes in canine kidneys following exposure to extracorporeal shock waves. *J Urol*. 1990;143:1280-3.
34. Rutz-Danielczak A, Pupek-Musialik D, Raszeja-Wanic B. Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on renal function in patients with kidney stone disease. *Nephron*. 1998;79:162-6.
35. Delius M. Effect of extracorporeal shock waves on the kidney. *J Urol*. 1988;140:390.
36. Evan AP, Willis LR, Connors BA, Mc Ateer JA, Lingeman JE. Renal injury by extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Endourol*. 1991;5:25-35.
37. Connors BA, Evan AP, Willis LR, Simon JR, Fineberg NS, Lifshitz DA, Shalhav AL, Peterson RF, Kuo RL, Lingeman JE. Renal nerves mediate changes in contralateral renal blood flow after extracorporeal shockwave lithotripsy. *Nephron Physiol*. 2003;95:67-75.
38. Bomanji J, Boddy SAM, Britton KE, Nimmon CC, Whitfield HN. Radionuclide evaluation pre- and post-extracorporeal shock wave lithotripsy for renal calculi. *J Nucl Med*. 1987;28:1284-9.
39. Thomas R, Roberts J, Sloane B, Kaack B. Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on renal function. *J Endourol*. 1988;2:141-4.
40. Willis LR, . Evan AP, Connors BA, Lingeman JE. Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy to one kidney on bilateral glomerular filtration rate and PAH clearance in minipigs. *J Urol*. 1996;156:1502-6.
41. Connors BA, Evan AP, Willis LR, Blomgren PM, Lingeman JE, Fineberg NS. The effects of discharge voltage on renal injury and impairment caused by lithotripsy in the pig. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:310-8.
42. Newman R, Hackett R, Senior D, et al. Pathologic effects of ESWL on canine renal tissue. *Urology*. 1987;29:194-200.
43. Abrahams C, Lipson S, Ross L. Pathologic changes in the kidneys and other organs of dogs undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy with a tubless lithotripter. *J Urol*. 1988;140:391-4.



44. Recker F, Rubben H, Bex H, et al. Morphological changes following ESWL in the rat kidney. *Urol Res.* 1989;17:229-33.
45. Corbally MT, Ryan J, Fitzpatrick J et al. Renal function following extracorporeal lithotripsy in children. *J Pediat Surg.* 1991;26:539-40.
46. Tisher CC, Brenner Bm, urednici. *Renal pathology.* 2. izdanje. Philadelphia: Lippincott; 1994. str.116-139.
47. Lingeman JE, Kulb TB. Hypertension following extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol.* 1987;137:142A.
48. Weber C, Gluck U, Staehler G, et al. Extracorporeal shock wave tretment raises blood pressure in borderline hypertensive rats. *J Urol.* 1995;154:232-6.
49. Strohmaier WL, Carl AM, Wilbert DM, Bichler KH. Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on plasma concentrations of endotelin and renin in humans. *J Urol.* 1996;155:56-7.
50. Neal DEJ, Kaack MB, Harmon EP, Puyau F, Morvant A, Richardson E, Thomas R. Renin production after experimental extracorporeal shock wave lithotripsy: a primate model. *J Urol.* 1991;146:548-50.
51. Willis LR, Evan AP, Connors BA, Shao Y, Blomgren PM, Pratt JH, Fineberg NS, Lingeman JE. Shockwave lithotripsy: Dose-Related effects on renal structure, Hemodynamics, and Tubular Function. *J Endourol.* 2005;19:90-101.
52. Puppo P, Germinale F, Ricciotti G, Caviglia C, et al. Hypertension after extracorporeal shock wave lithotripsy: a false alarm. *J Endourol.* 1989;3:401-2.
53. Jewett MAS, Bombardier C, Logan AG, et al. Randomized control trial to assess the incidence of new onset hypertension in patients after shock wave lithotripsy for asymptomatic renal calculi. *J Urol.* 1998;160:1241-3.
54. Elves A, Tilling K, Menezes P, et al. Early observations of the effect of extracorporeal shockwave lithotripsy on blood pressure: a prospective randomized control clinical trial. *BJU Int.* 2000;85:611-5.
55. Gravenstein JS, Peter K, urednici. *Extracorporeal shock wave lithotripsy for renal stone disease.* Stoneham, Mass: Butterworths; 1986.
56. Evan AP, Willis LR, Lingeman JE, McAteer JA. Renal trauma and the risk of long-term complications in shock wave lithotripsy. *Nephron.* 1998;78:1-8.
57. Spark RF, Berg S. Renal trauma and hypertension: The role of renin. *Arch Intern Med.* 1976;136:1097-1100.
58. Jakse G, Putz A, Gassner I, et al. Early surgery in the management of pediatric blunt renal trauma. *J Urol.* 1984;131:920-4.

59. Williams CM, Kaude JV, Newman RC, Peterson JC, Thomas WC. Extracorporeal shock wave lithotripsy: Long-term complications. *AJR*. 1988;150:311-15.
60. Montgomery B, Cole R, Palfrey E, Shuttleworth KE. Does extracorporeal shockwave lithotripsy cause hypertension? *Br J Urol*. 1989;64:567-71.
61. Collins JW, Keeley FXJ. Is there a role for prophylactic shock wave lithotripsy for asymptomatic calyceal stones? *Curr Opin Urol*. 2002;12:281-6.
62. Janetschek G, Frauscher F, Knapp R, Hofle G, Peschel R, Bartsch G. New onset hypertension after extracorporeal shock wave lithotripsy: age related incidence and prediction by intrarenal resistive index. *J Urol*. 1997;158:346-51.
63. Assimos DG, Boyce WH, Farr EG, et al. Selective elevation of urinary enzyme levels after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 1989; 142:687-90.
64. Lingeman JE, Newman DM, urednici. *Shock Wave Lithotripsy 2.1 izdanje*. New York: Plenum Press; 1989.
65. Lingeman JE, Woods JR, Nelson DR. Commentary on ESWL and blood pressure. *J Urol*. 1995;154:2-4.
66. Lackner H, Barton LJ. Cortical blood flow in ureteral obstruction. *Invest Urol*. 1970;8:319-23.
67. Vaugan ED Jr, Shenasky JH II, Gillenwater JY. Mechanism of acute hemodynamic response to ureteral occlusion. *Invest Urol*. 1971;9:109-18.
68. Jones DA, Atherton JC, O'Reilly PH Jr, et al. Assessment of the nephron segments involved in post-obstructive diuresis in man, using lithium clearance. *Br J Urol*. 1989;64:559-563.
69. Klahr S. Obstructive nephropathy. *Kidney Int*. 1998;54:286-300.
70. Hvistendahl JJ, Pedersen TS, Jorgensen HH, et al. Renal hemodynamic response to graded ureter obstruction in the pig. *Nephron*. 1996;74:168-74.
71. Ishidoya S, Morrissey J, McCracken R, Reyes A, Klahr S. Angiotensin II receptor antagonist ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral ureteral ligation. *Kidney Int*. 1995;47:1285-94.
72. Klahr S, Ishidoya S, Morrissey J. Role of angiotensin II in the tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 1995;26:141-6.
73. Pimentel JL, Martinez-Maldonado M, Wilcox JN, Wang S, Luo C. Regulation of renin-angiotensin system in unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int*. 1993;390-400.
74. Young MRA, Young IS, Johnston SR et al. Lipid peroxidation assessment of free radical production following release of obstructive uropathy. *J Urol*. 1996;156:1828-32.

75. Joint National Committee. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Int Med.* 1997;157:2413-46.
76. Morgagni GB. *De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis.* Venecija: Typographia Remondiniana; 1761.
77. Tibblin G. High blood pressure in men aged 50. A population study of men born 1913. *Acta Med Scand.* 1967;470:1-84.
78. Cappuccio FP, Strazzullo P, Mancini M. Kidney stones and hypertension : Population-based study of an independent clinical association. *Br J Med.* 1990; 00:1234-36.
79. Cirillo M, Laurenzi M. Elevated blood pressure and positive history of kidney stones: Results from a population-based study. *J Hypertens.* 1988:S485-S486.
80. Strazzullo P, Barba G, Vuotto P, Farinaro E, Siani A, Nunziata V, Galletti F, Mancini M, Cappuccio FP. Past history of nephrolithiasis and incidence of hypertension in men: a reappraisal based on the results of the Olivetti Prospective Heart Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:2232-2235.
81. Madore F, Stampfer MJ, Rimm EB, Curhan GC. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am J Hypertens.* 1998;11:46-53.
82. Borghi L, Meschi T, Guerra A, Briganti A, Schianchi T, Allegri F, Novarini A. Essential arterial hypertension and stone disease. *Kidney Int.* 1999;55:2397-2406.
83. Kesteloot H, Geboers J. Calcium and blood pressure. *Lancet.* 1982;1:813-15.
84. Strazzullo P, Mancini M. Hypertension, calcium metabolism and nephrolithiasis. *Am J Med Sci.* 1994;307:S102-S106.
85. Cupisti A, Morelli E, Meola, Cozza V, Parrucci, Barsotti G. Hypertension in kidney stone patients. *Nephron.* 1996;73:569-72.
86. Josephson S, Lannergren K, Eklof AC. Partial ureteric obstruction in weanling rats. II. Long-term effects on renal function and arterial blood pressure. *Urol Int.* 1992;48:384-90.
87. Ameer A, Zarzur J, Jira H, et. Al. Hydronephrosis arterial hypertension. Report of 4 cases. *Ann Urol (Paris).* 2002;36:157-61.  
13:123-5.
88. Laragh JH, Brenner BM, urednici. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management.* 2. izdanje. New York: Raven Press, Ltd.; 1995, str. 2030-2032.
89. Jones DA, George NJR, O'Reilly PH, Barnard RJ. Reversible hypertension associated with unrecognized high chronic retention of urine. *Lancet.* 1987;1:1052-4.

90. Ghose RR, Harindra. Unrecognized high pressure chronic retention of urine presenting with systemic arterial hypertension. *Br Med J.* 1989;298:1626-8.
91. Hernandez-Llamas G, Palafox-Cervantes G, Borboa-Osuna AL, Urrecha-Manzano J, Cruz C, Pedraza-Chaveri J, Cuetos-Martinez C. Role of the renin-angiotensin system in arterial hypertension secondary to acute unilateral urinary obstruction. *Ren Fail.* 1994;16:673-9.
92. Strohmaier WL, Schmidt J, Lahme S, Bichler KH. Arterial blood pressure following different types of urinary stone therapy. *Eur Urol.* 2000;38:753-7.
93. Lingeman JE, Woods JR, Toth PD. Blood pressure changes following extracorporeal shock wave lithotripsy and other forms of treatment for nephrolithiasis. *JAMA.* 1990;263:1789-94.
94. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern Med.* 2004;43:649-59.
95. Santoro A. Anemia in renal insufficiency. *Rev Clin Exp Hematol.* 2002;1:12-20.
96. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int.* 1989;35:134-48.
97. Chandra M, Clemons GK, McVicar MI. Relation of serum erythropoietin levels to renal excretory function: Evidence for lowered set point for erythropoietin production in chronic renal failure. *J PEDIATR.* 1988;113:1015-21.
98. McGonigle RJS, Wallin JD, Shaddock RK, Fisher JW. Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kid Int.* 1984;25:437-44.
99. Radtke HW, Claussner A, Erbes PM, Schauermann EH, Schoeppe W, Koch KM. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: Relationship to degree of anemia and excretory renal function. *Blood.* 1979;54:877-84.
100. Chandra M, Miller ME, Garcia JF et al. Serum immunoreactive erythropoietin levels in patients with polycystic kidney disease as compared with other hemodialysis patients. *Nephron.* 1985;39:26-9.
101. Walle AJ, Wong GY, Clemons GK, et al. Erythropoietin-hematocrit feedback circuit in the anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int* 1987; 31:1205-9.
102. Jelkmann W, Marienhoff N, Giesselmann S, Busch L. Lowered plasma erythropoietin in hypoxic rats with kidney tubule lesion. *Blut.* 1988;57:317-21.
103. Maxwell PH, Ferguson DJP, Nicholls LG, Johnson MH, Ratcliffe PJ. The interstitial response to renal injury: Fibroblast-like cells show phenotypic changes and have reduced potential for erythropoietin gene expression. *Kidney Int.* 1997;52:715-24.
104. Maxwell PH, Ferguson DJP, Nicholls LG, Iredale JP, Pugh CW, Johnson MH, Ratcliffe PJ. Sites of erythropoietin production. *Kidney Int.* 1997;51:393-401.

105. Tan CC, Eckardt KU, Ratcliffe PJ. Organ distribution of erythropoietin messenger RNA in normal and uremic rats. *Kidney Int.* 1991;40:69-76.
106. Tan CC, Tan LH, Eckardt KU. Erythropoietin production in rats with post-ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 1996;50:1958-64.
107. Necas E. Erythropoietin expression in a hydronephrotic kidney. *Clin Invest.* 1994;72:B5.
108. Priyadarshi A, Periyasamy S, Burka TJ, Britton SL, Malhotra D, Shapiro JJ. Effects of reduction of renal mass on renal oxygen tension and erythropoietin production in the rat. *Kidney Int.* 2002;61:542-46.
109. Necas E, Ponka P. Ureter obliteration transiently depresses erythropoietin production. *Eur J Clin Invest.* 1998;28:918-21.
110. Tsukada Y, Murata N, Yano S, Narusa T. Transient suppression of erythropoietin in hydronephrosis. *Nephron.* 1994;68:282-3.
111. Jaworski ZF, Wolan CT. Hydronephrosis and polycythemia: A case of erythrocytosis relived by decompression of unilateral hydronephrosis and cured by nephrectomy. *Am J Med.* 1963;34:523-4.
112. Eterović D, Juretić-Kuščić Lj, Čapkun V, Dujčić Ž: Pyelolithotomy improves while extracorporeal lithotripsy impairs kidney function. *J Urol.* 1999;161:39-44.
113. Eterović D, Šitum M, Juretić-Kuščić Lj, Dujčić Ž: A decrease in blood pressure following pyelolithotomy, but not extracorporeal lithotripsy. *Urol Res.* 2005;33:93-98.
114. Tauxe WN, Dubowsky EV, urednici. Nuclear medicine in clinical urology and nephrology. 1. izdanje. Norwalk: Appleton-Century-Crofts; 1985, str.64.
115. Valentinuzzi ME, Montaldo Volachec EM. Discrete deconvolution. *Med Biol Eng.* 1975;13:123-5.
116. Lingeman JE, Woods J, Toth PO, Et al. The role of lithotripsy and its side effects. *J Urol.* 1989;141:793-7.
117. Claro JA, Lima ML, Ferreira U, Rodrigues NNJ. Blood pressure changes after extracorporeal shock wave lithotripsy in normotensive patients. *J Urol.* 1993;150:1765-7.
118. Newmann RC, Williams CM, Kaude J. Hypertension following ESWL. Cairo: Proc 5th World Congr on Endourology and ESWL; 1987, str.234.
119. Yokoyama M, Shoji F, Yanagizawa R, Kanemura M, Kitahara K, Tokahasi S, Kawai K, Ada H, Osaka M, Handa H. Blood pressure changes following extracorporeal shock wave lithotripsy for urolithiasis. *J Urol.* 1992;147:553-8.

120. Knapp R, Frauscher F, Helweg G, Judmaier W, Strasser H, Bartsch G, Zur Nedden D. Blood pressure changes after extracorporeal shock wave nephrolithotripsy: Prediction by intrarenal resistive index. *Eur Radiol.* 1996;6:665-9
121. Sasaguri M, Noda K, Matsumoto T, Shirai K, Tsuji E, Tsuji Y, Arakawa K. A case of hyperreninemic hypertension after extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Hypertens Res.* 2000; 26:709-12.
122. Cowley AWJ. Role of renal medulla in volume and arterial pressure regulation. *Am J Physiol.* 1997; 273:R1-R15.
123. Wesson LG. Unilateral renal disease and hypertension. *Nephron.* 1982;32: 1-7.
124. Vaughan ED, Buhler FR, Laragh JH, et al. Hypertension and unilateral parenchymal renal disease. *JAMA.* 1975;233:1177-83.
125. Stockigt JR, Noakes CA, Collins RD, et al. Renal vein renin in various forms of renal hypertension. *Lancet.* 1972;1: 1194-7.
126. Nemoy NJ, Fichman MP, Sellers A. Unilateral ureteral obstruction. *JAMA.* 1973; 225:512-3.
127. Wise HM. Hypertension resulting from hydronephrosis. *JAMA.* 1975;231:491.
128. Carella JA, Silber I. Hyperreninemic hypertension in an infant secondary to pelviureteric obstruction treated successfully by surgery. *J Pediat.* 1976;88:987-9.
129. Urata H, Masui S, Ideishi M, Kato Y, Ikeda M, Arakawa K. A case of hyperreninemic hypertension with unilateral hydronephrosis. *Jpn J Med.* 1985;24:44-9.
130. Pagel H, Jelkmann W, Weiss C. O<sub>2</sub>-supply to the kidneys and the production of erythropoietin. *Resp Physiol.* 1989;77:111-7.
131. Eckardt KU, Kurtz A, Bauer C. Regulation of erythropoietin production is related to proximal tubular function. *Am J Physiol.* 1989;256:F942-F947.
132. Giglio MJ, Huygens , Frid A, et al. Depressed plasma erythropoietin levels in rats with hemodynamically-mediated acute renal failure. *Acta Physiol Pharmacol Latinoam.* 1990;40:299-308.
133. Freudenthaler SM, Lucht I, Schenk T, Brink M, Gleiter CH. Dose-dependent effects of angiotensin II on human erythropoietin production. *Pflugers Arch.* 2000;439:838-44.
134. Gould AB, Goodman SA. Effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on blood pressure and erythropoiesis in rats. *Eur J Pharmacol.* 1990;181:225-34.

## 12. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 18.11.1971. u Zadvarju. Osnovnu i srednju školu sam završio u Splitu.

Studij medicine upisao sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, Medicinskom studiju u Splitu 1990. godine, a završio ga 1996. godine.

Obvezni liječnički staž obavio sam u KB Split i Domu zdravlja Imotski. Nakon toga kao znanstveni novak se zapošljava na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu pri Katedri za fiziologiju i imunologiju, gdje radim do 2000. godine. Iste godine započinjem specijalizaciju iz urologije u KB Split. Specijalistički ispit položio sam 2005. godine na Klinici za urologiju KBC Zagreb. Od 2000. godine sam vanjski suradnik pri Katedri za znanstvenu metodologiju Medicinskog fakulteta u Splitu. Poslijediplomski studij Kliničke fiziologije upisao sam 1999. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu, te 2001. godine položio zadnji ispit tog studija.

Autor sam više znanstvenih radova u indeksiranim časopisima.

Član sam Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatske liječničke komore i Hrvatskog urološkog društva.