

Uniwersytet Medyczny im Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego

**Rozprawa doktorska**

lek. Mateusz Dzięgała

**Ocena przydatności biomarkerów ostrego  
uszkodzenia nerki (AKI) w oznaczeniu stopnia  
uszkodzenia strukturalnego nerki po zabiegu  
litotrypsji pozaustrojowej**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Romuald Zdrojowy

Promotor pomocniczy: dr n. med. Hanna Augustyniak-Bartosik

## **PODZIĘKOWANIA**

Niniejsza rozprawa nie mogłaby powstać bez udziału wielu osób, którym pragnę podziękować za ich nieocenioną pomoc.

Promotorowi prof. dr hab. n. med. Romualdowi Zdrojowemu za inspirację, życzliwość i opiekę merytoryczną.

Promotorowi pomocniczemu dr n.med. Hannie Augustyniak-Bartosik za produktywne dyskusje, pomoc merytoryczną i wsparcie.

Koleżankom i Kolegom z Kliniki Urologii i Onkologii Urologicznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za życzliwość oraz przyjazną atmosferę w miejscu pracy i nauki.

Wszystkim tym, którzy przyczynili się do tego, że podjąłem studia doktoranckie.

Mojej Żonie Magdalenie, za nieoceniane wsparcie i za to, że jest przy mnie.

Pracę dedykuję mojej przedwcześnie zmarłej Mamie – byłaby dumna; a także moim Najbliższym-Madzi, Michasiowi i Juleczce oraz Wiesiowi.

# Spis treści

1. WSTĘP .....	4
1.1. Kamica układu moczowego .....	4
1.2. Obraz kliniczny i przebieg naturalny kamicy układu moczowego.....	9
1.3. Diagnostyka kamicy układu moczowego.....	10
1.4. Leczenie kamicy układu moczowego .....	12
1.5. Działania niepożądane po ESWL.....	15
1.6. Ostre uszkodzenie nerek (AKI).....	17
1.7. Nowe metody diagnostyki AKI – biomarkery.....	18
2. CELE I ZAŁOŻENIA PRACY .....	22
3. MATERIAŁY I METODY.....	23
4. WYNIKI.....	26
5. DYSKUSJA .....	51
6. WNIOSKI.....	63
7. PODSUMOWANIE .....	64
8. BIBLIOGRAFIA .....	65
9. SUPLEMENT.....	75

# 1. Wstęp

## 1.1. Kamica układu moczowego

Kamica nerkowa (łac. *nephrolithiasis*) jest chorobą, polegającą na powstawaniu złogów kamiczych w narządach układu moczowego. Te tworzą się na skutek wytrącania się związków chemicznych (które stanowią prawidłowe bądź patologiczne składniki obecne w moczu) po przekroczeniu progu ich rozpuszczalności. Częstość występowania kamicy zależy od czynników geograficznych, klimatycznych, etnicznych, dietetycznych i genetycznych.

Kamica układu moczowego jest chorobą nawrotową, a ryzyko nawrotu określone jest przez chorobę podstawową lub inny czynnik powodujący tworzenie się złogów. Częstość występowania kamicy w populacji światowej waha się od 1% do 20% [1].

W krajach o wysokim standardzie życia, takich jak Szwecja, Kanada czy USA, częstość występowania kamieni nerkowych jest szczególnie wysoka (> 10%). W przypadku niektórych obszarów odnotowano wzrost o ponad 37% w ciągu ostatnich 20 lat [2]. Pojawiły się również badania, które wykazały związek kamicy nerkowej z ryzykiem rozwinięcia przewlekłej choroby nerek [3]. Szczyt zachorowalności kamicy nerkowej przypada między 3. i 5. dekadą życia. Do głównych czynników, które sprzyjają powstawaniu złogów w układzie moczowym, zalicza się:

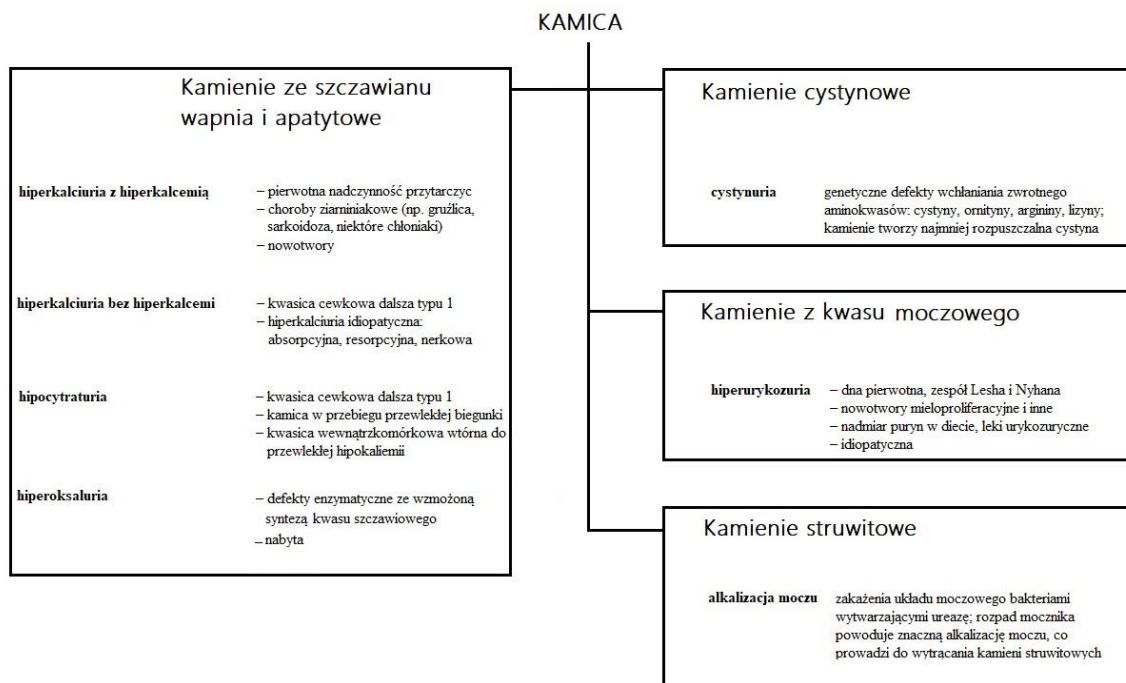
- 1) duże stężenie w moczu substancji kamieniotwórczych (litogennych), takich jak szczawiany, fosforany, kwas moczowy, cystyna, wapń
- 2) zastój moczu, np. na tle wad anatomicznych lub czynnościowych układu moczowego
- 3) zakażenie układu moczowego (ZUM), zwłaszcza nawrotowe
- 4) obecność organicznych jąder krystalizacji.

Kamienie nerkowe można podzielić na te spowodowane przez infekcję oraz czynniki niezakaźne, jak wady genetyczne [4], anatomiczne lub działania niepożądane leku (kamienie polekowe) (Tabela 1.1.).

Kamienie infekcyjne	Moczan amonu Apatyt Struwit (fosforan magnezowo-amonowy)
Kamienie nieinfekcyjne	Szczawian wapnia Fosforan wapnia Kwas moczowy
Przyczyny o podłożu genetyczny	Cystynowe Ksantynowe 2,8-dihydroksyadeninowe
Kamienie polekowe	

**Tabela 1.1. Podział kamieni nerkowych ze względu na podłoże.**

Diagnostyka kamicy moczowej i dalsze postępowanie lecznicze w dużej mierze zależą od składu złożu. Te najczęściej występujące zbudowane są z ze szczawianu wapnia, fosforanów wapnia, rzadziej z moczanów, struwitu lub cystyny. Etiologię i patogenezę istotnych postaci kamicy przedstawiono na Rycinie 1.



**Rycina 1. Etiopatogeneza głównych postaci kamicy nerkowej (źródło: Interna Szczeklika,**

W Tabeli 1.3. przedstawiono spis najbardziej istotnych klinicznie substancji, wchodzących w skład kamieni.

Nazwa chemiczna	Nazwa mineralu	Wzór chemiczny
Jednowodny szczawian wapnia	Wewelit	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Dwuwodny szczawian wapnia	Wedelit	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Heksafosforan diwodorotlenek dekawapnia	Hydroksyapatyt	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \cdot (\text{OH})_2$
Trifosforan wodorotlenek pentawapnia	Apatyt węglowy	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$
Fosforan wapnia	Whitlockite (brak polskiej nazwy)	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Trifosforan wodorotlenek pentawapnia	Dahllite (brak polskiej nazwy)	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$
Dwuwodny wodorofosforan wapnia	Bruszyt	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Węglan wapnia	Aragonit	$\text{CaCO}_3$
Fosforan oktawapniowy		$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
Kwas moczowy		$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$
Dwuwodny kwas moczowy		$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Moczan amonu		$\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3$
Jednowodny moczan sodu		$\text{NaC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Sześciowodny fosforan magnezowo-amonowy		$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
Trójwodny wodorofosforan magnezu		$\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
Jednowodny fosforan magnezowo-amonowy		$\text{MgNH}_4(\text{PO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$
Cystyna		$[\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]_2$
Ksantyna		
2,8-dihydroksyadenina		

Białko		
Cholesterol		
Kalcyt		
Moczan potasowy		
Fosforan magnezu		
Melamina		
Macierz		
Kamienie lekowe		
Ciało obce		

**Tabela 1.3. Skład chemiczny kamieni moczowych. (Przegląd urologiczny PTU 2021/1 (125) s. 47-48)**

Złogi kamicze mogą powstać na różnych odcinkach dróg moczowych. Najczęściej diagnozowane są w kielichach lub miedniczce nerkowej, skąd mogą przemieszczać się do moczowodu i dalej do pęcherza moczowego. Tam, w przypadku istnienia przeszkody podpęcherzowej, mogą ulec powiększeniu. W przypadku kamicy nerek złogi mogą osiągać pokaźne rozmiary i wypełniać całą miedniczkę nerkową z kielichami (kamienie odlewowe), prowadząc do zycznego uszkodzenia nerki.

Status ryzyka osób chorujących na kamicę jest szczególnie istotny, ponieważ pozwala określić prawdopodobieństwo nawrotu lub wzrostu złogu i jego określenie jest niezbędne w leczeniu farmakologicznym. Około połowa pacjentów z nawrotową postacią kamicy moczowej doświadcza w swoim życiu jednego nawrotu [6]. U około 10% pacjentów obserwuje się więcej nawrotów. Ryzyko nawrotu jest zdeterminowane przez rodzaj złogu i ciężkość przebiegu choroby. W Tabeli 1.4. podano główne czynniki ryzyka tworzenia się kamieni moczowych. [7]

Czynniki ogólne	<p>Wczesna wiek powstania kamicy układu moczowego (zwłaszcza dzieci i nastolatki)</p> <p>Kamica w rodzinie</p> <p>Kamica bruszytowa</p> <p>Kamica moczanowa</p> <p>Złogi infekcyjne</p> <p>Jedyna nerka</p>
-----------------	---

Choroby przewlekłe	Zespół metaboliczny Nadczynność przytarczyc Wielotorbielowatość nerek Nefrokalcynoza Podwyższony poziom witaminy D Choroby układu pokarmowego – np. choroba Leśniowskiego -Crohna, resekcje jelita cienkiego, zaburzenia wchłaniania
Podłoże genetyczne	Pierwotna hiperoksaluria Cystynuria – typ A, B, AB Kwasica cewkowa typu I Ksantynuria Mukowiscydoza Zespół Lescha-Nyhana
Podłoże anatomiczne	Zwężenie przejścia miedniczkowo-moczowodowego Nerka gąbczasta Zwężenie moczowodu Uchyłek lub torbiel kielicha Refluks pęcherzowo-moczowodowy Ureterocele Nerka podkowiasta
Czynniki środowiskowe	Mała podaż płynów Siedzący tryb życia Wstrzymywanie moczu Wysokie temperatury otoczenia Przewlekła ekspozycja na kadm i ołów
Lekopochodne	

**Tabela 1.4. Czynniki ryzyka tworzenia się złożeń kamiczych (źródło: wytyczne EAU 2021)**

Kamienie moczowe klasyfikowane są na podstawie czynników takich jak: wielkość, lokalizacja, widoczność w obrazowaniu RTG, etiologia, skład, ryzyko nawrotu. Szczegółowe informacje zawarto w Tabeli 1.5.



<b>wielkość</b>	do 5 mm 5-10 mm 10-20 mm > 20 mm
<b>lokalizacja</b>	górnny kielich środkowy kielich dolny kielich miedniczka nerkowa górnna część moczowodu środkowa część moczowodu dolny odcinek moczowodu pęcherz moczowy cewka moczowa
<b>czułość na promieniowanie RTG</b>	- nieprzepuszczalne dla RTG (np. bezwodny szczawian wapnia, jednowodny szczawian wapnia, fosforany wapnia) - słabo kontrastujące w RTG (cystyna, apatyt, struwit) - przepuszczalne dla RTG (ksantyna, kwas moczowy, moczan amonu, kamienie lekowe)

**Tabela 1.5. Klasyfikacja złogów kamiczych (opracowanie własne)**

## **1.2. Obraz kliniczny i przebieg naturalny kamicy układu moczowego**

Kamica układu moczowego może przebiegać bezobjawowo – wówczas prowadzi to często do powstania kamicy odlewowej nerki [8]. Przy kamieniach odlewowych najczęstszymi objawami są niecharakterystyczne bóle okolicy lędźwiowej oraz przewlekła, niepoddająca się leczeniu, infekcja dolnych dróg moczowych. Jest ona niejednokrotnie mylona przez pacjentów z nawrotowymi infekcjami pęcherza moczowego.

Dużo częściej kamica nerkowa manifestuje się kolką nerkową. Objaw ten oznacza nagły, silny ból okolicy lędźwiowej, który promieniować może wzdłuż pachwiny do spojenia

łonowego, zewnętrznych narządów płciowych i przyśrodkowej powierzchni ud. Ból powstaje na skutek zablokowania odpływu z nerki przez złoż kamiczy – w przejściu miedniczkowo-moczowodowym lub w moczowodzie. Objawy towarzyszące to nudności i wymioty, parcie na pęcherz, częstomocz (pollakisuria), a przy kolce powikłanej infekcją i roponerczem – gorączka, dreszcze, poty. Czasami pojawiać się może krwiomocz, a przy silnych dolegliwościach bólowych może pojawić się hipotensja i omdlenie.

W badaniu przedmiotowym stwierdza się bolesność przy opukiwaniu okolicy nerki po stronie kolki (dodatni objaw Goldflama), a także wzmożone napięcie mięśni po tej stronie. W badaniach laboratoryjnych najczęściej obserwuje się wzrost kreatyninemii, leukocytozy i parametrów zapalnych, np. CRP. Dolegliwości kolkowe ustępują w momencie odblokowania spływu moczu (zwykle po podaniu leków rozkurczowych i samoistnym przemieszczeniu się złożu do pęcherza moczowego, a w stanach podwyższonego ryzyka po interwencji urologicznej).

### **1.3. Diagnostyka kamicy układu moczowego**

#### **1.3.1. Diagnostyka obrazowa**

Diagnostyka kamicy układu moczowego oparta jest w dużej mierze na prezentowanych przez pacjenta objawach i różni się w przypadku podejrzenia kamicy nerki lub kamicy moczowodu. Podstawę rozpoznania stanowi szczegółowy wywiad lekarski i badanie fizykalne. Podstawowym narzędziem stosowanym w obrazowaniu jest ultrasonografia (USG) – jest ona niedroga, powtarzalna i bezpieczna dla pacjenta. Dzięki niemu zidentyfikować można kamienie w kielichach, miedniczce, przejściu miedniczkowo-moczowodowym oraz moczowodowo-pęcherzowym, a także kamienie u pacjentów z poszerzeniem górnych dróg moczowych. Badanie USG wykazuje się czułością 45% dla kamieni nerkowych i moczowodowych oraz swoistością na poziomie 94% dla kamieni moczowodowych oraz 88% dla nerkowych [9, 10]. Kolejnym przydatnym badaniem obrazowym jest zdjęcie przeglądowe RTG jamy brzusznej – może ono uwidocznić złoże nieprzepuszczalne dla promieni rentgenowskich. Czulość i swoistość badania RTG wynoszą odpowiednio 44-77% i 80-87% [11]. W przypadku wątpliwości diagnostycznych lub w ramach badania ostrodyżurowego pierwszego rzutu wykonuje się badanie tomografii komputerowej (TK) bez podania środka kontrastowego.

Tomografia jest obecnie standardem w diagnostyce ostrego bólu okolicy lędźwiowej i z powodzeniem zastąpiła klasyczną urografię. Badanie TK bez kontrastu umożliwia diagnostykę kamieni zbudowanych z kwasu moczowego lub ksantyny, a także ocenę gęstości kamienia, jego wewnętrznej struktury, odległości kamienia od skóry i anatomie okolicy, co ma przełożenie na wybór odpowiedniej metody leczenia [12, 13, 14, 15]. Metaanaliza badań prospektywnych [16] wykazała, że przy zastosowaniu TK o niskiej dawce diagnozowano kamicę moczową z czułością 96,6% (95% CI: 95,0-97,8) i swoistością 94,9% (95% CI: 92,0-97,0). W sytuacji, gdy badanie to nie dostarcza niezbędnych informacji diagnostycznych, a także przed planowaniem interwencji urologicznej, wykonywana jest urografia TK. Jej zaletą jest dostarczenie informacji o stopniu czynności nerek i anatomii układu zbierania moczu.

### **1.3.2. Diagnostyka metaboliczna**

Standardowo u pacjentów z objawową kamicą oznacza się morfologię, jonogram, kreatyninę, białko C-reaktywne, wykonywany jest posiew moczu. Jeżeli nie jest planowane postępowanie zabiegowe, to większość badań może zostać pominiętych. Bardziej szczegółowe badania powinno wykonywać się tylko u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu kamicy [17]. Najprostszą metodą postawienia prawidłowego rozpoznania kamicy jest analiza składu kamienia przy użyciu zwalidowanych metod. Jest to spektroskopia w podczerwieni (IRS) lub dyfrakcja promieniowania rentgenowskiego (XRD) [19].

Ocena składu kamienia umożliwia określenie ewentualnych zaburzeń metabolicznych i wdrożenie odpowiedniego leczenia i profilaktyki. Zalecane jest, aby analizę składu kamienia wykonywać u wszystkich pacjentów z pierwotną kamicą układu moczowego. W praktyce klinicznej ponowna analiza kamieni jest wymagana w przypadku:

- nawrotu kamicy pomimo stosowania profilaktyki farmakologicznej;
- wczesnego nawrotu po leczeniu zabiegowym, z pełnym usunięciem złogu kamiczego;
- późnego nawrotu po długim okresie bez kamienia [18]

## 1.4. Leczenie kamicy układu moczowego

### 1.4.1. Farmakologiczne metody leczenia

Metody leczenia kamicy górnych dróg moczowych oparte są o kryteria, jak skład kamienia, jego wielkość oraz obecność objawów klinicznych. W przypadku epizodu kolki nerkowej podstawowym założeniem leczenia jest uśmierzenie bólu. Dobrą skuteczność wykazują niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym metamizol. Rzadko zdarza się, by pacjenci wymagali dodatkowego znieczulenia w krótkim czasie. Stosowanie opioidów, a zwłaszcza petydyny, w porównaniu ze stosowaniem NLPZ, wiązać się może ze wzrostem częstości powikłań pod postacią wymiotów oraz pociąga za sobą większe prawdopodobieństwo konieczności stosowania dalszego leczenia przeciwbólowego [20]. U pacjentów, u których przewiduje się samoistne wydalenie złogów, niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. diklofenak sodu w dawce 100-150 mg na dzień przez 3 do 10 dni) mogą zmniejszyć stan zapalny oraz zredukować ryzyko nawrotu bólu [21]. Zalecane jest również codzienne stosowanie  $\alpha$ -blokerów, ponieważ wiąże się to ze zmniejszeniem częstości nawrotów kolki. Jeśli dolegliwości bólowych nie można opanować farmakologicznie, zaleca się wykonanie odprowadzenia moczu za pomocą cewnika moczowodowego DJ lub przezskórnej nefrostomii. Postępowanie takie jest szczególnie wskazane w sytuacji utrudnionego odpływu moczu z nerki z towarzyszącymi objawami infekcji dróg moczowych i/lub bezmoczem. Infekcje układu moczowego powinny być leczone w każdym przypadku, jeżeli planowane jest usunięcie kamienia. Przebieg naturalny kamicy nerkowej z niewielkimi, bezobjawowymi złogami nie jest dobrze poznany. Ryzyko progresji pozostaje nieznane. Obecnie brak jest konsensusu co do czasu trwania obserwacji pacjenta oraz momentu i rodzaju interwencji. Zalecane postępowanie polega na obserwacji, chemolizie lub zabiegowym usunięciu kamieni.

Chemolizę przeprowadzić można na dwa sposoby: przezskórnie lub doustnie. Obecnie przezskórna chemoliza jest wykonywana sporadycznie, głównie w przypadku kamieni moczanowych, struwitowych lub infekcyjnych [22, 23]. Doustną chemolizę stosuje się w leczeniu kamieni złożonych z kwasu moczowego (ale nie moczanów sodu lub amonu). Metoda ta oparta jest na alkalizacji moczu poprzez stosowanie zasadowych cytrynianów lub dwuwęglanu sodu [24]. Docelowa wartość pH moczu powinna oscylować w przedziale 7,0-7,2. Chemoliza staje się bardziej efektywna przy wyższym pH, co z kolei może prowadzić do

wytrącania się kamieni z fosforanu wapnia. W razie wystąpienia zaburzeń w spływie moczu z nerki spowodowanych kamieniami moczanowymi wskazana jest doustna chemoliza w połączeniu z drenażem [25]. Badania wykazują, że połączenie alkalizacji moczu z zastosowaniem tamsulozyny osiąga najwyższą wartość wskaźnika pacjentów wolnych od złogów (SFR, ang. Stone Free Rate) dla kamieni dolnego odcinka moczowodu.

#### **1.4.2. Małoinwazyjne metody leczenia**

W ostatnich latach w zabiegowym leczeniu kamicy nerkowej odeszło się od klasycznych zabiegów chirurgicznych otwartych (jak pielolitomia lub cystolitomia) na rzecz technik mało inwazyjnych, takich jak: litotrypsja zewnątrzustrojową falą uderzeniową (ang. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy – ESWL); przezskórna nefrolitotrypsja (ang. Percutaneous Nephrolithotomy - PCNL) lub wsteczna ureterorenoskopia giętka (ang. Retrograde Intrarenal Surgery - RIRS). Pomimo istnienia wielu parametrów klinicznych, mających wpływ na powodzenie zabiegu, to głównym czynnikiem determinującym ich wybór pozostaje rozmiar złogu kamiczego.

##### **1.4.2.1. Zewnątrzustrojowa litotrypsja falami (ESWL)**

Jest to zabieg wykonywany pod kontrolą RTG lub USG, zazwyczaj w krótkim znieczuleniu dożylnym. Polega na poddaniu złogu kamiczego działaniu fali akustycznej, która powoduje jego rozbitcie na drobne fragmenty. Resztki te mogą być następnie wydalone z moczem. Głównym wskazaniem do zabiegu jest kamica nerki – w obrębie kielichów i miedniczki nerkowej oraz kamica moczowodowa – złogi duże oraz zaklinowane wymagają zazwyczaj wykonania kilku zabiegów. Tematykę ESWL opisano szerzej w rozdziale poniżej.

##### **1.4.2.2. Przezskórna nefrolitotrypsja (PCNL)**

PCNL jest zabiegiem mało inwazyjnym, zalecanym głównie przy usuwaniu dużych złogów, o wielkości powyżej 2 cm. Przez przetokę nerkową wprowadza się nefroskop do układu kielichowo-miedniczkowego, a następnie, przez kanał roboczy, kruszy i usuwa

kamienie. Zabieg wykonywany jest z użyciem włókna lasera, sonotrody (ultradźwiękowo) lub litotryptorem (czyli mechanicznie). Po zabiegu w nerce pozostawia się dren, który ułatwia pozbycie się pozostałości złoгу. Zabieg jest wykonywany w znieczuleniu ogólnym. Zabiegi PCNL można podzielić na trzy główne kategorie - zabiegi klasyczne, mini i mikro.

#### 1.4.2.2.1. Klasyczny PCNL

Technika ta polega na wprowadzeniu przez przetokę nerkową nefroskopu, następnie na rozkruszeniu kamieni oraz wyprowadzeniu fragmentów złoгу. Rozmiar przetoki nerkowej, w zależności od przypadku, oscyluje w przedziale 10 do 20 mm. Główne wskazanie do tego zabiegu stanowią kamienie większe niż 2 cm w miedniczce nerkowej oraz większe niż 1,5 cm w zakresie dolnego kielicha nerki. Metodę tę stosuje się również w kamicy odlewowej i w kamieniach wyjątkowo twardych.

#### 1.4.2.2.2. Mini PCNL

Stałe udoskonalanie i modernizowanie techniki PCNL pozwoliło w 1998 roku na zastosowanie zabiegów mini PCNL. Ich innowacyjność w stosunku do klasycznych zabiegów polegała na używaniu zminiaturyzowanego sprzętu, a do kruszenia złoгу zastosowano głównie laser holmowy. Pozostałości kamieni są wypłukiwane a nie, jak w klasycznej metodzie, wyciągane przy pomocy koszyków. Drenaż pozabiegowy nie jest konieczny, jednakże pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia zakażenia w okresie pozabiegowym. Obecnie wskazaniami do tego typu zabiegów są kamienie w układzie zbiorczym nerki o wielkości od 1 do 2 cm. Zabiegi mini-PCNL cechuje mniejsza inwazyjność w porównaniu z klasycznymi zabiegów, i idącą za tym mniejszą częstotliwość powikłań.

#### 1.4.2.2.3. Micro PCNL

Dalszym etapem miniaturyzacji zabiegów PCNL było użycie w 2011 roku tzw. „all seeing needle” o średnicy 4,8–5,0 Fr i przeprowadzenie zabiegu mikroPCNL. Przy średnicy przetoki w okolicach 1mm, zabieg jest uważany za zabieg minimalnie inwazyjny, znajdujący zastosowanie w leczeniu kamieni małych i średnich.

### **1.4.2.3. RIRS (Retrograde intrarenal surgery) – wsteczna chirurgia wewnętrznerkowa**

Zabieg ten znalazł zastosowanie w leczeniu kamicy moczowodu lub nerki w kamieniach o wielkości od 0,5 cm do 2,5 cm. Narzędziem stosowanym wykorzystywanym podczas zabiegu jest fURS (flexible ureteroscope) - giętki ureterorenoskop, pozwalający na dokładną, wzrokową ocenę moczowodu i całego układu kielichowo- miedniczkowego nerki, a także na dotarcie do kamieni położonych w kielichach. Dzięki precyzji oraz wykorzystaniu lasera, zabieg RIRS pozwala również na leczenie nowotworów górnych dróg moczowych o niskim stopniu zaawansowania. Metoda ta obarczona jest niewielkim ryzykiem powikłań.

### **1.5. Działania niepożądane po ESWL**

Litotrypsja falą uderzeniową (ESWL) umożliwia mało inwazyjne leczenie kamieni nerkowych mniejszych niż 2 cm [26]. Liczne badania pokazują, że zabiegi ESWL są stosowane dość często, co ma przyczynę we wzroście zachorowalności na kamicę nerkową w ostatnich latach. [27]. Niestety pomimo okołozabiegowego zastosowania metod diagnostyki obrazowej – celem precyzyjnego nakierowania fal uderzeniowych na złoć kamiczy - istnieje ryzyko wystąpienia powikłań miejscowych [28]. Wykazano, że kawitacja pęcherzykowa i pęknięcie drobnych naczyń krwionośnych kory nerki odgrywają zasadniczą rolę w mechanicznym urazie wywołanym falą uderzeniową [29, 30]. Podczas każdej sesji ESWL dochodzi do uszkodzenia nerek, co więcej - proces ten może nie kończyć się wraz z zakończeniem leczenia.

Wyróżnia się dwa główne rodzaje wpływu fal uderzeniowych na tkankę nerkową: urazowe uszkodzenie naczyń i uszkodzenie niedokrwienne [31,32]. Oba mają inne podłoże patofizjologiczne. Uszkodzenie niedokrwienne spowodowane jest zwężeniem naczyń nerkowych wraz z krwawieniem śródmiąższowym i występuje w obu nerkach, natomiast uszkodzenie urazowe wywołane jest siłą fizyczną fal i występuje tylko w nerce poddanej zabiegowi. Ponadto stres oksydacyjny, w którym pośredniczą proces niedokrwienne i reperfuzyja, może przyczyniać się do uszkodzenia nerek po ESWL [33]. W rezultacie może dojść do ostrego uszkodzenia nerek (AKI) [34]. Diagnostyka AKI zazwyczaj oparta jest o pomiar stężenia kreatyniny w surowicy, jednak bywa to niewystarczające w wykryciu uszkodzenia nerek na wczesnym etapie. Ważnym celem badawczym ostatnich kilku lat było odkrycie

biomarkera wystarczająco czułego, aby wykryć uszkodzenie nerek, niezależnie od poziomu kreatyniny w surowicy i ilości wydalanego moczu. Fakt, że AKI w postaci subklinicznej nie jest wykrywany klinicznie nie oznacza, że nerka pozostaje nieuszkodzona przy prawidłowym współczynniku przesączania kłębuszkowego (GFR).

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym po ESWL jest krwawienie z drobnych naczyń krwionośnych nerki [35]. Początkowo uważano, że częstość występowania krwiaka nerkowego u pacjentów po zabiegu ESWL wynosiła poniżej 1%, jednak późniejsze doniesienia ujawniły, że występuje do 29% przypadków [36]. Uraz nerki wygenerowany falami uderzeniowymi wywołuje również miejscowy stan zapalny i nakierowaną na niego odpowiedź układu immunologicznego, co inicjować może przebudowę tkanki nerkowej i w konsekwencji prowadzić do włóknienia i powstania tkanki bliznowatej [37]. Badania przeprowadzone przez grupę Newmana wykazały, że u psów poddanych zabiegowi ESWL wystąpiło zależne od dawki zwłóknienie nerek [38]. Taki proces może spowodować częściową lub całkowitą utratę funkcji nerki w miejscu poddanym zabiegowi. Jedno z badań wykazało, że około 10% pacjentów poddanych zabiegowi ESWL może doświadczyć infekcji dróg moczowych po leczeniu [39]. Ogólny wskaźnik powikłań pozabiegowych, według badania CROES URS, wynosi około 25%. Do najczęściej występujących zalicza się: krwiaki, gorączkę, zakażenie układu moczowego (ZUM), ostre uszkodzenie nerek (AKI) i sepsę [40]. Opisano również inne, poważne powikłania, w tym ostre zapalenie trzustki, pęknięcie śledziony, uraz jelita z perforacją, zawał mięśnia sercowego i pęknięcie tętniaka aorty brzusznej [41,42,43,44].

Oczekuje się, że z roku na rok, na skutek zwiększonej zachorowalności na kamicę nerek, coraz więcej pacjentów będzie poddawanych zabiegowi ESWL, co przełoży się może na wzrost liczby powikłań, zwłaszcza u osób starszych. Tym bardziej istotne jest, aby zidentyfikować pacjentów, będących w grupie ryzyka wystąpienia powikłań w następstwie ESWL. Niestety, obecnie nie dysponujemy wiedzą na temat identyfikacji i przewidywania, u których konkretnie pacjentów dojść może do wyżej opisanych powikłań. Konwencjonalne techniki obrazowania i tradycyjne testy biochemiczne pozostają niewystarczające. Chociaż nie stwierdzono znaczącej różnicy w klirensie kreatyniny (GFR), stężeniach kreatyniny, sodu, potasu i białka C-reaktywnego w surowicy po leczeniu ESWL [45, 46], istnieją badania sugerujące, że obecność alfa-2-makroglobuliny i N-acetylo-beta-d-glukozaminidazy w moczu wskazują na uszkodzenie miąższu nerek [47]. Co najważniejsze, obecnie istnieje jedynie niewiele badań, które wykazały wpływ ESWL na poziom wydzielanych do moczu nowy



biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek (AKI), takich jak NGAL, KIM-1, IL-18, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10 lub IL-8.

Do tej pory opublikowano liczne badania, mające na celu optymalizację i ulepszenie skuteczności metody ESWL [48]. Skuteczność i bezpieczeństwo tej metody zależy od prawidłowej kwalifikacji pacjenta oraz optymalizacji parametrów technicznych podczas litotrypsji, takich jak liczby fal uderzeniowych, ich częstotliwości i energii [49, 50]. Częstotliwość dostarczanych fal uderzeniowych należy do najczęściej badanych czynników w celu poprawy wskaźnika SFR (ang. Stone Free Rate), prawdopodobnie ze względu na jej wysoki poziom wpływu na stopień rozdrobnienia kamienia i standaryzację procedury [51]. Metaanalizy i systematyczny przegląd randomizowanych badań dotyczących wyboru właściwej częstotliwości wykazały, że stała częstotliwość 60 Hz lub 90 Hz ma lepszą skuteczność leczenia w porównaniu do 120 Hz dla kamieni wielkości 1 cm lub większych. Nie wykazano natomiast różnic pomiędzy 60 Hz, 90 Hz i 120 Hz dla kamieni wielkości poniżej 1 cm [52,53]. Dokładne mechanizmy rozdrabniania kamienia przy różnych częstotliwościach nie są w pełni poznane. Preferowane są niższe częstotliwości – 60 i 90 Hz, ponieważ zakłada się, że zapewniają one wystarczająco dużo czasu na zapadnięcie się i rozpuszczenie pęcherzyków kawitacyjnych na powierzchni kruszonego złogu. Jest to wymagane to spowodowania fragmentacji powierzchni kamienia, tak, by pęcherzyki kawitacyjne nie stanowiły swoistej bariery ochronnej przed falami uderzeniowymi. Minusem takiego postępowania jest wydłużenie czasu zabiegu.

## **1.6. Ostre uszkodzenie nerek (AKI)**

Ostre uszkodzenie nerek to nagły ubytek lub utrata ich funkcji, co wiąże się ze wzrostem stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy z następczymi objawami mocznicowymi, wywołanymi gromadzeniem się toksycznych metabolitów związków azotowych [54]. Z danych epidemiologicznych wynika, iż częstość występowania AKI waha się między 1-7% wśród wszystkich pacjentów hospitalizowanych, przy czym może wzrastać aż do 30-50% na oddziałach intensywnej terapii [55]. AKI jest schorzeniem o wciąż niekorzystnym i trudnym do zaakceptowania rokowaniu, gdyż współczynnik śmiertelności sięga nawet 50%, a znamieny odsetek pozostałych pacjentów (20-50%) rozwija przewlekłą chorobę nerek (zwłaszcza po powtarzających się epizodach AKI), włączając również jej schyłkowe stadium (5%) [56].

Wartym uwagi jest fakt dokonanej w ostatnich latach zmiany nomenklatury z „ostrej niewydolności nerek” na „ostre uszkodzenie nerek”, co podkreśla istotność możliwych konsekwencji klinicznych, jakie niesie uszkodzenie narządu nawet przy braku jawnej niewydolności nerek [57]. Mimo iż kluczowym elementem w patofizjologii AKI jest niedokrwienie cewek nerkowych, dane kliniczne wskazują często wieloczynnikowe przyczyny, takie jak sepsa, duże zabiegi operacyjne, niska frakcja wyrzutowa, hipowolemia, rabdomioliza, niedrożność dróg moczowych czy toksyczność leków [58].

### **1.7. Nowe metody diagnostyki AKI – biomarkery**

Z racji poważnych konsekwencji klinicznych związanych z ostrym uszkodzeniem nerek niezbędne jest dysponowanie markerami diagnostycznymi, umożliwiającymi szybką i efektywną ocenę stanu klinicznego, a następnie sprawne rozpoczęcie leczenia. Podkreślić należy, iż klasyczne markery, takie jak stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, wydalanie frakcyjne sodu (FENa) i mocznika (FEU) czy też osmolalność moczu, okazują się nieprzydatne do odpowiednio wczesnego wykrycia AKI, gdyż ich poziom może pozostać niezmienny aż do znacznej utraty funkcji nerek [59, 60, 61, 62]

Niedostateczna wiarygodność tradycyjnych markerów wynika również z faktu, iż ich poziom jest zmienny w zależności od wieku, płci, masy mięśniowej i stanu nawodnienia. Z tego względu w ostatnich latach skoncentrowano się na poszukiwaniu nowych biomarkerów odzwierciedlających zmiany zachodzące na poziomie molekularnym i komórkowym, które są manifestacją wczesnej odpowiedzi stresowej na uszkodzenie nerek i zachodzą na długo przed wzrostem kreatyninemiai. [63, 64]

W ocenie przydatności biomarkera należy brać pod uwagę szereg kwestii, w tym szczególnie istotnych jest kilka jego cech: i) dostępna jest szybka, ekonomicznie korzystna i nieinwazyjna metoda jego pomiaru; ii) charakteryzuje się czułością pozwalającą na postawienie wczesnej i specyficznej diagnozy, przy czym pozostawać na zwiększonym poziomie przez czas wystarczający na postawienie rozpoznania, iii) demonstruje specyficzne punkty odcięcia, jego wartości wzrastają proporcjonalnie do stopnia uszkodzenia organu, a odpowiednio duża rozpiętość przyjmowanych wartości umożliwia stopniowanie ryzyka, iv) związany jest ze znanym mechanizmem biologicznym oraz v) umożliwia prognozę skutków klinicznych oraz

odpowiedzi na terapię [65]. W ostatnich latach opublikowano wiele badań identyfikujących potencjalne markery, tzw. „troponiny nerkowe”, umożliwiające wczesną diagnozę ostrego uszkodzenia nerek [66]. Są one wydzielane przez różne elementy nefronu i, co istotne, możliwe do oznaczenia w próbkach moczu. Do nowoczesnych biomarkerów uszkodzenia nerek zalicza się m.in. NGAL (z ang. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin), KIM-1 (z ang. kidney injury molecule-1), cystatyna-C, L-FABP (z ang. liver-type fatty-acid-binding protein), interleukina 18, TIMP-2 (z ang. tissue inhibitor of metalloproteinases-2) czy TGF- $\beta$  (z ang. Transforming growth factor) [67, 68, 69]. W niniejszej pracy skupiono się na ocenie przydatności wybranych białek-biomarkerów produkowanych przez różne elementy nefronu do oceny uszkodzenia nerki po zabiegu litotrypsji pozaustrojowej.

### 1.7.1. TGF- $\beta$

Transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- $\beta$ , z ang. Transforming growth factor- $\beta$ ) wywiera swój efekt biologiczny poprzez wiązanie do swoistych receptorów błonowych i aktywację szlaków sygnałowych z udziałem m.in. cząsteczek SMAD. Nerkowy TGF- $\beta$  jest produkowany lokalnie przez komórki nabłonka cewek lub leukocyty, bądź pochodzi z krążenia [70]. Stanowi istotny element odpowiedzi przeciwzapalnej oraz odgrywa kluczową rolę w procesach związanych z włóknieniem, a obserwowany w AKI wzrost ekspresji tej cytokiny pośredniczy w rozwoju przewlekłej choroby nerek [71,72]. Produkowany głównie przez cewki proksymalne, TGF- $\beta$  powoduje odróżnicowanie komórek nabłonka, zwiększa syntezę białek macierzy zewnątrzkomórkowej, prowadząc tym samym do nasilenia procesu bliznowacenia [71,72]. Co istotne, mimo iż aktywacja szlaku sygnałowego TGF- $\beta$  /Smad została potwierdzona na modelach *in vitro* AKI, jego dokładna rola w patogenezie ostrego uszkodzenia nerek nie jest w pełni wyjaśniona [70]. Niektóre badania sugerują, iż oprócz uznanego udziału w indukcji włóknienia, ekspresja TGF- $\beta$  może odgrywać w pewnym stopniu funkcję protekcyjną w AKI, jako że u myszy z wyłączonym genem tego białka stwierdzono zwiększony stopień uszkodzenia nerek oraz pogorszenie funkcji narządu [73;74]. Jednakże warto wspomnieć, że dane literaturowe poświęcone ocenie wiarygodności markerów włóknienia nerek wskazują na najsilniejszą korelację pomiędzy zwiększonym stężeniem TGF- $\beta$  w moczu a nasileniem włóknienia ocenianym w biopsji w porównaniu z innymi biomarkerami, co koreluje z pogorszeniem funkcji nerek [75].

### 1.7.2. NGAL

Lipokalina związana z żelatynazą neutrofilów to małe białko o masie 25 kDa, którego ekspresja wzrasta w uszkodzonej nerce w następstwie niedotlenienia lub działania czynnika nefrotoksycznego [76]. Głównym źródłem ekspresji NGAL w moczu po uszkodzeniu nerek jest ramię wstępujące pętli Henlego i kanaliki zbiorcze nefronu. [77, 78]. Białko to jest produkowane również przez komórki nabłonkowe cewek proksymalnych. Ponadto ulega ono filtracji w kłębuszkach nerkowych, a następnie jest reabsorbowane w cewkach bliższych nefronu. Ostre uszkodzenie cewek bliższych nefronu, czyli główna przyczyna ostrej niezapalnej niewydolności nerek, skutkuje szybkim pojawieniem się NGAL w moczu, a następnie we krwi. Przy ostrym uszkodzeniu nerek stężenie NGAL wzrasta w surowicy jak i w moczu już po 2 h, natomiast wzrost stężenia kreatyniny w surowicy staje się uchwytne dopiero po 24 h. Wykazano, że u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD), stężenie NGAL w moczu i surowicy koreluje z ciężkością przebiegu choroby. Poziom ekspresji białka jest znamienne wyższy w przebiegu ostrego uszkodzenia nerek (AKI) w porównaniu z CKD [79 80]. Dlatego NGAL okazał się przydatnym wczesnym czynnikiem predykcyjnym AKI, wykazano również jego wartość prognostyczną dla rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego i śmiertelności [81]. NGAL oznaczany w moczu może być także przydatnym markerem do wczesnego wykrywania fazy zdrowienia nerki w przebiegu AKI [82].

### 1.7.3. IL-18

Interleukina 18 (IL-18) jest cytokiną prozapalną wydzielaną przez makrofagi i inne komórki prezentujące antygen. Jest czułym mediatorem niedokrwiennego uszkodzenia wielu narządów (jak np. serce, mózg, nerki). W nerkach cytokina ta jest ekspresjonowana głównie w komórkach wstawkowych kanalików krętych II rzędu (kanaliki dystalne), kanalikach łączących i układzie zbiorczym. Jej poziom wzrasta w takich stanach chorobowych jak sepsa, zapalenie stawów, w chorobach zapalnych jelit, toczeniu rumieniowatym układowym, zapaleniu wątroby, łuszczycy [83]. Poziom IL-18 w surowicy i moczu zaczyna rosnać około 3-6 godzin po urazie i osiąga maksimum około 12 godzin później przy wartościach do 25 razy powyżej normy [84]. Podczas niedokrwiennego uszkodzenia nerki (AKI) kaspaza-1 pośredniczy w konwersji pro-IL-18 do aktywnej postaci IL-18, która następnie uwalniana jest z komórek kanalika i pośredniczy w infiltracji neutrofilów do miąższu nerki; w ten sposób IL-18 odgrywa szkodliwą rolę w AKI [76].

Wykazano, że stężenie IL-18 w moczu było znacząco podwyższone u pacjentów z AKI w porównaniu z pacjentami z infekcją dróg moczowych, przewlekłą chorobą nerek oraz zespołem nerczycowym [85], co czyni tę cytokinę możliwym biomarkerem identyfikacji ostrego uszkodzenia nerki po zabiegu ESWL.

#### **1.7.4. KIM-1**

KIM-1 (Kidney injury molecule-1) to śródbłonowa glikoproteina typu 1, której ekspresja jest niewykrywalna w zdrowej nerce lub moczu. Po zadziałaniu czynnika niedokrwiennego lub toksycznego KIM-1 jest wysoce ekspresjonowana i wydzielana przez uszkodzone komórki kanalików proksymalnych nefronu. [83]. Uważa się, KIM-1 odgrywa ważną rolę w procesach naprawczych nabłonka oraz w usuwaniu martwych komórek ze światła kanalików [82]. KIM-1 wykrywana jest w moczu pacjentów z ostrą martwicą kanalików nerkowych i może służyć jako przydatny biomarker uszkodzenia kanalików proksymalnych i niekorzystnych wyników leczenia (potrzeba dializ lub zgon) u pacjentów z AKI [86]. KIM-1 jest także ekspresjonowane w wielotorbielowatości nerek oraz uropatii zaporowej [87]. Wykazano, że poziom KIM-1 w moczu jest najbardziej podwyższony u pacjentów z rozpoznaniem klinicznym ostrej martwicy kanalików proksymalnych w porównaniu z pacjentami z prawidłowym stanem czynności nerek, przewlekłą chorobą nerek lub nefropatią kontrastową [76]. Poziom KIM-1 zwiększa się istotnie w ciągu kilku godzin od zadziałania czynnika uszkadzającego; wśród potencjalnych zalet tego biomarkera wymieniłem należy jego specyficzność dla niedokrwiennego uszkodzenia nerek i dostępność szybkiego testu.

## 2. Cele i założenia pracy

Jakkolwiek ESWL jest techniką mało inwazyjnego leczenia kamicy moczowej, to obarczona jest ryzykiem powikłań, niekiedy poważnych. W trakcie zabiegu oraz po jego zakończeniu dochodzić może do uszkodzenia strukturalnego i funkcjonalnego nerki. Jego diagnostyka zazwyczaj oparta jest na pomiarze stężenia kreatyniny w surowicy; bywa to jednak niewystarczające w wykryciu uszkodzenia nerek na wczesnym etapie. Kamica układu moczowego jest chorobą nawrotową i u wielu pacjentów zabieg ESWL może być powtarzany. Istnieje zatem potrzeba opracowania czułych i swoistych testów, opartych na biomarkerach do rozpoznawania przejściowego uszkodzenia nerek po ESWL, aby określić rzeczywisty stopień uszkodzenia narządu podczas leczenia.

Niniejsza praca jest badaniem prospektywnym, randomizowanym. Pierwszym celem była ocena przydatności zastosowania biomarkerów ostrego uszkodzenia nerki (AKI) w oznaczeniu stopnia uszkodzenia strukturalnego nerki po zabiegu litotrypsji pozaustrojowej (ESWL). Wybrano do tego markery AKI o dobrze scharakteryzowanej i opisanej w literaturze czułości i swoistości, wydzielanych do moczu w różnych miejscach nefronu. Porównano stężenie markerów z rutynowo stosowanymi w praktyce klinicznej, laboratoryjnymi wskaźnikami czynności nerek – kreatyniną w surowicy, mocznikiem, kwasem moczowym.

Drugim celem pracy było porównanie ze sobą dwóch protokołów zabiegowych ESWL – standardowego, wykorzystującego zalecaną częstotliwość 60 Hz oraz koncepcyjnego; do tej pory zbadanego jedynie w warunkach *in vitro*, wykorzystującego częstotliwość łączoną 60 i 120 Hz. Porównanie dotyczyło bezpieczeństwa zabiegu, wyrażonego między innymi ilością wydzielanych do moczu biomarkerów, oraz jego czasu trwania i skuteczności leczenia.

### 3. Materiały i metody

Projekt badawczy zrealizowano w ramach uczelnianego grantu dla Młodych Naukowców, nr grantu: STM.C090.17.066. Projekt badawczy uzyskał pozytywną ocenę Uczelnianej Komisji Bioetycznej.

Badanie miało charakter prospektywny, randomizowany. Do badania włączono 85 pacjentów z kamicą nerki jednostronną – pierwszorazową lub nawrotową, w tym 31 mężczyzn i 54 kobiety. W badaniu wzięli udział pacjenci z pojedynczym kamieniem nerkowym w miedniczce nerkowej lub kielichu nerki (górnym, środkowym lub dolnym). Mediana wieku wynosiła 44 lata. Wykonywano zabieg ESWL litoryptorem Storz Modulith Classic SLX – litrotryptor elektromagnetyczny, o maksymalnym ciśnieniu na ognisku 150 MPa. U każdego pacjenta zastosowano 2000 fal uderzeniowych o mocy 7 jednostek (brak danych od producenta o dokładnej energii fal). Pacjentów podzielono na dwie grupy badane – u 41 pacjentów wykonano zabieg ESWL przy zastosowaniu częstotliwości 60 Hz (2000 impulsów), a u 44 pacjentów zastosowano częstotliwość początkowo 60 Hz (pierwsze 1000 impulsów), a następnie 120 Hz (drugie 1000). Wszyscy pacjenci podpisali świadomą, pisemną zgodę na zabieg. Badanie przeprowadzono od października 2016 roku do lipca 2020 roku. Przed zabiegiem u każdego pacjenta wykonano następujące badania: morfologia, sód, potas, kreatynina, mocznik, kwas moczowy w surowicy, badanie ogólne i posiew moczu, układ krzepnięcia, tomografię jamy brzusznej, a także bezpośrednio przed zabiegiem USG układu moczowego. Z badania wykluczono pacjentów z upośledzoną funkcją nerek, pacjentów po operacji nerek w przeszłości, pacjentów z nerką pojedynczą, chorobą nowotworową, wrodzonymi anomaliami w zakresie anatomii dróg moczowych, pacjentów zażywających leki nefrotoksyczne, pacjentów w ciąży, zaburzeniami w układzie krzepnięcia oraz przyjmujących leki przeciwkrzepliwe, a także z objawami infekcji dróg moczowych.

Spośród pacjentów, którzy w przeszłości mieli wykonany zabieg ESWL, do badania wybrano tych, u których wykonano ESWL tylko na jedną nerkę. U wszystkich pacjentów zabieg ESWL wykonano w ciągu jednego dnia, w jednej sesji. Przed zabiegiem pobrano u każdego pacjenta krew i mocz ze środkowego strumienia do badań.

W trakcie zabiegu wszyscy pacjenci leżeli w pozycji na wznak. Standardowo nie podawano leków przeciwbólowych przed zabiegiem, natomiast w trakcie samego zabiegu podawano niesteroidowe leki przeciwzapalne „na żądanie”. Złogi kamicze namierzono pod

kontrolą skopii RTG. Skontrolowano położenie złoju w trzech płaszczyznach x, y, z. U każdego pacjenta zastosowano 2000 impulsów – o częstotliwości 60 Hz (grupa 1) lub 60+120 Hz (grupa 2). Moc każdego impulsu zwiększano stopniowo, o 1 co 30 impulsów, do maksymalnego poziomu 7. Dane dotyczące pacjentów, w tym wiek, płeć, BMI, wielkość i położenie kamienia, rodzaj sposobu zabiegu i inne podano w Tabeli. 4.1.

Po zabiegu pacjenci byli obserwowani przez 2 godziny. Po godzinie od zabiegu pobrano do badań krew i mocz ze środkowego strumienia. Wykonano kontrolne USG układu moczowego. Mocz i krew pobrano również 24 godziny i 7 dni po zabiegu, a po 30 dniach dokonano oceny skuteczności zabiegu – wykonując badanie USG i RTG układu moczowego. Mocz po pobraniu natychmiast odwirowano zgodnie z protokołem. Pobrano do dalszych badań supernatant, który przechowywano w temperaturze -80°C. Po odwirowaniu (RCF=500g; 15 min) supernatant porocjowano i zamrożono w temperaturze -80 °C do czasu dalszych analiz laboratoryjnych.

Stężenie markerów odzwierciedlających uszkodzenie nerek w próbkach moczu oznaczono za pomocą dostępnych komercyjnie testów immunoenzymatycznych ELISA (R&D) zgodnie z dostępnymi protokołami. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie białek wybranych do oznaczeń:

<b>Białko</b>	<b>Funkcja</b>	<b>Miejsce produkcji (element nefronu)</b>
NGAL	Marker niedokrwienia lub toksycznego uszkodzenia nerki	Ramię wstępujące pętli Henlego
TGF-β	Marker stanu zapalnego, włóknienia	Kłębuszek nerkowy, cewka proksymalna
IL-18	Marker stanu zapalnego towarzyszącego uszkodzeniu nerki	Układ zbiorczy
IL-18 BPa	Marker nasilenia procesów przeciwzapalnych	
KIM-1	Marker uszkodzenia kłębuszków, cewek i miąższu nerki	Nabłonek cewek proksymalnych

Pomiarów absorbancji dokonano na urządzeniu Synergy HTX (Biotek).



W analizie statystycznej uwzględniono wyniki 85 pacjentów. Wykorzystano program komputerowy StatSoft Statistica 13. Przedstawione dane nie miały rozkładu normalnego, dlatego do zbadania zależności posłużono się testami nieparametrycznymi. Do zbadania, czy wartość NGAL, TGF, IL-18, TIM, IL-1 BP, kreatynina, kwas moczowy, mocznik różnią się przed zabiegiem i po w trzech odstępach czasu posłużono się, dla każdego z markerów osobno, testem ANOVA Friedmana ze współczynnikiem Kendalla. Dodatkowo wyniki zobrazowano wykresem ramka – wąsy. Dla istotnych statystycznie wyników sprawdzono absolutne różnice pomiędzy średnimi i sumami rang dla każdego z biomarkerów. Testu ANOVA rang Kruskala-Wallisa użyto do sprawdzenia zależności między lokalizacją złogu a poziomem biomarkerów i parametrów nerkowych w grupach z podziałem na sposób zabiegu. Testu U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) użyto do sprawdzenia zależności między markerem IL-18 i osobno NGAL, a sposobem zabiegu i lokalizacją kamienia oraz aby sprawdzić zależność między wielkością kamienia a skutecznością zabiegu. Dla wyników wygenerowano wykres ramka-wąsy. Aby sprawdzić, czy istnieje różnica między czasem trwania zabiegu w grupach podzielonych ze względu na sposób jego wykonania również wykonano test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) względem zmiennej: Sposób zabiegu, a wynik zobrazowano wykresem ramka-wąsy. Ten sam test wykorzystano do zbadania zależności między BMI a poziomem biomarkerów i parametrów nerkowych oraz przy pytaniu badawczym, czy u pacjentów wcześniej leczonych poziom biomarkerów jest inny od pozostałych. Zależność między sposobem zabiegu a punktami w skali VAS w obu sposobach zabiegu sprawdzono testem U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) oraz traktując oceny skali VAS jako zmienną nominalową - Chi-kwadrat Pearsona. Test Chi-kwadrat Pearsona wykorzystano sprawdzając zależność między lokalizacją kamienia a skutecznością zabiegu w podgrupach ze względu na sposób oraz całej grupy badanej, zależność między BMI a skutecznością zabiegu z podziałem na sposób zabiegu i ogólnie w całej grupie badanych, zależność między sposobem zabiegu a potrzebą dodatkowego znieczulenia (w grupach ze względu na sposób zabiegu) oraz badając związek między sposobem zabiegu a powstawaniem krwiaków w nerce. Współczynniki korelacji obliczono dla zależności między wielkością kamienia a wartością poszczególnych biomarkerów i parametrów nerkowych w grupach podzielonych ze względu na sposób wykonania oraz osobno przed i po zabiegu. Wyniki nieistotne statystycznie przeniesiono do osobnych tabel.

## 4. Wyniki

W badanej grupie 85 pacjentów zabieg ESWL z częstotliwością 60 Hz (Grupa 1) wykonano u 41 (48%), a z podwójną częstotliwością (Grupa 2) u 44 (52%) pacjentów. Czas trwania zabiegu wynosił odpowiednio 37,6 min (Grupa 1) i 25,3 min (Grupa 2). U wszystkich pacjentów nie doszło w ciągu miesięcznego okresu obserwacji do poważnych powikłań. Jedynie u 8 pacjentów w Grupie 1 i 9 w Grupie 2 zaobserwowano obecność krwiaków śród- lub okołonerkowo. Nie rodziło to żadnych następstw klinicznych. U 65 pacjentów (76,48%) udało się skruszyć kamień całkowicie, odpowiednio w Grupie 1 u 31 (75,61%) i w Grupie 2 u 34 (77,27%) pacjentów. W Tabeli 4.1. przedstawiono ogólną charakterystykę pacjentów.

<b>Liczba pacjentów</b>	Całkowita liczba pacjentów	85
	Grupa 1 – 60 Hz	41 (48,24%)
	Grupa 2 – 60 i 120 Hz	44 (51,76%)
<b>Płeć</b>	kobiety	54 (63,5%)
	mężczyźni	31 (36,5%)
<b>Wiek</b>	mediana	44 lata
<b>Strona</b>	nerka lewa	44 (51,76%)
	nerka prawa	41 (48,24%)
<b>Lokalizacja</b>	kielich górny	11 (12,94%)
	kielich środkowy	34 (40%)
	kielich dolny	24 (28,24%)
	miedniczka nerkowa	16 (18,82%)
<b>Wielkość złogu (mm)</b>	średnia (mm)	10,23
	mediana (mm)	9
<b>ESWL w przeszłości</b>	tak	22 (25,88%)
	nie	63 (74,12%)
<b>BMI</b>	Do 24,9	57 (67%)
	Powyżej 24,9	28 (33%)
<b>Zastój w UKM przed zabiegiem</b>	tak	8 (9,42%)
	nie	77 (90,58%)
<b>Ocena bólu w skali VAS</b>	1	59 (69,41%)
	2	10 (11,76%)
	3	9 (10,59%)
	4	5 (5,88%)
	5	0

	6	2 (2,35%)
<b>Potrzeba znieczulenia</b>	tak	19 (22,35%)
	nie	66 (77,65%)
<b>Czas trwania zabiegu (min)</b>	Grupa 1 – 60 Hz	37,6
	Grupa 2 – 60 i 120 Hz	25,3
<b>Choroby współistniejące</b>	tak	27 (31,76%)
	nie	58 (68,24%)
<b>Skuteczność zabiegu</b>	całkowita	65 (76,48%)
	Grupa 1 – 60 Hz	31 (75,61%)
	Grupa 2 – 60 i 120 Hz	34 (77,27%)
<b>Krwiaki w nerce po zabiegu</b>	Grupa 1 – 60 Hz	8 (9,42%)
	Grupa 2 – 60 i 120 Hz	7 (8,23%)

**Tabela 4.1. Charakterystyka pacjentów**

U wszystkich pacjentów poddanych zabiegowi ESWL udało się pobrać mocz i krew na badania przed i 1 godzinę po, 24 godziny po i 7 dni po zabiegu. Tabela 4.2. Przedstawia wartości poziomu biomarkerów i parametrów nerkowych u pacjentów w okresie okołozabiegowym.

Marker	Czas pobrania	Grupa 1	Grupa 2
<b>kreatynina (mg/dl); norma 0,7-1,1 mg/dl</b>	przed zabiegiem	0,85	0,91
	1 h po zabiegu	0,81	0,93
	24 h po zabiegu	0,83	0,82
	7 dni po zabiegu	0,82	0,91
<b>EGFR</b>	przed zabiegiem	83	82
	1 h po zabiegu	86	80
	24 h po zabiegu	84	78
	7 dni po zabiegu	84	81
<b>mocznik (mg/dl); norma 17-43 mg/dl</b>	przed zabiegiem	28	30
	1 h po zabiegu	29	30
	24 h po zabiegu	29	29
	7 dni po zabiegu	28	29
<b>kwas moczowy (mg/dl); norma 2,6-6,0 mg/dl</b>	przed zabiegiem	4,8	5,5
	1 h po zabiegu	4,8	5,5
	24 h po zabiegu	4,8	5,4
	7 dni po zabiegu	4,9	5,5
<b>NGAL (ng/ml)</b>	przed zabiegiem	16	9,49
	1 h po zabiegu	33,35	21,01
	24 h po zabiegu	15,6	9,70
	7 dni po zabiegu	15,84	9,52
	przed zabiegiem	31,66	39,5

<b>TGF-b (pg/ml)</b>	1 h po zabiegu	90,5	164,67
	24 h po zabiegu	35,3	35,99
	7 dni po zabiegu	32,21	36,82
<b>Il-18 (pg/ml)</b>	przed zabiegiem	34,56	35,93
	1 h po zabiegu	52,15	53,13
	24 h po zabiegu	38,98	37,44
	7 dni po zabiegu	36,02	36,8
<b>KIM-1 (pg/ml)</b>	przed zabiegiem	2,07	2,42
	1 h po zabiegu	3,65	4,92
	24 h po zabiegu	2,21	2,65
	7 dni po zabiegu	2,07	2,47

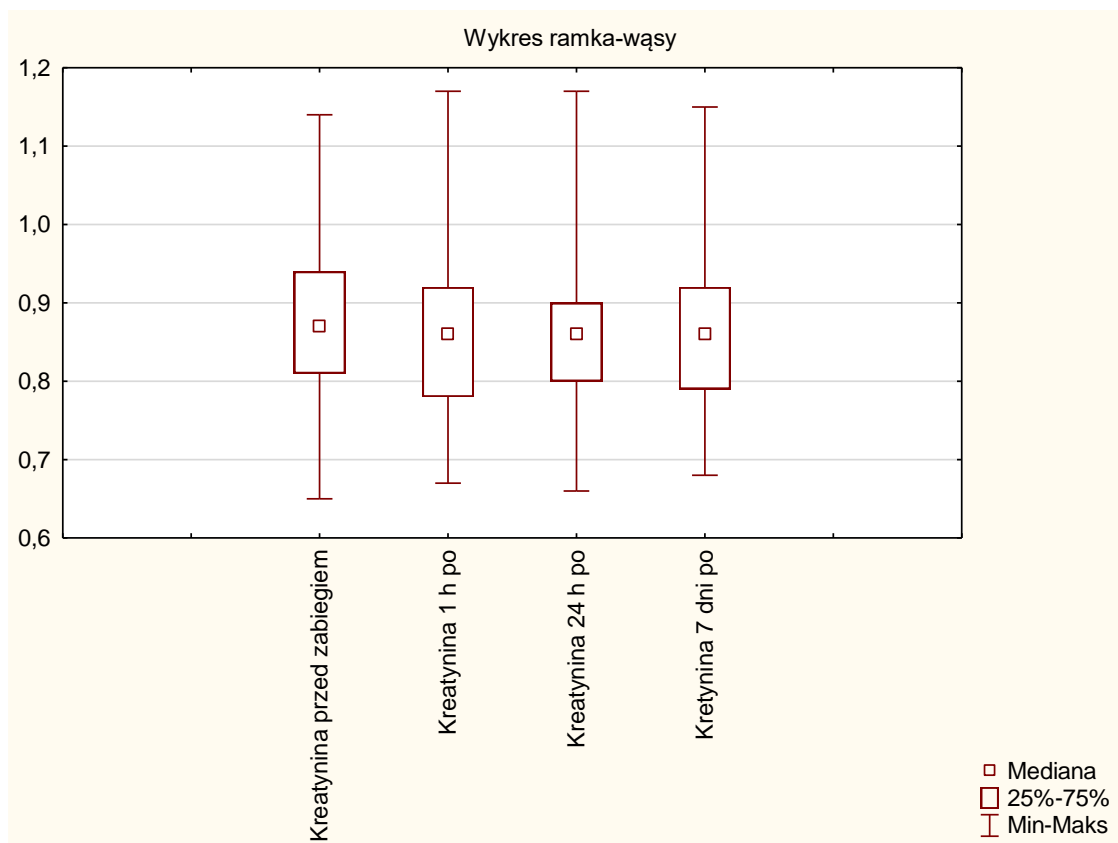
Tabela 4.2. Wartości parametrów nerkowych i biomarkerów AKI w moczu okołozabiegowo

#### 4.1. Zmiana parametrów nerkowych w czasie. Zależność między sposobem zabiegu a poziomem parametrów nerkowych w surowicy

Wyniki badań laboratoryjnych z krwi przedstawiono w Tabeli 4.2. Średnia poziomu kreatyniny w surowicy przed zabiegiem w grupie 1 wynosiła 0,85 mg/dl, a w grupie 2 0,91 mg/dl. Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy w poziomie kreatyniny w surowicy przed i po zabiegu (1 godzinę po, 24 godziny po i 7 dni po,  $p = 0,4264$ ), zarówno w grupie 1. jak i 2 ( $p > 0,05$ ). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w poziomie kreatyniny okołozabiegowo pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ). Podobnie nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w poziomie kwasu moczowego i mocznika w surowicy – zarówno okołozabiegowo, jak i pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ).

##### 4.1.1. Kreatynina

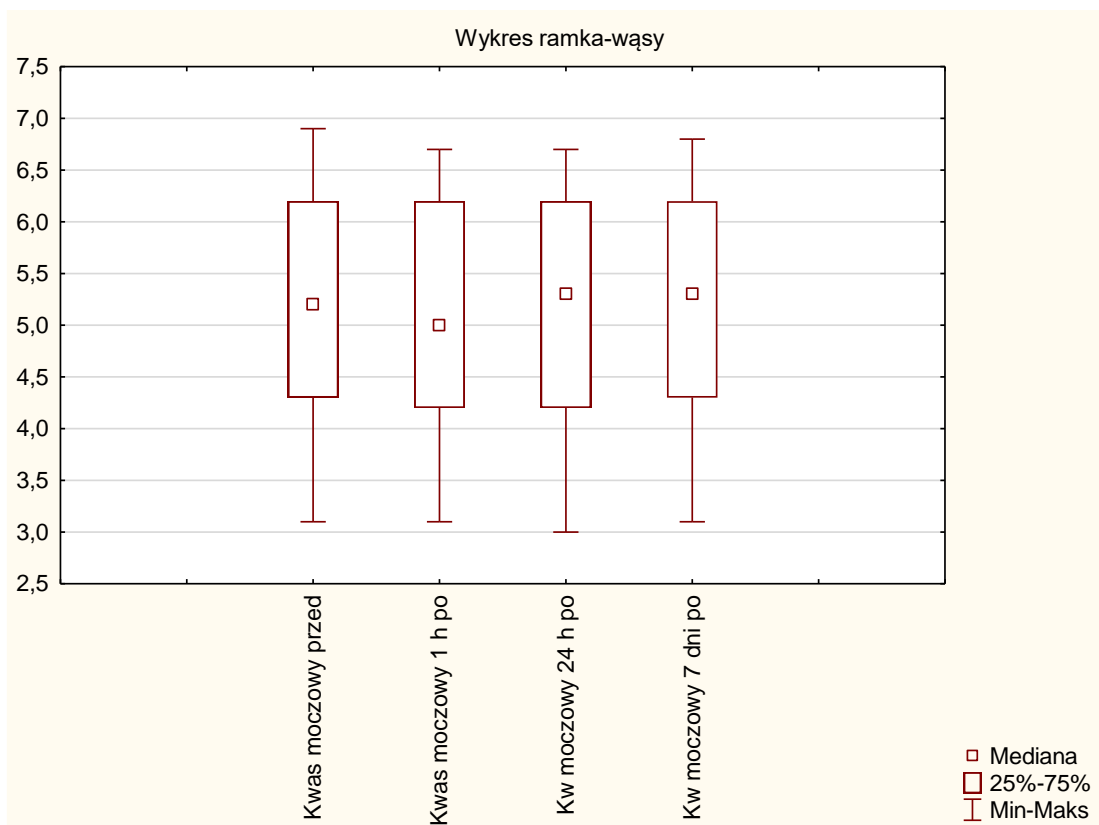
Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (Baza_mateusz_phd Chi kwad. ANOVA(N = 85, df = 3) = 2,782550 p = ,42638 Współczynnik zgodności= ,01091 r śred. rang = -,9E-3			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
Kreatynina przed zabiegiem	2,617647	222,5000	0,881412	0,112082
Kreatynina 1 h po	2,552941	217,0000	0,872471	0,125051
Kreatynina 24 h po	2,505882	213,0000	0,876471	0,117855
Kreatynina 7 dni po	2,323529	197,5000	0,869059	0,108766



**Ryc. 4.1.1. Zmiany poziomu kreatyniny (mg/dl) w surowicy w czasie (oceniane przed zabiegiem, 1 godzinę po zabiegu, 24 godziny po zabiegu i 7 dni po zabiegu ESWL)**

#### 4.1.2. Kwas moczowy

ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (Baza_mateusz_phd Chi kwad. ANOVA(N = 85, df = 3) = 28,74224 p = ,00000 Współczynnik zgodności= ,11271 r śred. rang = ,10215				
Zmienna	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
Kwas moczowy przed	2,458824	209,0000	5,161176	1,061680
Kwas moczowy 1 h po	2,917647	248,0000	5,157647	1,084455
Kw moczowy 24 h po	2,011765	171,0000	5,129412	1,076461
Kw moczowy 7 dni po	2,611765	222,0000	5,174118	1,061799



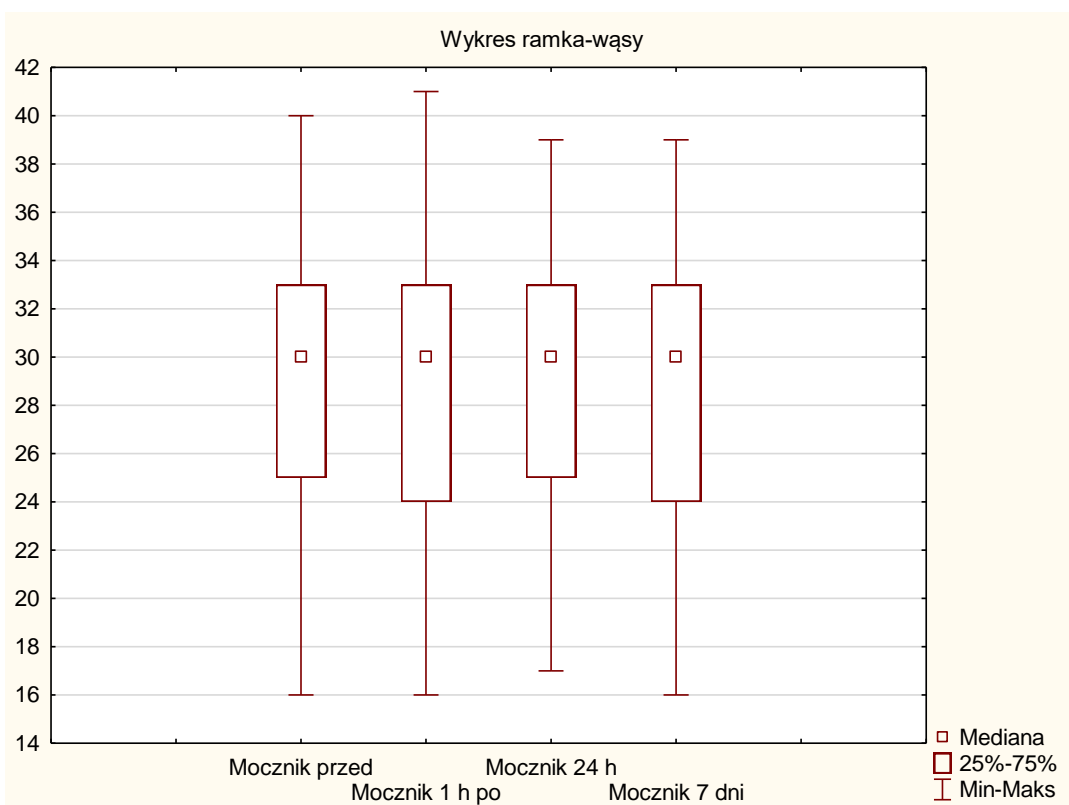
**Ryc. 4.1.2. Zmiany poziomu kwasu moczowego (mg/dl) w surowicy w czasie (oceniane przed zabiegiem, 1 godzinę po zabiegu, 24 godziny po zabiegu i 7 dni po zabiegu ESWL)**

Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 0,522452791414669 na poziomie istotności= 0,05				
	Kwas moczowy przed	Kwas moczowy 1 h po	Kw moczowy 24 h po	Kw moczowy 7 dni po
Kwas moczowy przed	---	0,458823529	0,447058824	0,152941176
Kwas moczowy 1 h po	0,458823529	---	<b>0,905882353</b>	0,305882353
Kw moczowy 24 h po	0,447058824	<b>0,905882353</b>	---	<b>0,6</b>
Kw moczowy 7 dni po	0,152941176	0,305882353	<b>0,6</b>	---

Absolutne różnice pomiędzy Sumami rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 44,4084872702469 na poziomie istotności= 0,05				
	Kwas moczowy przed	Kwas moczowy 1 h po	Kw moczowy 24 h po	Kw moczowy 7 dni po
Kwas moczowy przed	---	39	38	13
Kwas moczowy 1 h po	39	---	<b>77</b>	26
Kw moczowy 24 h po	38	<b>77</b>	---	<b>51</b>
Kw moczowy 7 dni po	13	26	<b>51</b>	---

### 4.1.3. Mocznik

	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (Baza_mateusz_phd Chi kwad. ANOVA(N = 85, df = 3) = 8,082749 p = ,04433 Współczynnik zgodności= ,03170 r śred. rang = ,02017			
Zmienna	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
Mocznik przed	2,676471	227,5000	28,94118	6,099088
Mocznik 1 h po	2,623529	223,0000	29,56471	6,196095
Mocznik 24 h	2,494118	212,0000	29,24706	5,644015
Mocznik 7 dni	2,205882	187,5000	28,87059	6,090172



**Ryc. 4.1.3. Zmiany poziomu mocznika (mg/dl) w surowicy w czasie (oceniane przed zabiegiem, 1 godzinę po zabiegu, 24 godziny po zabiegu i 7 dni po zabiegu ESWL**

	Absolutne różnice pomiędzy Sumami rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 44,4084872702469 na poziomie istotności= 0,05			
	Mocznik przed	Mocznik 1 h po	Mocznik 24 h	Mocznik 7 dni
Mocznik przed	---	4,5	15,5	40
Mocznik 1 h po	4,5	---	11	35,5
Mocznik 24 h	15,5	11	---	24,5
Mocznik 7 dni	40	35,5	24,5	---

	Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 0,522452791414669 na poziomie istotności= 0,05			
	Mocznik przed	Mocznik 1 h po	Mocznik 24 h	Mocznik 7 dni
Mocznik przed	---	0,0529411765	0,182352941	0,470588235
Mocznik 1 h po	0,0529411765	---	0,129411765	0,417647059
Mocznik 24 h	0,182352941	0,129411765	---	0,288235294
Mocznik 7 dni	0,470588235	0,417647059	0,288235294	---

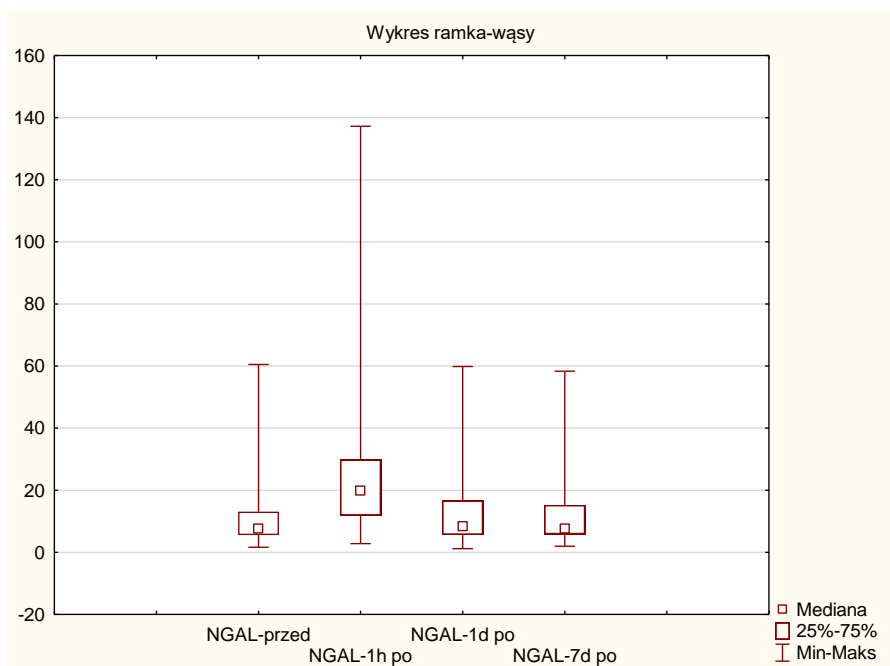
## 4.2. Zmiana stężenia biomarkerów AKI w czasie. Zależność między sposobem zabiegu a stężeniem biomarkerów w moczu

### 4.2.1. NGAL

Wartość markera NGAL zmieniała się istotnie względem wartości przed zabiegiem ( $\chi^2$  (N=85; df=3) = 135,84;  $p < 0,001$ ). Wartości 1 godzinę po, 24 godziny po oraz 7 dni po zabiegu, były istotnie wyższe niż wartość przed zabiegiem. Odnotowano gwałtowny wzrost w godzinę po zabiegu, następnie wartość tego markera zaczęła maleć, wracając stopniowo do wartości sprzed zabiegu. Wartość po godzinie od zabiegu była najwyższa – istotnie większa od wartości przed zabiegiem, 24 godziny po oraz 7 dni po zabiegu. Sposób wykonania zabiegu nie miał wpływu na wartość zmiany NGAL (Grupa 1 vs. Grupa 2,  $p > 0,05$ )

	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (Baza_mateusz_phd Chi kwad. ANOVA(N = 85, df = 3) = 135,8410 p =0,00000 Współczynnik zgodności= ,53271 r śred. rang = ,52715			
Zmienna	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
NGAL-przed	1,900000	161,5000	12,62865	12,97798
NGAL-1h po	3,894118	331,0000	26,96082	27,29365
NGAL-1d po	1,958824	166,5000	12,54981	12,31391
NGAL-7d po	2,247059	191,0000	12,56785	12,37624





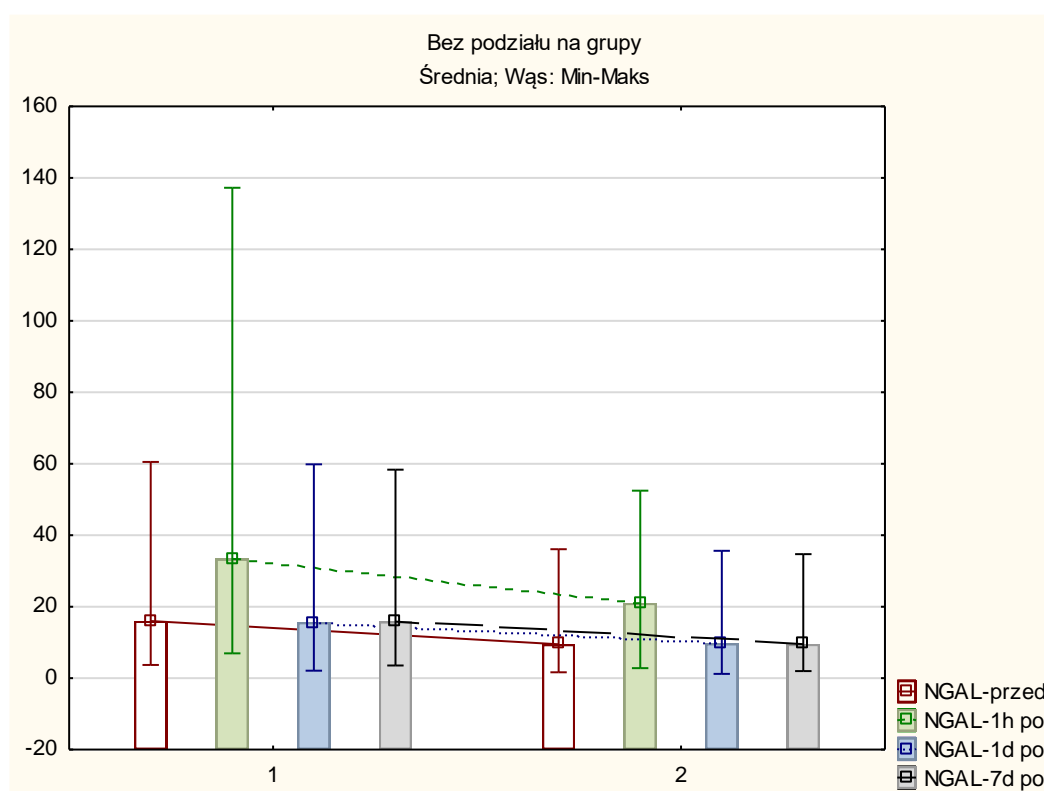
**Ryc. 4.2.1.1 Zmiany stężenia NGAL (ng/dl) w moczu w czasie (oceniane przed zabiegiem, 1 godzinę po zabiegu, 24 godziny po zabiegu i 7 dni po zabiegu ESWL**

Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 0,522452791414669 na poziomie istotności= 0,05				
	NGAL-przed	NGAL-1h po	NGAL-1d po	NGAL-7d po
NGAL-przed	---	1,99411765	0,0588235294	0,347058824
NGAL-1h po	1,99411765	---	1,93529412	1,64705882
NGAL-1d po	0,0588235294	1,93529412	---	0,288235294
NGAL-7d po	0,347058824	1,64705882	0,288235294	---

Zmienna	Test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) względem zmiennej: sposob Znaczone wyniki są istotne z p <,05000									
	Sum.ran g Grupa 1	Sum.ran g Grupa 2	U	Z	p	Z popraw.	p	N ważn. Grup a 1	N ważn. Grup a 2	2*1str. dokł. p
zmiana NGAL	1805,000	1850,000	860,0000	0,364982	0,715125	0,364993	0,715117	41	44	0,716516

**Tabela. 4.1.3. Test istotności statystycznej różnicy w poziomie białka NGAL pomiędzy grupami**

Zależna: zmiana NGAL		Test mediany, ogólna mediana= 9,66933; zmiana NGAL (Baza_mateusz_phd) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce Chi kwadrat= 1,363647 df = 3 p = ,7141				
		kielich górny	kielich środkowy	kielich dolny	miedniczka	Razem
<=mediany: obserwow.		6,00000	18,00000	13,00000	6,00000	43,00000
oczekiwane		5,56471	17,20000	12,14118	8,09412	
obs.-ocz.		0,43529	0,80000	0,85882	-2,09412	
>mediany: obserwow.		5,00000	16,00000	11,00000	10,00000	42,00000
oczekiwane		5,43529	16,80000	11,85882	7,90588	
obs.-ocz.		-0,43529	-0,80000	-0,85882	2,09412	
Razem: obserwowane		11,00000	34,00000	24,00000	16,00000	85,00000



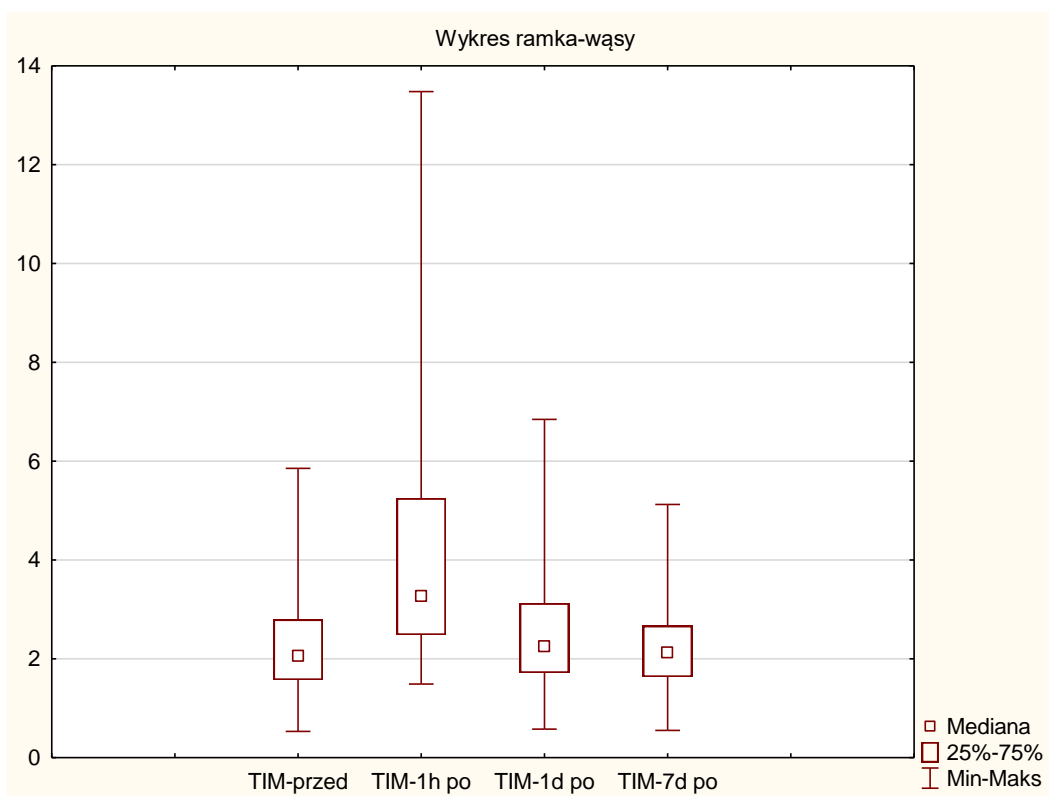
**Ryc. 4.2.1.2. Zmiany stężenia NGAL (ng/dl) w moczu w czasie (oceniane przed zabiegiem, 1 godzinę po zabiegu, 24 godziny po zabiegu i 7 dni po zabiegu ESWL w Grupie 1 i Grupie 2**

#### 4.2.2. KIM-T (TIM-1)

Wartość markera KIM wzrosła istotnie w ciągu 1 godziny po zabiegu (( $\text{Chi}^2$  (N=85;  $\text{df}=3$ ) = 152,91;  $p < 0,001$ ), a następnie spadła. Wartość po 1 godzinie i 24 godzinach była istotnie wyższa niż przed zabiegiem. Wartość po 1 godzinie po zabiegu była istotnie wyższa od

wartości przed, 24 godzin po oraz 7 dni po zabiegu. Sposób wykonania zabiegu nie miał wpływu na wartość zmiany NGAL (Grupa 1 vs. Grupa 2,  $p > 0,05$ ).

ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (Baza_mateusz_phd)				
Chi kwad. ANOVA(N = 85, df = 3) = 152,9081 p = 0,00000				
Współczynnik zgodności= ,59964 r śred. rang = ,59487				
Zmienna	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
TIM-przed	1,594118	135,5000	2,253059	0,994257
TIM-1h po	3,882353	330,0000	4,309553	2,697771
TIM-1d po	2,535294	215,5000	2,437970	1,039165
TIM-7d po	1,988235	169,0000	2,275989	0,903432

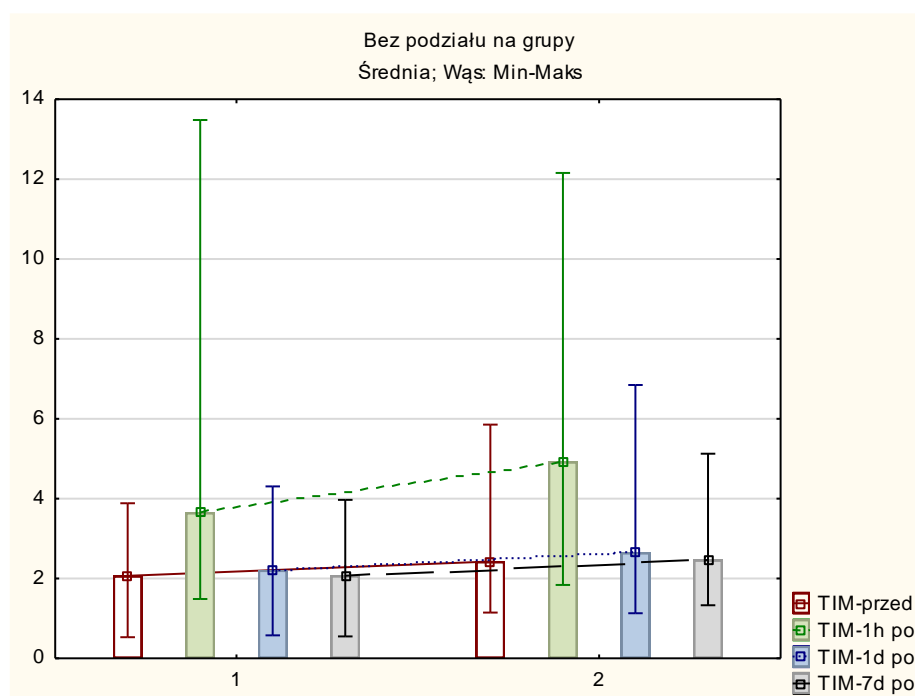


Ryc. 4.2.2.1 Zmiany stężenia KIM-1 (pg/dl) w moczu w czasie (oceniane przed zabiegiem, 1 godzinę po zabiegu, 24 godziny po zabiegu i 7 dni po zabiegu ESWL

Absolutne różnice pomiędzy Sumami rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 44,4084872702469 na poziomie istotności= 0,05				
	TIM-przed	TIM-1h po	TIM-1d po	TIM-7d po
TIM-przed	---	194,5	80	33,5
TIM-1h po	194,5	---	114,5	161
TIM-1d po	80	114,5	---	46,5
TIM-7d po	33,5	161	46,5	---

Zmienna	Test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) względem zmiennej: sposób Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05000$									
	Sum.ran g Grupa 1	Sum.ran g Grupa 2	U	Z	p	Z popraw.	p	N ważn. Grup a 1	N ważn. Grup a 2	2*1str. dokł. p
zmiana TIM-1	1769,500	1645,500	745,500 0	1,29608 3	0,33166 2	1,29612 0	0,34165 1	41	44	0,33125 7

**Tabela. 4.2.2. Test istotności statystycznej różnicy w poziomie białka KIM-1 pomiędzy grupami 1 i 2**

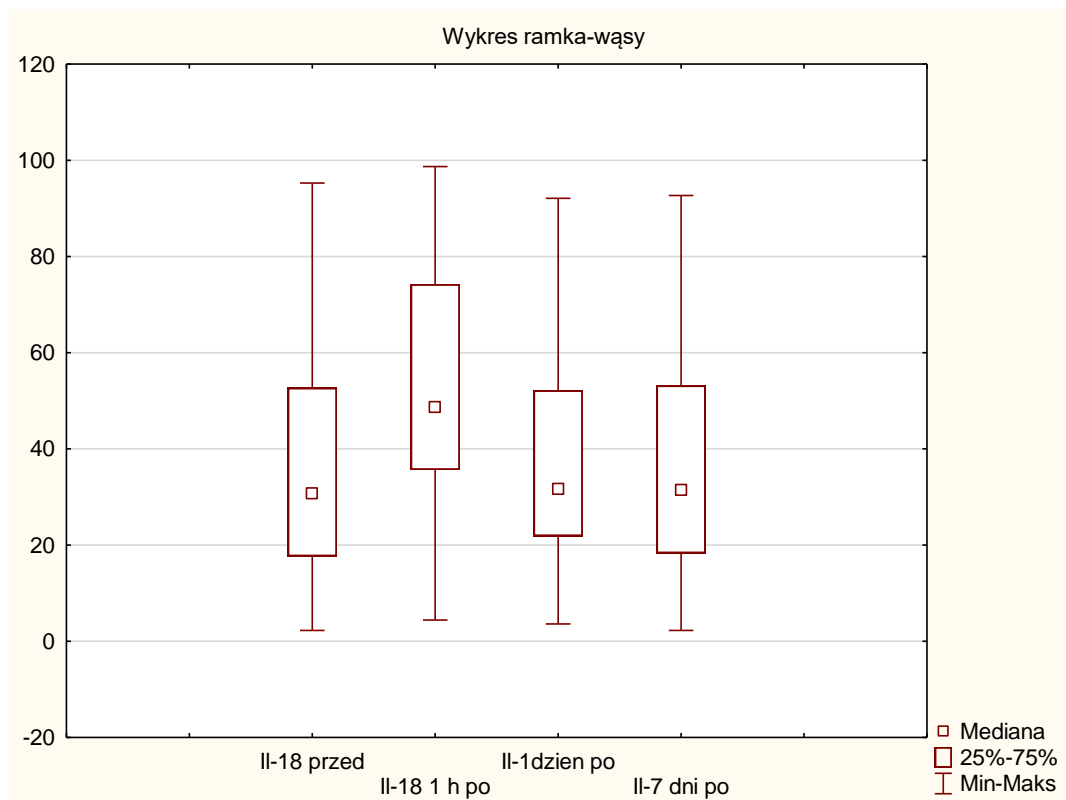


**Ryc. 4.2.2.2. Zmiany stężenia KIM-1 (pg/dl) w moczu w czasie (oceniane przed zabiegiem, 1 godzinę po zabiegu, 24 godziny po zabiegu i 7 dni po zabiegu ESWL w Grupie 1 i Grupie 2**

#### 4.2.3. IL-18

Wartość stężenia IL-18 wzrosła istotnie po godzinie od zabiegu ( $\chi^2$  (N=85; df=3) = 168,50;  $p < 0,001$ ). Następnie wartość ta wróciła do poziomu sprzed zabiegu. Sposób wykonania zabiegu nie miał wpływu na wartość zmiany IL-18 ( $U=765,5$ ;  $p=0,2317$ ). Zmiana ta była nieco wyższa dla Grupy 1, choć wynik ten był nieistotny statystycznie.

ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (Baza_mateusz_phd)				
Chi kwad. ANOVA(N = 85, df = 3) = 168,4982 p =0,00000				
Współczynnik zgodności= ,66078 r śred. rang = ,65674				
Zmienna	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
II-18 przed	1,452941	123,5000	35,26530	23,69727
II-18 1 h po	3,905882	332,0000	52,65822	24,85427
II-1dzien po	2,605882	221,5000	38,18556	22,93770
II-7 dni po	2,035294	173,0000	36,42315	23,55454



**Ryc. 4.2.3.1 Zmiany stężenia KIM-1 (pg/dl) w moczu w czasie (oceniane przed zabiegiem, 1 godzinę po zabiegu, 24 godziny po zabiegu i 7 dni po zabiegu ESWL**

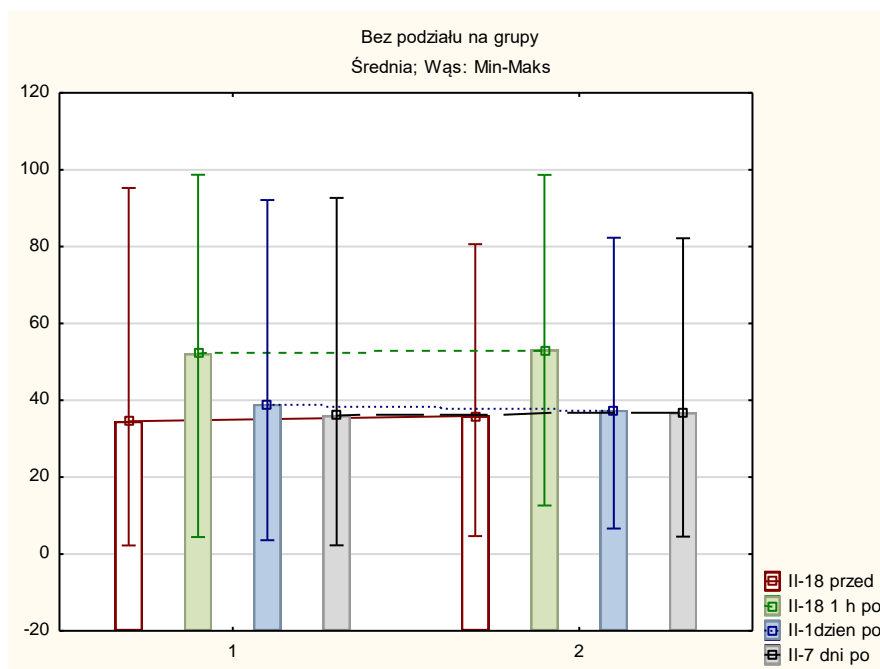
Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 0,212587942237176 na poziomie istotności= 0,05		
	II-18 przed	II-18 1 h po
II-18 przed	---	0,929411765
II-18 1 h po	0,929411765	---

Absolutne różnice pomiędzy Sumami rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 18,0699750901599 na poziomie istotności= 0,05		
	Il-18 przed	Il-18 1 h po
Il-18 przed	---	79
Il-18 1 h po	79	---

Zmienna	Test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) względem zmiennej: sposób Zaznaczone wyniki są istotne z p <,05000									
	Sum.rang Grupa 1	Sum.rang Grupa 2	U	Z	p	Z popraw.	p	N ważn. Grupa 1	N ważn. Grupa 2	2*1 str. dokł. p
zmiana IL-18	1899,500	1755,500	765,5000	1,196085	0,231664	1,196120	0,231651	41	44	0,231259

Tabela. 4.2.3. Test istotności statystycznej różnicy w poziomie białka IL-18 pomiędzy grupami 1 i

2

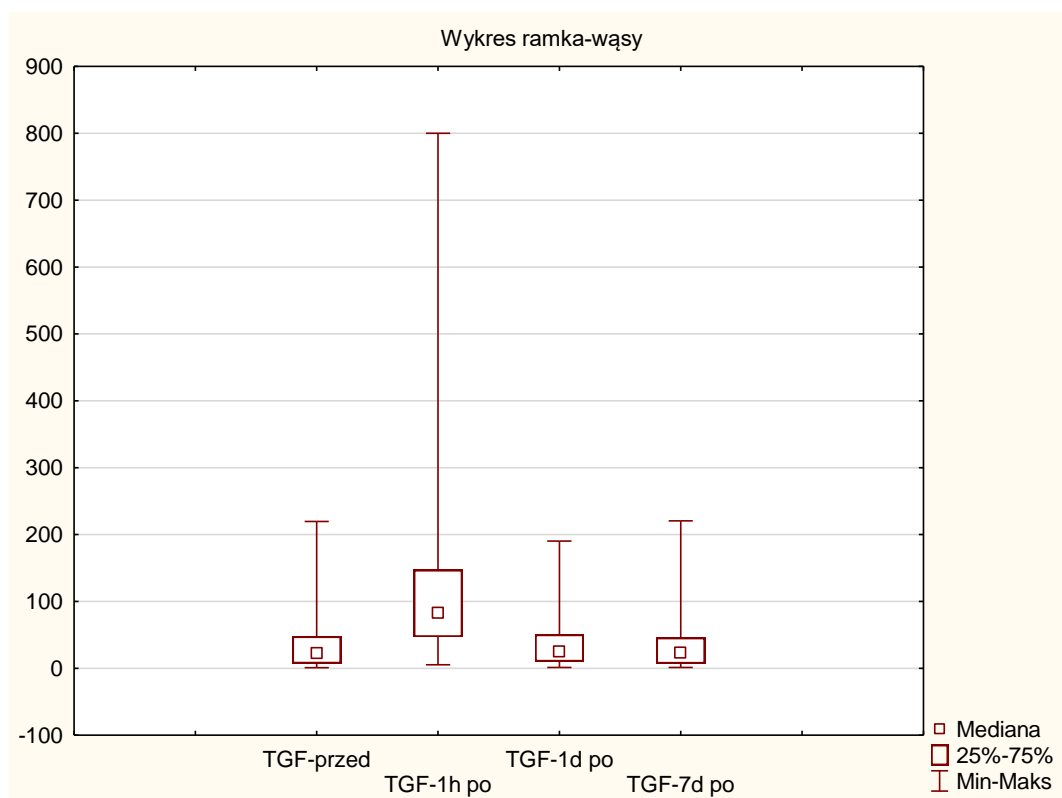


Ryc. 4.2.3.2. Zmiany stężenia IL-18 (pg/dl) w moczu w czasie (oceniane przed zabiegiem, 1 godzinę po zabiegu, 24 godziny po zabiegu i 7 dni po zabiegu ESWL w Grupie 1 i Grupie 2

#### 4.2.4. TGF- $\beta$

Wartość stężenia TGF- $\beta$  była istotnie różna przed zabiegiem oraz 1h po nim ( $\chi^2$  (N=85; df=3) = 141,32; p < 0,001) – wartość po zabiegu wzrosła. Następnie wartość wróciła do stanu sprzed zabiegu.

ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (Baza_mateusz_phd Chi kwad. ANOVA(N = 85, df = 3) = 141,3180 p =0,00000 Współczynnik zgodności= ,55419 r śred. rang = ,54888				
Zmienna	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
TGF-przed	1,688235	143,5000	35,7202	42,6281
TGF-1h po	3,882353	330,0000	128,8953	156,0733
TGF-1d po	2,347059	199,5000	35,6551	34,2097
TGF-7d po	2,082353	177,0000	34,5931	39,1764



Ryc. 4.2.4.1 Zmiany stężenia TGF- $\beta$  (pg/dl) w moczu w czasie (oceniane przed zabiegiem, 1 godzinę po zabiegu, 24 godziny po zabiegu i 7 dni po zabiegu ESWL

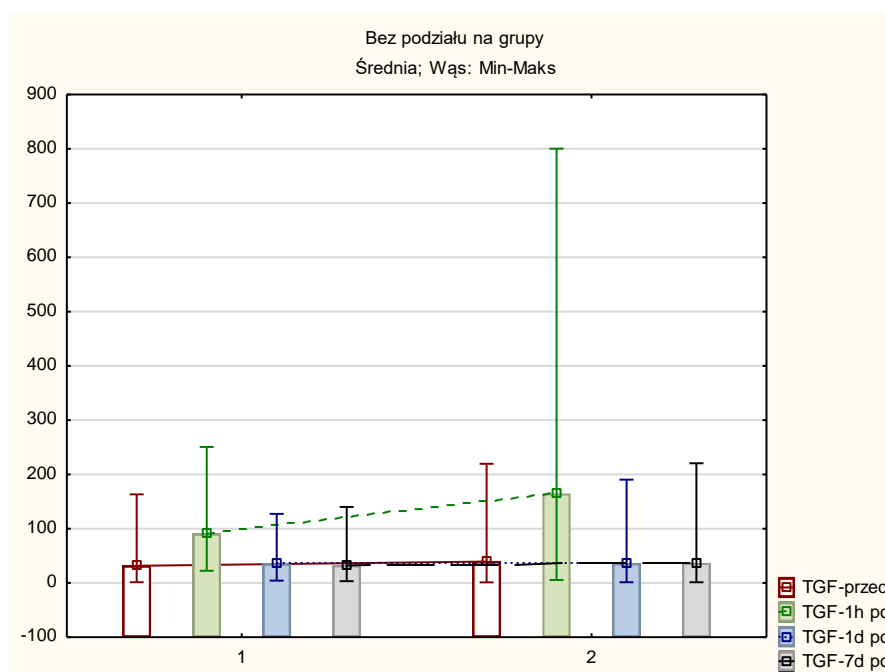
Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 0,212587942237176 na poziomie istotności= 0,05		
	TGF-przed	TGF-1h po
TGF-przed	---	0,882352941
TGF-1h po	0,882352941	---

Absolutne różnice pomiędzy Sumami rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 18,0699750901599 na poziomie istotności= 0,05		
	TGF-przed	TGF-1h po
TGF-przed	---	75
TGF-1h po	75	---

Zmienna	Test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) względem zmiennej: sposoby zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05000$									
	Sum.ran g Grupa 1	Sum.ran g Grupa 2	U	Z	p	Z popraw.	p	N ważn. Grup a 1	N ważn. Grup a 2	2*1str. dokł. p
zmiana TGF	1649,000	2006,000	788,000 0	- 0,99820 3	0,31818 2	- 0,99823 3	0,31816 7	41	44	0,31992 0

Tabela. 4.2.4. Test istotności statystycznej różnicy w poziomie białka TGF- $\beta$  pomiędzy grupami

1 i 2



Ryc. 4.2.3.2. Zmiany stężenia TGF- $\beta$  (pg/dl) w moczu w czasie (oceniane przed zabiegiem, 1 godzinę po zabiegu, 24 godziny po zabiegu i 7 dni po zabiegu ESWL w Grupie 1 i Grupie 2

#### 4.3. Różnica w czasie zabiegu pomiędzy Grupą 1 (częstotliwość 60 Hz) i Grupą 2 (częstotliwość 120 Hz)

Wykazano istotną różnicę między czasem trwania zabiegu a sposobem zabiegu. Średni czas zabiegu przy częstotliwości 60 Hz ( $X=36,8$  min) był dłuższy niż średni czas trwania zabiegu przy zastosowaniu podwójnej częstotliwości 60-120 Hz ( $X=25,3$ ).



Zmienna	N	X	Min	Max	Odch.std
Czas zabiegu	41	36,78	34,00	41,00	1,92

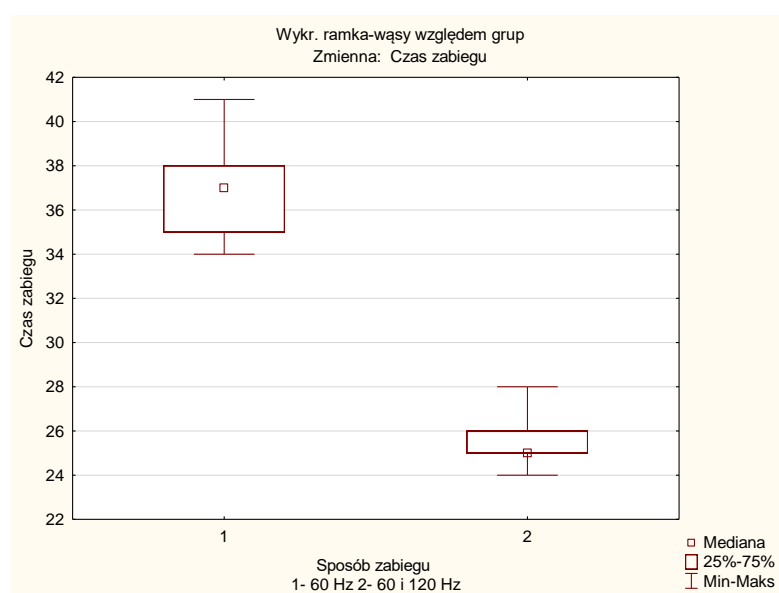
Tabela 4.3.1. Sposób zabiegu: „Grupa 1” (60 Hz)

Zmienna	N	X	Min	Max	Odch.std
Czas zabiegu	44	25,25	24,00	28,00	0,89

Tabela 4.3.2. Sposób zabiegu: „Grupa 2” (60 i 120 Hz)

Zmienna	Test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) względem zmiennej: Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz Zaznaczone wyniki są istotne z $p < ,05000$									
	Sposób 1 Średnia±SD	Sposób 2 Średnia±SD	U	Z	p	Z popraw.	p	N ważn. Grupa 1	N ważn. Grupa 2	2*1str. dokł. p
Czas zabiegu	36,78±1,92	25,25±0,89	0,00	7,93	<0,001	8,10	<0,001	41	44	<0,001

Tabela 4.3.3. Test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) względem zmiennej: Sposób zabiegu



Rycina 4.3. Czas zabiegu a sposób zabiegu (Grupa 1 vs Grupa 2)

#### 4.4. Zależność między sposobem zabiegu a skutecznością zabiegu

Skuteczność zabiegu była porównywalna w obu grupach (Grupa 1 – Grupa 2 -) i nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między nimi – wyniki zaprezentowano w Suplemencie na końcu niniejszej pracy.

#### 4.5. Zależność między wielkością kamienia a skutecznością zabiegu

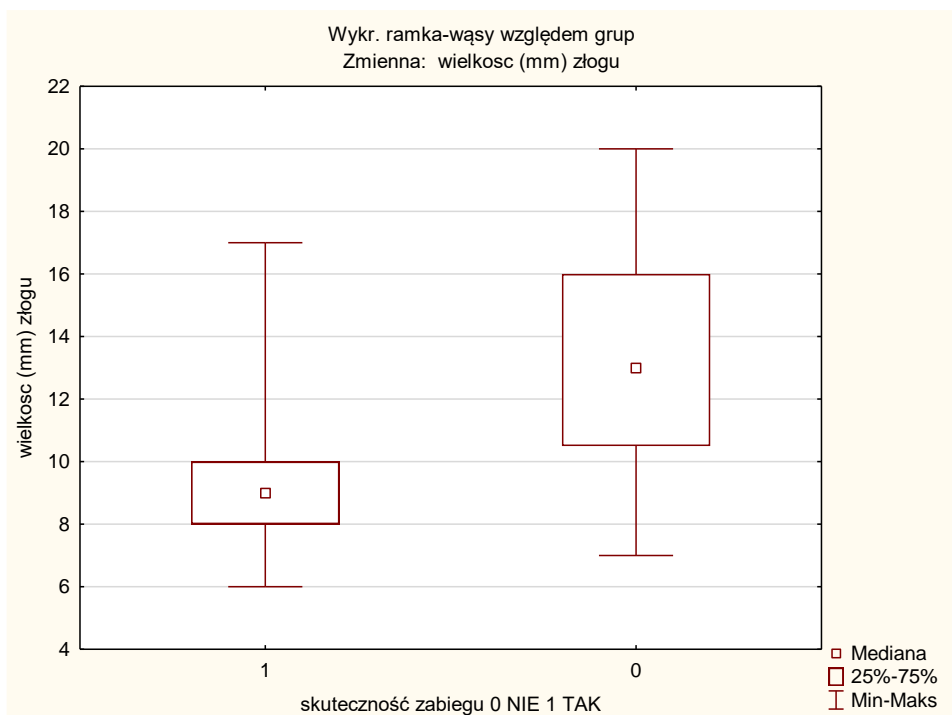
Wykazano zależność między wielkością kamienia a skutecznością zabiegu zarówno w całej zbadanej populacji, jak i w grupach podzielonych ze względu na sposób wykonania zabiegu. Zaobserwowano, że im mniejsza wielkość złoгу, tym większe prawdopodobieństwo wykonania zabiegu z sukcesem.

Zmienna	Wyniki zagregowane Statystyki opisowe					
	skuteczność zabiegu	N ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch.std
wielkość (mm) złoгу	TAK	65	9,20	6,00	17,00	2,52
wielkość (mm) złoгу	NIE	20	13,60	7,00	20,00	3,82

**Tabela 4.5.1. Wielkość złoгу [mm] a skuteczność zabiegu**

Zmienna	Test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) względem zmiennej: skuteczność zabiegu 0 NIE 1 TAK Zaznaczone wyniki są istotne z $p < ,05000$									
	Skuteczność zabiegu Średnia±SD		U	Z	p	Z popraw.	p	N ważn. Grupa 1	N ważn. Grupa 2	2*1str. dokł. p
	NIE	TAK								
wielkość złoгу (mm)	13,6±3,82	9,2±2,52	200,00	-4,66	<0,001	-4,70	<0,001	65	20	<0,001

**Tabela 4.5.2. Test U Manna-Whitney'a (z poprawką na ciągłość) względem zmiennej skuteczność zabiegu**

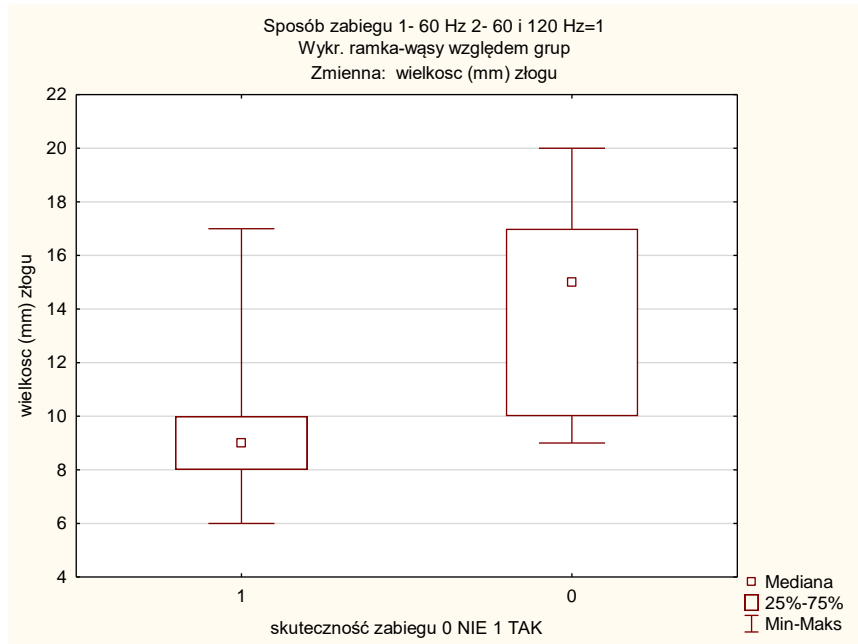


Rycina 4.5.1.

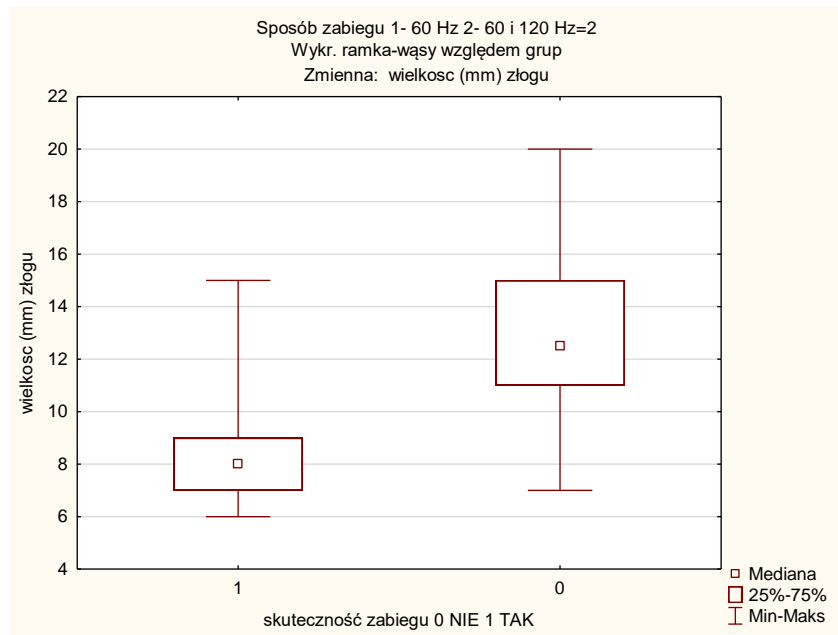
**Wielkość złogu a skuteczność zabiegu**

Zmienna	Wyniki zagregowane Test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) względem zmiennej: skuteczność zabiegu 0 NIE 1 TAK Zaznaczone wyniki są istotne z $p < ,05000$										
	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz	Skuteczność zabiegu Średnia±SD		U	Z	p	Z popraw.	p	N ważn. Grupa 1	N ważn. Grupa 2	2*1str. dokł. p
		NIE	TAK								
wielkosc (mm) złogu	1	14,2±4,08	9,55±2,54	48,50	-3,22	<0,001	-3,25	<0,001	31	10	<0,001
wielkosc (mm) złogu	2	13,0±3,65	8,88±2,5	57,50	-3,14	<0,001	-3,17	<0,001	34	10	<0,001

**Tabela 4.5.3. Test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) względem zmiennej skuteczność zabiegu z podziałem na dwie podgrupy: Sposób zabiegu**



**Rycina 4.5.2. Wielkość złogu a skuteczność zabiegu w podgrupie: 1 - Sposób zabiegu 60 Hz**



**Rycina 4.5.3. Wielkość złogu a skuteczność zabiegu w podgrupie: 2 - Sposób zabiegu 60 i 120 Hz**

#### 4.6. Zależność między lokalizacją kamienia a skutecznością zabiegu

Najczęstszym umiejscowieniem złogu był kielich środkowy (N=34, 40%). W tej lokalizacji było najwięcej skutecznych zabiegów (N=32) i tylko 2 nieskuteczne. Najwięcej nieskutecznych zabiegów było przy złogach zlokalizowanych w kielichu dolnym (N=11). Istnieje zależność między lokalizacją kamienia a skutecznością zabiegu. Badanie przeprowadzone na całej grupie badawczej ukazuje, że najczęściej można się spodziewać nieudanego zabiegu z kamieniem umiejscowionym w kielichu dolnym. Badania na całej grupie oraz w grupie, na której zabieg wykonywany był sposobem 2 dają istotne prawdopodobieństwo skutecznego zabiegu w kielichu środkowym.

Miejsce złogu	Bez podziału na grupy Tabela liczości: miejsce złogu kielich górny - 1 środkowy - 2 dolny - 3 miedniczka nerkowa - 4			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
1	11	11	12,94	12,94
2	34	45	40,00	52,94
3	24	69	28,24	81,18
4	16	85	18,82	100,00
Braki	0	85	0,00	100,00

Tabela 4.6.1. Tabela liczości: miejsce położenia kamienia

Miejsce złogu	Wyniki zagregowane Tabela liczości: miejsce złogu kielich górny - 1 środkowy - 2 dolny - 3 miedniczka nerkowa - 4				
	skuteczność zabiegu	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
1	TAK	10	10	15,39	15,39
2	TAK	32	42	49,23	64,62
3	TAK	13	55	20,00	84,62
4	TAK	10	65	15,39	100,00
Braki	TAK	0	65	0,00	100,00
1	NIE	1	1	5,00	5,00
2	NIE	2	3	10,00	15,00
3	NIE	11	14	55,00	70,00
4	NIE	6	20	30,00	100,00
Braki	NIE	0	20	0,00	100,00

Tabela 4.6.2. Tabela liczości: miejsce złogu w podgrupach skuteczności zabiegu

Podsumowanie: Wyliczanie licznosci. Licznosc oznacz. komorek > 10 <b>Chi<sup>2</sup> Pearsona: 15,53, df=3, p=,0014</b>			
miejsce zlogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4	skuteczność zabiegu NIE	skuteczność zabiegu TAK	Wiersz Razem
1	2,59	8,41	11,00
2	8,00	26,00	34,00
3	5,65	18,35	24,00
4	3,77	12,24	16,00
Ogół	20,00	65,00	85,00

**Tabela 4.6.3. Wyliczanie licznosci: miejsce zlogu Chi<sup>2</sup> Pearsona**

Podsumowanie: Licznosci obserwowane - oczekiwane (Arkusz1 w Mateusz Dziegala_baza) Licznosc oznacz. komorek > 10 <b>Chi<sup>2</sup> Pearsona: 15,53, df=3, p=,0014</b>			
miejsce zlogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4	skuteczność zabiegu NIE	skuteczność zabiegu TAK	Wiersz Razem
1	-1,59	1,59	-0,00
2	-6,00	6,00	0,00
3	5,35	-5,35	0,00
4	2,24	-2,24	0,00
Ogół	0,00	0,00	0,00

**Tabela 4.6.4. Licznosci obserwowane - oczekiwane: miejsce zlogu Chi<sup>2</sup> Pearsona**

Sposob zabiegu: 2- 60 i 120 HzPodsumowanie: Wyliczanie licznosci (Arkusz in Mateusz Dziegala_baza) Licznosc oznacz. komorek > 10 <b>Chi<sup>2</sup> Pearsona: 8,79, df=3, p=,0322</b>			
miejsce zlogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4	skuteczność zabiegu NIE	skuteczność zabiegu TAK	Wiersz Razem
1	1,36	4,64	6,00
2	4,55	15,46	20,00
3	1,82	6,18	8,00
4	2,27	7,73	10,00
Ogół	10,00	34,00	44,00

**Tabela 4.6.5. Wyliczanie licznosci w podgrupie Sposob zabiegu 60 - 120 Hz: miejsce zlogu Chi<sup>2</sup> Pearsona**

Sposob zabiegu 2- 60 i 120 HzPodsumowanie: Licznosci obserwowane – oczekiwane. Licznosc oznacz. komorek > 10 <b>Chi<sup>2</sup> Pearsona: 8,79, df=3, p=,0322</b>
---

miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4	skuteczność zabiegu NIE	skuteczność zabiegu TAK	Wiersz Razem
1	-0,36	0,36	-0,00
2	-3,55	3,55	-0,00
3	2,18	-2,18	0,00
4	1,73	-1,73	-0,00
Ogół	0,00	-0,00	-0,00

**Tabela 4.6.6. Liczności obserwowane - oczekiwane w podgrupie Sposób zabiegu 60 i 120 Hz: miejsce złogu Chi<sup>2</sup> Pearsona**

#### 4.7. Zależność między wielkością kamienia a stężeniem poszczególnych biomarkerów i parametrów nerkowych

Nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy wielkością złogu a poziomem biomarkerów AKI w moczu ani poziomem parametrów nerkowych- wyniki załączono w Suplemencie na końcu niniejszej pracy.

#### 4.8. Zależność między sposobem zabiegu a oceną bólu w skali VAS (Grupa 1 vs Grupa 2)

Nie wykazano istotnego związku pomiędzy sposobem zabiegu a stopniami oceny bólu w skali VAS ( $p > 0,05$ ). Wybrany sposób wykonania zabiegu nie wpływał istotnie na ocenę bólu wg skali VAS.

Zmienna	Test U Manna-Whitneya względem zmiennej: Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05000$									
	Sum.rang Grupa 1	Sum.rang Grupa 2	U	Z	p	Z popraw.	p	N ważn. Grupa 1	N ważn. Grupa 2	2*1str. dokł. p
Ocena bólu w skali VAS	1750	1906	889	-0,12	0,91	-0,15	0,88	41	44	0,91

Tabela liczności Liczność oznacz. komórek > 10 (Nie oznaczono sum brzegowych)						
Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz	Ocena bólu w skali VAS 1	Ocena bólu w skali VAS 2	Ocena bólu w skali VAS 3	Ocena bólu w skali VAS 4	Ocena bólu w skali VAS 6	Wiersz Razem
1	28	7	4	2	0	41
2	31	3	5	3	2	44
Ogół	59	10	9	5	2	85

Podsumowanie: Liczności obserwowane - oczekiwane Liczność oznacz. komórek > 10 Chi <sup>2</sup> Pearsona: 3,96271, df=4, p=,411076						
Sposób zabiegu 1-60 Hz 2- 60 i 120 Hz	Ocena bólu w skali VAS 1	Ocena bólu w skali VAS 2	Ocena bólu w skali VAS 3	Ocena bólu w skali VAS 4	Ocena bólu w skali VAS 6	Wiersz Razem
1	-0,46	2,18	-0,34	-0,41	-0,96	0,00
2	0,46	-2,18	0,34	0,41	0,96	-0,00
Ogół	-0,00	0,00	0,00	0,00	-0,00	-0,00

#### 4.9. Zależność między sposobem zabiegu a potrzebą dodatkowego znieczulenia kolumna

Nie wykazano istotnego statystycznie związku pomiędzy sposobem wykonania zabiegu a potrzebą dodatkowego znieczulenia. Sposób zabiegu nie miał wpływu na poziom bólu u pacjentów.

Tabela licznosci Liczność oznacz. komórek > 10 (Nie oznaczono sum brzegowych)			
Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz	Potrzeba dodatkowej analgezji NIE	Potrzeba dodatkowej analgezji TAK	Wiersz Razem
1	32	9	41
2	34	10	44
Ogół	66	19	85

Podsumowanie: Liczności obserwowane - oczekiwane Liczność oznacz. komórek > 10 Chi <sup>2</sup> Pearsona: ,007364, df=1, p=,931612			
Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz	Potrzeba dodatkowej analgezji NIE	Potrzeba dodatkowej analgezji TAK	Wiersz Razem
1	0,17	-0,17	0,00
2	-0,17	0,17	0,00
Ogół	0,00	0,00	0,00

#### 4.10. Zależność między BMI a skutecznością zabiegu

Wykazano statystycznie istotny związek ( $\text{Chi}^2 = 9.62$ ;  $\text{df} = 1$ ;  $p = 0.002$ ) pomiędzy kategorią BMI a skutecznością zabiegu – u osób z wyższym BMI (25 i więcej) zabieg był częściej nieskuteczny niż w przypadku osób o BMI niższym, gdzie skuteczność zabiegu jest większa.



U osób poddanych zabiegowi wg sposobu pierwszego, nie odnotowano istotnej statystycznie zależności pomiędzy kat. BMI a skutecznością zabiegu ( $\chi^2 = 0.42$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.52$ )

U osób poddanych zabiegowi wg sposobu drugiego można zaobserwować istotny statystycznie związek ( $\chi^2 = 13.85$ ;  $df = 1$ ;  $p < 0.001$ ) – większa skuteczność zabiegu występuje u osób o niższym BMI.

Bez podziału na grupy Tabela licznosci Licznosc oznacz. komorek > 10 (Nie oznaczono sum brzegowych)			
BMI 0 do 24,9 1 25 i więcej	skuteczność zabiegu NIE	skuteczność zabiegu TAK	Wiersz Razem
0	8	50	58
1	12	15	27
Ogół	20	65	85

**Tabela 4.10.1. Tabela licznosci: BMI bez podzialu na grupy**

Bez podziału na grupy Podsumowanie: Licznosci obserwowane - oczekiwane Licznosc oznacz. komorek > 10 $\chi^2$ Pearsona: 9,62, $df=1$ , $p=,0019$			
BMI 0 – do 24,9; 1 - 25 i więcej	skuteczność zabiegu NIE	skuteczność zabiegu TAK	Wiersz Razem
0	-5,65	5,65	0,00
1	5,65	-5,65	-0,00
Ogół	0,00	0,00	0,00

**Tabela 4.10.2. Licznosci obserwowane - oczekiwane: BMI bez podzialu na grupy  $\chi^2$  Pearsona**

Sposob zabiegu: 2- 60 i 120 Hz Tabela licznosci (Licznosc oznacz. komorek > 10 (Nie oznaczono sum brzegowych)		
skuteczność zabiegu NIE	skuteczność zabiegu TAK	Wiersz Razem
2	28	30
8	6	14
10	34	44

**Tabela 4.10.3. Tabela licznosci: BMI w sposobie zabiegu 60 – 120 Hz**

Sposób zabiegu: 2- 60 i 120 Hz Podsumowanie: Liczności obserwowane - oczekiwane (Arkusz in Mateusz Dziegala_baza) Liczność oznacz. komórek > 10 <b>Chi<sup>2</sup> Pearsona: 13,85, df=1, p=,0002</b>			
BMI	skuteczność zabiegu NIE	skuteczność zabiegu TAK	Wiersz Razem
≤ 24,9	-4,82	4,82	-0,00
≥ 25	4,82	-4,82	0,00
Ogół	0,00	-0,00	-0,00

**Tabela 4.10.4. Tabela liczności w podgrupach Sposób zabiegu: BMI**

#### **4.11. Zależność między BMI a poziomem biomarkerów AKI i parametrów nerkowych**

W badanej grupie nie zanotowano istotnych statystycznie różnic w poziomach biomarkerów i parametrów nerkowych pomiędzy kategoriami BMI niezależnie od sposobu zabiegu – wyniki załączono w Suplemencie na końcu niniejszej pracy.

#### **4.12. Zależność między lokalizacją złogu a poziomem biomarkerów AKI i parametrów nerkowych**

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w poziomach biomarkerów i parametrów nerkowych przed zabiegiem w zależności od lokalizacji złogu dla żadnego ze sposobów zabiegu - wyniki załączono w Suplemencie na końcu niniejszej pracy.

#### **4.13. Różnice w poziomie biomarkerów AKI u pacjentów wcześniej poddanych zabiegowi ESWL**

Nie wykazano istotnych różnic w poziomach biomarkerów u pacjentów leczonych wcześniej względem pozostałych pacjentów – poziomy te u obu porównywanych grup nie różniły się istotnie (niezależnie od sposobu zabiegu). Wyniki załączono w Suplemencie na końcu niniejszej pracy.

#### **4.14. Zależność między sposobem zabiegu a powstawaniem krwiałków w nerce**

Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy sposobem wykonywania zabiegu a powstawaniem krwiałków w nerce – powstawanie krwiałków nie jest uzależnione od sposobu zabiegu. Wyniki załączono w Suplemencie na końcu niniejszej pracy.

## 5. Dyskusja

Niniejsza praca miała na celu wykazanie wpływu zastosowania zabiegu ESWL na poziom wybranych biomarkerów ostrego uszkodzenia nerki (AKI) w moczu - TIM-1, IL-18, NGAL, TGF- $\beta$ , a także parametrów nerkowych w surowicy. O markerach tych wiadomo, że są szybko wydzielane do moczu po zadziałaniu czynnika nefrotoksycznego lub niedokrwiennego nerki i mogą być wczesnymi i czułymi biomarkerami ostrego uszkodzenia nerek wywołanego przez zabieg ESWL. W ostatnich latach zostały one dobrze scharakteryzowane w literaturze, a przy tym wydzielane są do moczu w różnych odcinkach nefronu. Drugim celem pracy było porównanie ze sobą dwóch protokołów zabiegowych, wykorzystujących różne częstotliwości, pod kątem ich skuteczności zabiegowej oraz bezpieczeństwa dla nerek, wyrażonego poziomem biomarkerów AKI w moczu oraz parametrów nerkowych w surowicy.

U pacjentów zabieg ESWL był dobrze tolerowany i nie skutkował w zmianach morfotycznych ani czynnościowych nerek na przestrzeni czasu obserwacji. Wykazano to za pomocą tradycyjnych testów biochemicznych (kreatynina, GFR, mocznik, kwas moczowy – w surowicy) i USG nerek w badaniu kontrolnym. Stężenie kreatyniny w surowicy od dawna uważane jest jako marker AKI z wyboru, chociaż nie jest dostatecznie czuły i bywa zawodny. W niniejszej pracy nie wykazano statystycznie istotnego wzrostu stężenia kreatyniny po zabiegu, w obu grupach badanych. Jest to zgodne z danymi opublikowanymi przez Hughues'a [88], gdzie stężenie kreatyniny w surowicy wzrosło co prawda 2 godziny po zabiegu, ale nie stwierdzono istotności statystycznej.

Do dziś niewiele jest badań oceniających strukturalne uszkodzenie nerki, do którego dochodzi podczas różnych rodzajów postępowania terapeutycznego w urologii, w tym ESWL. Opublikowane dane oparte są głównie na ocenie przed i po-zabiegowego stężenia kreatyniny. Mała czułość tych oznaczeń, brak swoistości, a także późne wykrywanie zmian powodują, że użyteczność tego parametru jest ograniczona. Należy również wspomnieć, że stężenie kreatyniny w osoczu oraz w moczu odzwierciedla jedynie funkcję nerki, a nie stopień uszkodzenia struktury narządu. Ponadto obowiązująca definicja ostrego uszkodzenia nerek nie pozwala na jej rozróżnienie w zależności od etiologii; nie pomaga odróżnić szybkiego, odwracalnego, wrażliwego na zmianę objętości zmniejszenia GFR (AKI przednerkowa) od pierwotnego, strukturalnego uszkodzenia nerki.

Zabieg typu ESWL zrewolucjonizował w swoim czasie sposób leczenia złogów kamicznych górnych dróg moczowych – jest to metoda relatywnie mało inwazyjna, prosta, z powodzeniem stosowana do leczenia złogów wielkości do 1,5 cm [89]. Pomimo szerokiego stosowania ESWL u pacjentów i traktowania go jako bezpiecznego sposobu leczenia kamieni nerkowych, metoda ta może skutkować działaniami niepożądanymi w nerkach i otaczających ich tkankach, prowadząc do licznych powikłań [90]. Zdecydowana większość pacjentów poddanych zabiegowi ESWL zgłasza krwimocz po otrzymaniu około dwustu fal uderzeniowych [91], a w licznych opisach przypadków scharakteryzowano różnorodność poważnych powikłań, jak krwiaki (śródmiażdżowe, podtorebkowe i okołonerkowe), a także nieodwracalną ostrą niewydolność nerek [92].

Badanie perfuzji krwi nerek przy zastosowaniu rezonansu magnetycznego z kontrastem gadolinowym wykazało, że po zabiegu ESWL znacznie zmniejszała się perfuzja w obrębie kory nerki [93]. W innym badaniu oceniano zmiany w wewnątrznerkowym przepływie krwi za pomocą USG w opcji Dopplera i obserwowano wzrost wartości wskaźnika oporu naczyniowego i wskaźnika pulsacji po zabiegu ESWL [94]. Ponadto liczne badania wykazały, że po zabiegu ESWL aktywność dwóch ważnych enzymów antyoksydacyjnych - dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej i dysmutazy ponadtlenkowej w erytrocytach znacznie zmalała, a w błonach erytrocytów rozwinęło się wiele wad strukturalnych [95]. Ponadto, pomimo tego, że większość krwiałków z czasem ulega resorpcji, to u niektórych pacjentów wykazano ich rozwiniecie do postaci zagrażającej życiu w postaci niestabilności hemodynamicznej i ostrej niewydolności nerek [96]. Badania przeprowadzone przez Skolarikos'a [97] wykazały, że w perspektywie długoterminowej, ostre zmiany krwotoczne mogą prowadzić do powstania tkanki bliznowatej i całkowitego zaniku brodawek nerkowych.

Szereg badań klinicznych sugeruje, że rozwijające się de novo nadciśnienie tętnicze może być potencjalną długoterminową konsekwencją ESWL: niestety dokładnych mechanizmów jak do tej pory nie zbadano. Retrospektywne badanie po 19 latach obserwacji z Mayo Clinic sugeruje, że pacjenci, u których w roku 1985 wykonano zabieg ESWL z powodu kamicy nerki byli w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju cukrzycy w porównaniu z grupą kontrolną [98].

Pytania dotyczące bezpieczeństwa tej metody leczenia pojawiły się właśnie po opublikowanych badaniach, wskazujących na związek między uszkodzeniem tkanki wywołanym przez ESWL a występowaniem chorób przewlekłych, takich jak cukrzyca, nadciśnienie czy zaostrzenie kamicy moczowej [99]. Dlatego lepsze zrozumienie mechanizmu

uszkodzenia nerek wywołanego ESWL i stanów, w których ESWL może powodować takie skutki, jest niezbędne do opracowania nowych protokołów leczenia w celu ochrony nerek. Głównym skutkiem fal uderzeniowych jest uszkodzenie naczyń krwionośnych w tkance nerkowej, prowadzące do ich pęknięcia i gromadzenia się krwi w mięszu nerki [100]. Najbardziej wrażliwe na uszkodzenie są brodawka i rdzeń nerki [101]. Ponadto zwężenie naczyń nerkowych powoduje niedotlenienie poszczególnych obszarów tkanki nerkowej, które w wyniku reperfuzji stają się podatne na produkcję wolnych rodników. Uraz wywołany przez ESWL prowadzi do wydalania z moczem białek o niskiej masie cząsteczkowej, poprzez: i) uszkodzenie komórek kanalikowych, co zmniejsza zdolność reabsorpcji, wpływając na zwiększone wydalanie biomarkerów [102] oraz ii) przez chwilowe osłabienie bariery filtracji kłębuszkowej. Jednak wyniki badań w tym obszarze są ograniczone, a rola zaburzeń kłębuszków nerkowych w białkomoczu wywołanym uszkodzeniem reperfuzyjnym nie została w pełni poznana.

Wolne rodniki tlenowe są nieodzownym elementem uszkodzenia nerek wywołanego ESWL poprzez mechanizm pośredni. Tworzenie się wolnych rodników i następujące po nich zaburzenia narządowe można przypisać litotrypsji falą uderzeniową w taki sam sposób, jak w modelu niedokrwiennie-reperfuzyjnym [103]. Stąd podawanie antyoksydantów w trakcie zabiegu działa ochronnie na czynność nerek [104], co udowodniono, mierząc różnice w poziomie niektórych biomarkerów w moczu przed i po leczeniu ESWL. Kamienie znajdujące się w tkankach miękkich są miażdżone przez fizyczne działanie fal uderzeniowych, co wywiera niekorzystny wpływ na otaczające tkanki. W konsekwencji pojawia się odpowiedź zapalna z możliwym uszkodzeniem nerek we wczesnym stadium po zabiegu i indukcją procesu włóknienia, co skutkować może niewydolnością nerek [105]. Stopień odpowiedzi zapalnej po ESWL można mierzyć za pomocą indywidualnych markerów biochemicznych. Jest to jednak skomplikowany proces metaboliczny, który może zająć dużo czasu. W konsekwencji użycie pojedynczego markera nie jest wystarczające do oceny całej odpowiedzi i pomiarów w krótkich odstępach czasu. Dlatego istnieje potrzeba przeprowadzenia większej ilości badań dotyczących wydalania z moczem szerokiego zestawu markerów. Większość publikacji, w których rozważa się niekorzystne skutki leczenia ESWL, ocenia powikłania na podstawie badań obrazowych oraz objawów klinicznych, takich jak ból, gorączka, zatrzymanie moczu, zakażenie, krwiak nerkowy, zaburzenia morfologii moczu (białkomocz, krwimocz) czy zmiany skórne w obszarze przejścia fali uderzeniowej. Wiele istotnych informacji dostarczają badania obrazowe, jak

USG. Przeciwnie, tylko kilka prac omawia problem pooperacyjnej oceny czynności nerek na poziomie molekularnym [106,107,108].

O ile oszacowanie skuteczności ESWL pod względem lokalizacji, liczby, składu chemicznego i rozmiaru kamieni pozostaje stosunkowo łatwe, o wiele trudniejsze jest przeprowadzenie badań oceniających bezpieczeństwo tej metody leczenia. Wynika to z niewielkiej ilości specyficznych i wrażliwych markerów uszkodzenia nerek, które pojawiają się zaraz po wystąpieniu szkodliwego działania fal uderzeniowych i pozwalają przewidywać i monitorować potencjalne długoterminowe skutki uboczne. Ogromne znaczenie ma znalezienie uniwersalnego i dokładnego markera uszkodzenia nerek, aby w każdej z popularnych metod leczenia kamicy układu moczowego można było bez wysiłku i rzetelnie oszacować faktyczne uszkodzenie narządowe, szczególnie w wybranych populacjach, takich jak dzieci, pacjenci z istniejącą wcześniej chorobą nerek lub pacjenci poddawani wielu procedurom ESWL w przeszłości.

W ciągu ostatniej dekady wzrosło zainteresowanie biomarkerami AKI, a transplantolodzy opisali ich potencjalne zastosowanie w przewidywaniu przeżycia nerki po urazach [109]. Amerykańskie Towarzystwo Nefrologiczne nadało rozwojowi biomarkerów główny priorytet badawczy [110]. Wiele białek wydalanych z moczem, do których należą  $\beta_2$ -mikroglobulina,  $\text{TNF}\alpha$ , interleukiny 6 i 18, cystatyna C, zostało przebadanych jako potencjalne nieinwazyjne biomarkery do wykrywania uszkodzenia strukturalnego nerek, jednakże wyniki pozostają nie satysfakcjonujące [111, 112]. Wiele z nich okazało się klinicznie niewiarygodnymi, a dokładne wskazania do ich stosowania pozostają niejasne.

W ostatnich latach jednym z najbardziej przebadanych biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek było białko NGAL, ponieważ wykrywa AKI jeszcze przed wzrostem kreatyniny w surowicy [113]. Białko NGAL w surowicy jest filtrowane w kłębuszkach nerkowych, a następnie w większości reabsorbowane przez kanalik proksymalny; dlatego też wydalanie NGAL z moczem występuje tylko w przypadku uszkodzenia kanalików proksymalnych (co zakłóca reabsorpcję NGAL) lub w stanie jego nasilonej syntezy. Badania ekspresji genetycznej w AKI wykazały szybki i ogromny wzrost ekspresji mRNA NGAL (ponad tysiąckrotny) w komórkach ramienia wstępującego pętli Henlego i kanalikach zbiorczych [114]. W kolejnej pracy [115] opisano, że NGAL jest doskonałym biomarkerem wczesnej diagnostyki AKI, oraz stanowi znakomity wskaźnik predykcyjny wyników leczenia i śmiertelności w kilku typowych schorzeniach.

W niniejszej pracy u niemal wszystkich pacjentów zaobserwowano najwyższy pik wydzielania NGAL w ciągu pierwszej godziny po zabiegu, co stoi w zgodzie z doniesieniami grupy badawczej Vittori [116] – badanie na grupie 31 pacjentów, Fahmy [117] – badanie na grupie 50 pacjentów oraz Hughues [88] – badanie pilotażowe na grupie 15 pacjentów. Użyty do oznaczeń ELISA test mierzył całkowitą ilość NGAL w moczu, bez różnicowania pomiędzy formami mono i homodimerycznymi. U wszystkich pacjentów badanie ogólne moczu wraz z oceną mikroskopową wykluczyły obecność leukocytów, sugerując w ten sposób, że zmierzone stężenie NGAL nie pochodzi z leukocytów. Zgodnie z oczekiwaniami zmienność w zawartości wydzielanego do moczu NGAL była przejściowa; w rzeczywistości poziom podstawowy zostały przywrócony po 24 godzinach od zabiegu.

Z dostępnych danych literaturowych wiadomo, że NGAL osiąga szczyt wydzielania do 6 godzin po zadziałaniu czynnika sprawczego AKI i szybko wraca do swojego normatywnego poziomu [118]. Wyniki niniejszej pracy potwierdzają te obserwacje. Natomiast wyniki uzyskane przez zespół Zekey'a [119] na grupie 40 pacjentów potwierdzają brak statystycznie istotnych zmian w przeciągu doby po zabiegu. W kolejnym badaniu na grupie 37 pacjentów [120] odnotowano podobne obserwacje. Zmierzono stężenie NGAL w moczu bezpośrednio przed oraz 6 godzin, 3 i 10 dni po ESWL i nie zaobserwowano żadnych zmian.

W niniejszej pracy poziom NGAL był najwyższy godzinę po zabiegu i w ciągu doby powracał do wartości początkowej. Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy w jego stężeniu pomiędzy badanymi grupami. Aby lepiej zidentyfikować rolę NGAL jako biomarkera uszkodzenia tkanki po ESWL, potrzebne są przyszłe badania, określające zmiany wartości stężenia NGAL w stosunku do różnych częstotliwości fal uderzeniowych lub w porównaniu ze stosowaniem protokołu rampingowego (przy wzrastającej mocy fal uderzeniowych).

Drugim markerem AKI, w przeprowadzonych w tej pracy oznaczeniach, była interleukina 18 (IL-18). W wielu pracach analizowano przydatność IL-18, podkreślając wrażliwość tego markera. Udowodniono, że ta prozapalna cytokina jest ekspresjonowana w komórkach nabłonka kanalików nerkowych, a jej stężenie w AKI było znamienne wyższe w porównaniu z innymi chorobami współistniejącymi, takimi jak zakażenie układu moczowego. Stężenia interleukiny 18 istotnie wzrosły w procesie ostrego odrzucania przeszczepu nerki oraz ostrym cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek [121]. U pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym stężenie IL-18 było istotnie wyższe niż u osób zdrowych i dodatnio korelowało z ciężkością choroby. Można zatem wnioskować, że cytokina ta pełni rolę czynnika

prognostycznego zajęcia mięszu nerek w SLE i pozwala na identyfikację pacjentów, u których nerki są zagrożone uszkodzeniem [122]. W badaniu na szczurach z jedyną nerką, przeprowadzonym przez Xiang Li [123] wykazano, że po przeprowadzeniu zabiegu ESWL, zawartość Il-18 w moczu w ciągu 3 i 100 dni po zabiegu była znamienne podwyższona, co świadczy o wywołaniu silnej odpowiedzi zapalnej na działanie fal uderzeniowych. W badaniu na 12 pacjentach [88] wykazano wzrost ilości Il-18 wydzielanej do moczu w ciągu 30 minut po zabiegu, utrzymujący się do 240 minut. Badanie to nie dostarczało jednak informacji o stężeniu tego biomarkera w późniejszym czasie. Kolejne doniesienie z pracy na 35 pacjentach z jednostronną kamicą nerki poddanych zabiegowi ESWL wykazało wzrost zawartości Il-18 w moczu do 24 godzin po zabiegu. [124].

W wynikach niniejszej pracy przedstawiono statystycznie istotny wzrost interleukiny-18 1 godzinę po zabiegu, co stoi w zgodzie z danymi literaturowymi. Należy również podkreślić, że niniejsze badanie przeprowadzono na największej do tej pory grupie pacjentów. Z kolei w pracy przedstawionej przez Kardakos'a [125] nie wykazano statystycznie istotnej zmienności w poziomie Il-18 w moczu przed zabiegiem, 6 godzin po, 3 dni i 10 dni po zabiegu. Podobne wyniki zademonstrowano w pracy badawczej Jobs [126] w grupie 30 pacjentów pediatrycznych – odnotowano brak statystycznie istotnej różnicy w stężeniu Il-18 oraz NGAL w moczu w okresie przed zabiegiem oraz 4 i 48 godzin po zabiegu.

Kolejnym markerem AKI, w przeprowadzonych w tej pracy oznaczeniach, było KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1). Odkąd w 1998 roku odkryto KIM-1, śródbłonowe białko typu I, ukazały się liczne badania, wykazujące jego użyteczność jako specyficzny i czuły biomarker uszkodzenia komórek kanalka bliższego nerki [127,128]. Przypuszcza się, że KIM-1 jest uwalniany przez endogenne fagocyty na powierzchni komórek nabłonka uszkodzonej nerki. Co ciekawe, KIM-1 jest uwalniany tylko z apoptotycznych komórek nabłonka kanalików, a także może być zidentyfikowany w moczu bezpośrednio po epizodzie ostrego uszkodzenia nerek [129]. Zwiększone wartości KIM-1 były również dodatnio skorelowane ze stopniem uszkodzenia nerek [130].

KIM-1 wykazuje stabilność w moczu przez dłuższy czas i zmiany biochemiczne zachodzące w środowisku nie wpływają na aktywność tego białka [131]. W badaniach przeprowadzonych przez Hana [132] udowodniono, że wzrost zawartości KIM-1 w moczu o jedną jednostkę był związany z dwunastokrotnym wzrostem zwiększonego ryzyka ostrej martwicy cewek nerkowych w wyniku zachodzących zmian niedokrwiennych.



Wiele badań wykazało, że stężenie KIM-1 w moczu może wzrosnąć w przebiegu różnych patologii nerek. Legrand i Gayat [133] opisali, że wzrost KIM-1 może być markerem uszkodzenia nerek związanego z niewydolnością krążenia. Seo i Park [134] przedstawili wzrost zawartości KIM-1 w moczu w przebiegu nefropatii IgA, i jego normalizację wartości po wyleczeniu choroby. Udowodniono również, że KIM-1 jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym niewydolności nerek, powiązany także z końcowym stadium tej choroby [135]. U pacjentów z kamicą nerkową stężenie KIM-1 w moczu pozostaje nieznacznie wyższe niż u osób zdrowych [136]. Nikoobakht i współpracownicy [137] opisali wysoką aktywność KIM-1 wśród pacjentów z kamicą nerek, dodatnie skorelowaną z wielkością kamienia. Pomimo to, że KIM-1 był bardzo dobrze przebadany i marker AKI osiągnął lepsze wyniki niż inne badane biomarkery uszkodzenia nerek [138], to jego ocena u pacjentów poddanych zabiegowi ESWL jest skąpo opisana.

W niniejszej pracy oznaczono istotnie zwiększone wartości KIM-1 w moczu w bezpośrednim okresie po ESWL w porównaniu ze stężeniem sprzed zabiegu. Wyniki te są zbieżne pracą autorstwa Hatipoglu [139], w której użyto KIM-1 do oceny stopnia uszkodzenia nerek po ESWL we wczesnym okresie po zabiegu. Wykazano istotny wzrost stężenia białka w moczu w ciągu dwóch godzin po zabiegu. W kolejnym, prospektywnym badaniu na grupie 40 pacjentów [140] udowodniono, że wartości KIM-1 w moczu w grupie pacjentów z kamicą nerek przed zabiegiem ESWL były wyższe od tych z grupy kontrolnej, bez kamicy. Wynik ten przypisano uszkodzeniu nerek spowodowanym przez sam kamień lub zaburzenia metaboliczne, takie jak hiperoksaluria lub hiperkalcemia, co wykazano w niektórych badaniach. [141,142]. W badaniu tym oceniono także zawartość KIM-1 w moczu po 1 dniu, 7 dniach i miesiącu od zabiegu. Okazało się, że ilość KIM-1 w dzień po zabiegu była istotnie podwyższona, podobnie jak w godzinę po zabiegu. Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy w stężeniu KIM-1 po tygodniu i miesiącu od zabiegu.

W niniejszej pracy stężenie KIM-1 w moczu było istotnie wyższe jedynie godzinę po zabiegu, natomiast w przeciągu doby wartości te uległy normalizacji do poziomu wyjściowego. Nie wykazano również istotnych różnic w poziomie tego białka pomiędzy badanymi grupami.

Następnym markerem AKI, w przeprowadzonych w tej pracy oznaczeniach, było TGF- $\beta$  (ang. Transforming Growth Factor-  $\beta$ ). Białko to odgrywa kluczową rolę w różnorodnych procesach fibrogennych, bezpośrednio stymuluje macierz zewnątrzkomórkową, w tym rodzinę kolagenów, a także blokuje degradację macierzy zewnątrzkomórkowej poprzez

stymulację inhibitorów proteazy. Białko to jest także markerem procesu włóknienia po etapie ostrego uszkodzenia nerki. W dostępnej literaturze istnieje jedna praca poświęcona roli TGF- $\beta$  w oznaczeniu stopnia uszkodzenia nerki po zabiegu ESWL. W badaniu na modelu zwierzęcym [143], u szczurów poddanych zabiegowi ESWL, wykazano znamienne podwyższony poziom TGF-  $\beta$  w moczu 105 po zabiegu.

Niniejsza praca jako pierwsza opisuje wpływ zastosowania ESWL na stężenie tego biomarkera w moczu u ludzi. Ilość TGF- $\beta$  w moczu wzrosła istotnie bezpośrednio po zabiegu, natomiast w ciągu 24 godzin powróciła do stanu wyjściowego. Uzyskane wyniki pozwalają domniemywać, że po zadziałaniu czynnika uszkadzającego nerki nie dochodzi do istotnego włóknienia miąższu nerek w okresie pozabiegowym.

W niniejszej pracy zastosowano dwa protokoły zabiegowe – w Grupie 1 wykorzystano stałą częstotliwość 60 Hz, w Grupie 2 zastosowano podwójną częstotliwość - 60 Hz (pierwsze 1000 impulsów) i 120 Hz (drugie 1000 impulsów). Na dzień pisania niniejszej pracy jest to pierwsze tego typu badanie kliniczne. Do tej pory ukazała się tylko jedna praca, w której zastosowano podwójną częstotliwość 60 i 120 Hz do kruszenia złogów wielkości 1 cm w warunkach *in vitro* [144]. Badanie to wykazało porównywalną, jeśli nie lepszą, fragmentację złogów kamicznych w porównaniu z protokołem wykorzystującym stałą częstotliwość 60 Hz, a także pozwoliło na skrócenie zabiegu o 16 minut.

Otrzymane w niniejszej pracy wyniki są porównywalne. W grupie, w której zastosowano podwójną częstotliwość, skuteczność zabiegu była nieznacznie wyższa niż w grupie ze stałą częstotliwością 60 Hz (77,27% vs. 75,61%), aczkolwiek nieistotna statystycznie. Niewątpliwym atutem tej metody była możliwość skrócenia czasu zabiegu (25,3 min vs. 37,6 min,  $p < 0,05$ ). Nie odnotowano różnicy między grupami w zakresie częstości powstawania krwiaków, oceny bólu w skali VAS ani potrzeby użycia dodatkowych środków przeciwbólowych ( $p > 0,05$ ). Nie odnotowano także różnicy pomiędzy grupami we wzroście poziomu parametrów nerkowych (kreatynina, kwas moczowy, mocznik) ani biomarkerów AKI w moczu, będących obiektywnym wyznacznikiem stopnia uszkodzenia nerek po zabiegu ( $p > 0,05$ ). Uzyskane wyniki pozwalają wnioskować, że poziom bezpieczeństwa okołozabiegowego protokołu wykorzystującego podwójną częstotliwość nie różni się od standardowego (60 Hz).

Częstotliwość jest jednym z niewielu zmiennych parametrów, który można modyfikować podczas zabiegu ESWL, aby zmaksymalizować stopień fragmentacji kamienia, poprawiając w ten sposób współczynnik SFR (ang. stone free rate, odsetek pacjentów pozostających wolnymi od złogów). Rozmiar kamienia, jego skład lub odległość złogu od skóry są czynnikami niemodyfikowalnymi podczas ESWL, co podkreśla znaczenie doboru pacjentów do terapii ESWL. Zarówno w badaniach na zwierzętach jak i badaniach klinicznych wykazano, że stopniowy wzrost napięcia podczas zabiegu poprawia stopień rozdrabniania kamienia przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka uszkodzenia nerek [145, 146].

Liczne badania *in vitro* i *in vivo* wykazały poprawioną fragmentację złogu i wyższy wskaźnik powodzenia zabiegu przy użyciu niższych częstotliwości. Znalazły one potwierdzenie w randomizowanych badaniach klinicznych [147, 148]. W pracy Madbouly'ego [149] wykazano, że użycie częstotliwości 60 Hz, w porównaniu do 120 Hz, wiązało się ze znacznie wyższym współczynnikiem SFR, zdefiniowanym jako posiadanie nieistotnych klinicznie szczątków kamieni o wielkości poniżej 2 mm. Potrzeba było użycia mniejszej ilości fal uderzeniowych celem osiągnięcia statusu wolnego od kamieni. W innym randomizowanym badaniu opisano, że częstotliwość 60 Hz jest skorelowana z istotnie statystycznie wyższym wskaźnikiem SFR, co wiązało się też z brakiem zwiększenia bólu okołozabiegowo [150].

Warto wspomnieć, że przeprowadzono też badania, w których poszukiwano optymalnego ustawienia częstotliwości o wartości pośredniej z zakresu 60 - 120 Hz. W badaniu z 2005 roku porównano skuteczność zabiegu ESWL, wykorzystując trzy częstotliwości - 60 Hz, 90 Hz i 120 Hz. Wykazano, że wartość 120 Hz była związana ze znacznie niższym współczynnikiem SFR w porównaniu do 60 Hz i 90 Hz [151]. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy wartościami 60 i 90 Hz. W innej pracy, w badaniu na populacji pediatrycznej, udowodniono, że po zabiegu ESWL przy częstotliwości 80 Hz uzyskano wyższy SFR przy znacznie mniejszej potrzebie zastosowania drugiej procedury ESWL, w porównaniu do częstotliwości 120 Hz [152]. Wyniki te są uzupełnione poprzez metaanalizę dziewięciu randomizowanych badań kontrolowanych, w której wykazano lepszy współczynnik SFR dla 60 Hz i 90 Hz w porównaniu do 120 Hz w leczeniu kamieni nerkowych o wielkości powyżej 1 cm [153]. Nie wykazano natomiast różnicy w odsetku powodzeń zabiegu między 60 Hz i 120 Hz dla kamieni mniejszych niż 1 cm.

Pomimo istnienia dowodów świadczących przewadze częstotliwości 60 Hz nad 120 Hz, brak jest konsensusu w porównaniu częstotliwości 60 Hz i 90 Hz. Dane pochodzące z badania

Ngyen dowodzą, że wskaźnik sukcesu po 3 miesiącach od zabiegu był wyższy dla częstotliwości 90 Hz w porównaniu z 60 Hz [154]. W innej pracy wykazano, że zastosowanie częstotliwości 60 Hz wymagało użycia mniejszej liczby fal uderzeniowych, w porównaniu z wartością 80 Hz, aby uzyskać podobny wynik powodzenia zabiegu ESWL [155].

W niniejszej pracy, opierając się na zachęcających wynikach badań Hana [144] postanowiono zbadać skuteczność o zmiennej podwójnej częstotliwości zamiast wartości 90 Hz,

Koncepcja podwójnej częstotliwości zakłada maksymalizację rozdrobnienia kamienia przy początkowo niższych wartościach częstotliwości, zapadnięcie się pęcherzyków kawitacyjnych i ich bierne rozpuszczenie się przed kolejną falą uderzeniową [156]. Stwarza to wystarczająco dużo czasu, aby pęcherzyki spowodowały fragmentację kamienia, jednocześnie uniemożliwiając im osłanianie kamienia przed kolejnymi falami uderzeniowymi. W początkowym etapie zabiegu, przy niższej częstotliwości, dochodzi do liniowych pęknięć na powierzchni, które następnie są przenoszone do rdzenia złogu [157], a kolejne fale uderzeniowe, już przy wyższej częstotliwości, są wystarczające do dokończenia dalszej jego fragmentacji na mniejsze fragmenty (tj. mniejsze niż 2 lub 3 mm).

W badaniu *in vitro* [144] wykazano, że zabieg z zastosowaniem podwójnej częstotliwości 60–120 Hz wykazywała się znacznie wyższą skutecznością w porównaniu ze 120 Hz, nie wydłużając przy tym znacznie czasu zabiegu. Analiza statystyczna wykazała również, że podwójna częstotliwość 60–120 Hz może być równie skuteczna, jeśli nie bardziej, od 60 Hz i pozwala na znaczne skrócenie czasu zabiegu. Wyniki niniejszej pracy potwierdzają te doniesienia.

Warto w tym miejscu wspomnieć o badaniu, w którym [158] oceniono wpływ ESWL o różnych częstotliwościach – 60 i 120 Hz na czynność nerek w prospektywnym badaniu na 206 pacjentach. Całkowity poziom sukcesu leczenia wynosił 43,2%, przy czym był wyraźnie wyższy w grupie 60 Hz niż 120 Hz (50,5% vs. 35,9%), zwłaszcza dla złogów wielkości powyżej 10 mm. Oznaczono również poziom NGAL i Il-18 w moczu po zabiegu i w grupie 60 Hz odnotowano statystycznie wyższy wzrost markerów, co przemawiać może za większą szkodliwością tej częstotliwości dla nerek. Nie odnotowano natomiast różnicy w ocenie bólu, ilości stosowanych środków przeciwbólowych ani poważnych komplikacji po zabiegu pomiędzy grupami. W niniejszej pracy nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy w

poziomie markerów NGAL, KIM-1, IL-18, TGF $\beta$  pomiędzy grupami wykorzystującymi częstotliwość 60 Hz i 60/120 Hz.

Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że 1,7 miliarda ludzi na całym świecie ma nadwagę lub otyłość. Są to udowodnione czynniki ryzyka, wpływające na rozwój i przebieg kamicy nerkowej [159]. W niniejszym badaniu przeprowadzono badania mające ustalić związek między wartościami BMI a zawartością biomarkerów oraz powodzeniem zabiegu. Wykazano, że u pacjentów otyłych istnieje większa szansa niepowodzenia zabiegu ( $p < 0,05$ ). Nie wykryto natomiast związku między wartościami BMI a poziomem biomarkerów, niezależnie od sposobu przeprowadzonego zabiegu.

Podsumowując, w niniejszej pracy wykazano, że ESWL jest zabiegiem, po którym dochodzi na wczesnym etapie do wzrostu markerów ostrego uszkodzenia nerki (AKI), co sugeruje lokalne uszkodzenie miąższu nerki. Proces ten nie jest wykrywany przy użyciu klasycznych laboratoryjnych parametrów nerkowych (mocznik, kwas moczowy, kreatynina w surowicy, eGFR). Jest to zjawisko przemijające i w przeciągu doby dochodzi do spadku poziomu markerów w moczu do stanu wyjściowego. W czasie trwania badania u pacjentów nie zanotowano istotnego wzrostu kreatyniny, ani też pacjenci nie demonstrowali klinicznych objawów AKI. Badanie to, jako pierwsze, przeprowadzono na tak licznej grupie badanej. Warto też wspomnieć, że zostało tak zaprojektowane, aby ocenić, na którym etapie doszło do uszkodzenia strukturalnego nerki po ESWL. W tym celu wybrano białka wydzielane na różnych odcinkach nefronu. Wykazano, po raz pierwszy, że działanie fal uderzeniowych nie jest selektywne w stosunku do struktur nefronu i wszystkie markery AKI wykazały istotny wzrost w okresie pozabiegowym.

Porównano również ze sobą, po raz pierwszy w literaturze, dwa protokoły zabiegowe z zastosowaniem różnych częstotliwości – standardowej 60 Hz i koncepcyjnej, podwójnej 60/120 Hz. Oceniono je pod kątem skuteczności zabiegu i bezpieczeństwa dla pacjenta, wyrażonego poziomem wydzielanych do moczu biomarkerów, parametrów nerkowych, oceną bólu w skali VAS i obecnością krwinków nerkowych w kontrolnych badaniach obrazowych. Wykazano, że zastosowanie podwójnej częstotliwości pozwala na istotne skrócenie czasu zabiegu, przy braku różnicy w skuteczności zabiegu i podobnym profilu bezpieczeństwa.

Tak jak ESWL uważany jest za zabieg stosunkowo mało inwazyjny, zwykle wykonywany w znieczuleniu miejscowym, tak można zauważyć, że opisane wyniki zmian

stężeń biomarkerów w czasie są bezpośrednio związane z wykonaną procedurą. Ich poziom nie był związany z istnieniem dodatkowego stanu chorobowego, który mógłby zawyżać ich ilość w moczu. Należy nadmienić, że to prospektywne, randomizowane badanie dostarcza niezwykle cennych informacji na temat „prawidłowych” wyników fizjologicznych po ESWL, nie zakłóconych przez poważniejsze powikłania.

Niniejsza praca ma jednak pewne ograniczenia. Po pierwsze, grupa badana, w skład której weszło 85 pacjentów, mogłaby być większa. Jej podział na dwie podgrupy zabiegowe, spowodował, że liczyły one odpowiednio 41 i 44 pacjentów. Liczność obu podgrup pozwoliła na zastosowanie testów nieparametrycznych, niemniej jednak większa liczność grupy pozwoliłaby na uzyskanie rozkładu normalnego i zastosowanie testów parametrycznych, z dokładniejszym przybliżeniem na populację. Po drugie, do badania użyto panelu czterech biomarkerów reprezentujących wybrane odcinku nefronu. Większa ich liczba, poszerzona o inne, nowo odkrywane biomarkery, w tym IL-18BP, NF-k pomogłaby w dokładniejszym poznaniu patomechanizmu przemijającego uszkodzenia strukturalnego nerki.

## 6. Wnioski

1. Markery ostrego uszkodzenia nerki (AKI) NGAL, KIM-1, Il-18, TGF $\beta$  są przydatnym narzędziem w diagnostyce uszkodzenia strukturalnego nerki po zabiegu ESWL.
2. Zabieg ESWL prowadzi do podwyższenia stężenia markerów ostrego uszkodzenia nerki, co może sugerować lokalne uszkodzenie narządu. Nie jest ono wykrywane przy użyciu klasycznych laboratoryjnych parametrów nerkowych (mocznik, kwas moczowy, kreatynina w surowicy, eGFR). Jest to zjawisko przemijające i w przeciągu doby dochodzi do powrotu do wyjściowych stężeń markerów w moczu.
3. Wielkość złogu i jego lokalizacja w nerce nie mają wpływu na różnice w ilości wydzielanych do moczu biomarkerów AKI ani na poziom klasycznych parametrów nerkowych – mocznika, kreatyniny, eGFR i kwasu moczowego.
4. Zabieg z wykorzystaniem podwójnej częstotliwości 60/120 Hz jest tak samo skuteczny i bezpieczny dla pacjenta jak ten z wykorzystaniem standardowej częstotliwości 60 Hz.
5. Zastosowanie podwójnej częstotliwości 60/120 Hz pozwala na istotne skrócenie czasu zabiegu.
6. Zastosowanie podwójnej częstotliwości nie wiąże się z większymi dolegliwościami bólowymi pacjenta, ocenianymi w skali VAS.
7. Wartość BMI ma przełożenie na skuteczność zabiegów; u osób otyłych skuteczność zabiegów jest niższa. Wartość BMI nie ma wpływu na stężenie wydzielanych do moczu biomarkerów AKI.
8. Przebyty zabieg ESWL w przeszłości nie ma wpływu na stężenie ocenianych biomarkerów AKI.

## 7. Podsumowanie

W niniejszej pracy wykazano, że ESWL jest zabiegiem, po którym dochodzi na wczesnym etapie do wzrostu markerów ostrego uszkodzenia nerki (AKI), co sugeruje lokalne uszkodzenie miąższu nerki. Proces ten nie jest wykrywany przy użyciu klasycznych laboratoryjnych parametrów nerkowych (mocznik, kwas moczowy, kreatynina w surowicy, eGFR). Jest to zjawisko przemijające i w przeciągu doby dochodzi do spadku poziomu markerów w moczu do stanu wyjściowego. W czasie trwania badania u pacjentów nie zanotowano istotnego wzrostu kreatyniny, ani też pacjenci nie demonstrowali klinicznych objawów AKI. Badanie to, jako pierwsze, przeprowadzono na tak licznej grupie badanej. Warto też wspomnieć, że zostało tak zaprojektowane, aby ocenić, na którym etapie doszło do uszkodzenia strukturalnego nerki po ESWL. W tym celu wybrano białka wydzielane na różnych odcinkach nefronu. Wykazano, po raz pierwszy, że działanie fal uderzeniowych nie jest selektywne w stosunku do struktur nefronu i wszystkie markery AKI wykazały istotny wzrost w okresie pozabiegowym.

Porównano również ze sobą, po raz pierwszy w literaturze, dwa protokoły zabiegowe z zastosowaniem różnych częstotliwości – standardowej 60 Hz i koncepcyjnej, podwójnej 60/120 Hz. Oceniono je pod kątem skuteczności zabiegu i bezpieczeństwa dla pacjenta, wyrażonego poziomem wydzielanych do moczu biomarkerów, parametrów nerkowych, oceną bólu w skali VAS i obecnością krwinków nerkowych w kontrolnych badaniach obrazowych. Wykazano, że zastosowanie podwójnej częstotliwości pozwala na istotne skrócenie czasu zabiegu, przy braku różnicy w skuteczności zabiegu i podobnym profilu bezpieczeństwa.



## 8. Bibliografia

1. Tiselius, H., 2003. Epidemiology and medical management of stone disease. *BJU International*, 91(8), pp.758-767.
2. *European Urology Focus* 2017 Feb;3(1):18-26.
3. Raheem, O., Khandwala, Y., Sur, R., Ghani, K. and Denstedt, J., 2017. Burden of Urolithiasis: Trends in Prevalence, Treatments, and Costs. *European Urology Focus*, 3(1), pp.18-26.
4. Zhe, M. and Hang, Z., 2016. Nephrolithiasis as a risk factor of chronic kidney disease: a meta-analysis of cohort studies with 4,770,691 participants. *Urolithiasis*, 45(5), pp.441-448.
5. Wang, L., Feng, C., Ding, G., Lin, X., Gao, P., Jiang, H., Xu, J., Ding, Q. and Wu, Z., 2017. Association Study of Reported Significant Loci at 5q35.3, 7p14.3, 13q14.1 and 16p12.3 with Urolithiasis in Chinese Han Ethnicity. *Scientific Reports*, 7(1).
6. Hesse, A., Brändle, E., Wilbert, D., Köhrmann, K. and Alken, P., 2003. Study on the Prevalence and Incidence of Urolithiasis in Germany Comparing the Years 1979 vs. 2000. *European Urology*, 44(6), pp.709-713.
7. Keoghane, S., Walmsley, B. and Hodgson, D., 2009. The natural history of untreated renal tract calculi. *BJU International*, 105(12), pp.1627-1629.
8. Wimpissinger, F., Türk, C., Kheyfets, O. and Stackl, W., 2007. The Silence of the Stones: Asymptomatic Ureteral Calculi. *Journal of Urology*, 178(4), pp.1341-1344.
9. Ray, A., Ghiculete, D., Pace, K. and Honey, R., 2010. Limitations to Ultrasound in the Detection and Measurement of Urinary Tract Calculi. *Urology*, 76(2), pp.295-300.
10. Tjajadi, M., 2014. Ultrasonography Versus Computed Tomography for Suspected Nephrolithiasis. *The Journal of Emergency Medicine*, 47(6), pp.752-753.
11. Heidenreich, A., 2002. Modern Approach of Diagnosis and Management of Acute Flank Pain: Review of All Imaging Modalities. *European Urology*, 41(4), pp.351-362.
12. El-Nahas, A., El-Assmy, A., Mansour, O. and Sheir, K., 2007. A Prospective Multivariate Analysis of Factors Predicting Stone Disintegration by Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: The Value of High-Resolution Noncontrast Computed Tomography. *European Urology*, 51(6), pp.1688-1694.
13. Patel, T., Kozakowski, K., Hruby, G. and Gupta, M., 2009. Skin to Stone Distance Is an Independent Predictor of Stone-Free Status Following Shockwave Lithotripsy. *Journal of Endourology*, 23(9), pp.1383-1385.
14. Zarse, C., Hameed, T., Jackson, M., Pishchalnikov, Y., Lingeman, J., McAteer, J. and Williams, J., 2007. CT visible internal stone structure, but not Hounsfield unit value, of calcium oxalate monohydrate (COM) calculi predicts lithotripsy fragility in vitro. *Urological Research*, 35(4), pp.201-206.
15. Worster, A., Preyra, I., Weaver, B. and Haines, T., 2002. The accuracy of noncontrast helical computed tomography versus intravenous pyelography in the diagnosis of suspected acute urolithiasis: A meta-analysis. *Annals of Emergency Medicine*, 40(3), pp.280-286.
16. Niemann, T., Kollmann, T. and Bongartz, G., 2008. Diagnostic Performance of Low-Dose CT for the Detection of Urolithiasis: A Meta-Analysis. *American Journal of Roentgenology*, 191(2), pp.396-401.
17. Straub, M., Strohmaier, W., Berg, W., Beck, B., Hoppe, B., Laube, N., Lahme, S., Schmidt, M., Hesse, A. and Koehrmann, K., 2005. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. *World Journal of Urology*, 23(5), pp.309-323.

18. Mandel, N., Mandel, I., Fryjoff, K., Rejniak, T. And Mandel, G., 2003. Conversion Of Calcium Oxalate To Calcium Phosphate With Recurrent Stone Episodes. *Journal Of Urology*, 169(6), Pp.2026-2029.
19. Hesse, A., Kruse, R., Geilenkeuser, W. and Schmidt, M., 2005. Quality control in urinary stone analysis: results of 44 ring trials (1980–2001). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 43(3).
20. Afshar, K., Jafari, S., Marks, A., Eftekhari, A. and MacNeily, A., 2015. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-opioids for acute renal colic. *Cochrane Database of Systematic Reviews*,.
21. Seitz, C., Liatsikos, E., Porpiglia, F., Tiselius, H. and Zwergel, U., 2009. Medical Therapy to Facilitate the Passage of Stones: What Is the Evidence?. *European Urology*, 56(3), pp.455-471.
22. Bernardo, N. And Smith, A., 2000. Chemolysis Of Urinary Calculi. *urologic Clinics Of North America*, 27(2), Pp.355-365.
23. Chughtai, M.N. 1998. Management of uric acid stone. *Journal of Pakistan Medical Association*, pp. 42: 153.
24. Becker, G., 2007. Uric acid stones. *Nephrology*, 12(s1), pp.S21-S25.
25. El-Gamal, O., El-Bendary, M., Ragab, M. and Rasheed, M., 2011. Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi. *Urological Research*, 40(3), pp.219-224.
26. Lee YJ, Oh SN, Rha SE, Byun JY., 2007. Renal trauma. *Radiologic Clinics of North America*, 45(3): pp. 581–592
27. Turney, B., Reynard, J., Noble, J. and Keoghane, S., 2011. Trends in urological stone disease. *BJU International*, 109(7), pp.1082-1087.
28. Chaussy, C., Schmiedt, E., Jocham, D., Brendel, W., Forssmann, B. And Walther, V., 2002. First Clinical Experience With Extracorporeally Induced Destruction Of Kidney Stones By Shock Waves. *the Journal Of Urology*, Pp.1957-1960.
29. Pishchalnikov, Y., 2006. Acoustic Shielding by Cavitation Bubbles in Shock Wave Lithotripsy (SWL). *AIP Conference Proceedings*,.
30. Li, X., Long, Q., Cheng, X. and He, D., 2014. Shock Wave Induces Biological Renal Damage by Activating Excessive Inflammatory Responses in Rat Model. *Inflammation*, 37(4), pp.1317-1325.
31. Shao, Y., Connors, B., Evan, A., Willis, L., Lifshitz, D. and Lingeman, J., 2003. Morphological changes induced in the pig kidney by extracorporeal shock wave lithotripsy: Nephron injury. *The Anatomical Record*, 275A(1), pp.979-989.
32. Clark, D., Connors, B., Evan, A., Willis, L., Handa, R. and Gao, S., 2009. Localization of renal oxidative stress and inflammatory response after lithotripsy. *BJU International*, 103(11), pp.1562-1568.
33. Sarica, K., Koşar, A., Yaman, Ö., Bedük, Y., Durak, I., Göğüç, O. and Kavukçu, M., 1996. Evaluation of Ischemia after ESWL: Detection of Free Oxygen Radical Scavenger Enzymes in Renal Parenchyma Subjected to High-Energy Shock Waves. *Urologia Internationalis*, 57(4), pp.221-223.
34. Goktas, C., Coskun, A., Bicik, Z., Horuz, R., Unsal, I., Serteser, M., Albayrak, S. and Sarica, K., 2012. Evaluating ESWL-induced renal injury based on urinary TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 levels. *Urological Research*, 40(5), pp.569-573.
35. D'Addessi, A., Vittori, M., Racioppi, M., Pinto, F., Sacco, E. and Bassi, P., 2012. Complications of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Urinary Stones: To Know and to Manage Them—A Review. *The Scientific World Journal*, 2012, pp.1-6.

36. McAteer, J. and Evan, A., 2008. The Acute and Long-Term Adverse Effects of Shock Wave Lithotripsy. *Seminars in Nephrology*, 28(2), pp.200-213.
37. Shao, Y., Connors, B., Evan, A., Willis, L., Lifshitz, D. and Lingeman, J., 2003. Morphological changes induced in the pig kidney by extracorporeal shock wave lithotripsy: Nephron injury. *The Anatomical Record*, 275A(1), pp.979-989.
38. Newman, R., Hackett, R., Senior, D., Brock, K., Feldman, J., Sosnowski, J. and Finlayson, B., 1987. Pathologic effects of ESWL on canine renal tissue. *Urology*, 29(2), pp.194-200.
39. Cornu, J., Herrmann, T., Traxer, O. and Matlaga, B., 2016. Prevention and Management Following Complications from Endourology Procedures. *European Urology Focus*, 2(1), pp.49-59.
40. Skolarikos, A., Gross, A., Krebs, A., Unal, D., Bercowsky, E., Eltahawy, E., Somani, B. and de la Rosette, J., 2015. Outcomes of Flexible Ureterorenoscopy for Solitary Renal Stones in the CROES URS Global Study. *Journal of Urology*, 194(1), pp.137-143.
41. Hassan, I. and Zietlow, S., 2002. Acute pancreatitis after extracorporeal shock wave lithotripsy for a renal calculus. *Urology*, 60(6), p.1111.
42. Rashid, P., Steele, D. and Hunt, J., 1996. Splenic Rupture After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. *The Journal of Urology*, pp.1756-1757.
43. Mobley, T., Myers, D., Grine, W., Jenkins, J. and Jordan, W., 1993. Low Energy Lithotripsy with the Lithostar: Treatment Results with 19,962 Renal and Ureteral Calculi. *Journal of Urology*, 149(6), pp.1419-1424.
44. Patel, K. and Gross, J., 1991. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy Induced Abdominal Aortic Aneurism Rupture. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(3), pp.318-319.
45. Wolff, J., Mattelaer, P., Boeckmann, W., Kraemer, U. and Jakse, G., 1997. Evaluation of Possible Tissue Damage in Patients Undergoing Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy Employing C-reactive Protein. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 31(1), pp.31-34.
46. Karlsen, S. And Berg, K., 1991. Acute Changes in Kidney Function following Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Renal Stones. *British Journal of Urology*, 67(3), pp.241-245.
47. Recker, F., Hofmann, W., Bex, A. and Tscholl, R., 1992. Quantitative Determination of Urinary Marker Proteins: A Model to Detect Intrarenal Bioeffects after Extracorporeal Lithotripsy. *Journal of Urology*, 148(3 Part 2), pp.1000-1006.
48. Chaussy, C. and Tiselius, H., 2017. How can and should we optimize extracorporeal shockwave lithotripsy?. *Urolithiasis*, 46(1), pp.3-17.
49. Paterson, R., Lifshitz, D., Lingeman, J., Evan, A., Connors, B., Fineberg, N., Williams, J. And McAteer, J., 2002. Stone Fragmentation During Shock Wave Lithotripsy Is Improved By Slowing The Shock Wave Rate: Studies With A New Animal Model. *the Journal Of Urology*, Pp.2211-2215.
50. Semins, M., 2015. Strategies to optimize shock wave lithotripsy outcome: Patient selection and treatment parameters. *World Journal of Nephrology*, 4(2), p.230.
51. Li, K., Lin, T., Zhang, C., Fan, X., Xu, K., Bi, L., Han, J., Huang, H., Liu, H., Dong, W., Duan, Y., Yu, M. and Huang, J., 2013. Optimal Frequency of Shock Wave Lithotripsy in Urolithiasis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Urology*, 190(4), pp.1260-1267.
52. Semins, M., Trock, B. and Matlaga, B., 2008. The Effect of Shock Wave Rate on the Outcome of Shock Wave Lithotripsy: A Meta-Analysis. *Journal of Urology*, 179(1), pp.194-197.

53. Li, K., Lin, T., Zhang, C., Fan, X., Xu, K., Bi, L., Han, J., Huang, H., Liu, H., Dong, W., Duan, Y., Yu, M. and Huang, J., 2013. Optimal Frequency of Shock Wave Lithotripsy in Urolithiasis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Urology*, 190(4), pp.1260-1267.
54. Herget-Rosenthal S, Metzger J, Albalat A, Bitsika V, Mischak H.,2012. Proteomic biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Prilozi* 33(1): pp. 27–48
55. Aydogdu, M., Gürsel, G., Sancak, B., Yeni, S., Sari, G., Taşyürek, S., Türk, M., Yüksel, S., Senes, M. and Özis, T., 2013. The Use of Plasma and Urine Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) and Cystatin C in Early Diagnosis of Septic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. *Disease Markers*, 34(4), pp.237-246.
56. Beker, B., Corleto, M., Fieiras, C. and Musso, C., 2018. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *International Urology and Nephrology*, 50(4), pp.705-713.
57. Slocum, J., Heung, M. and Pennathur, S., 2012. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine?. *Translational Research*, 159(4), pp.277-289.
58. Matsa, R., Ashley, E., Sharma, V., Walden, A. and Keating, L., 2014. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of new onset acute kidney injury in critically ill patients. *Critical Care*, 18(4), p.R137.
59. Aydogdu, M., Gürsel, G., Sancak, B., Yeni, S., Sari, G., Taşyürek, S., Türk, M., Yüksel, S., Senes, M. and Özis, T., 2013. The Use of Plasma and Urine Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) and Cystatin C in Early Diagnosis of Septic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. *Disease Markers*, 34(4), pp.237-246.
60. Ghonemy, T. and Amro, G., 2014. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and plasma cystatin C (CysC) as biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 25(3), p.582.
61. Moon, S., Park, H., Yoon, S. and Lee, S., 2013. Urinary Biomarkers for Early Detection of Recovery in Patients with Acute Kidney Injury. *Journal of Korean Medical Science*, 28(8), p.1181.
62. Devarajan, P. and Murray, P., 2014. Biomarkers in Acute Kidney Injury: Are We Ready for Prime Time?. *Nephron Clinical Practice*, 127(1-4), pp.176-179.
63. Vanmassenhove, J., Vanholder, R., Nagler, E. and Van Biesen, W., 2012. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature\*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(2), pp.254-273.
64. Martensson, J., Martling, C. and Bell, M., 2012. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *British Journal of Anaesthesia*, 109(6), pp.843-850.
65. Slocum, J., Heung, M. and Pennathur, S., 2012. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine?. *Translational Research*, 159(4), pp.277-289.
66. Wołyniec, W., Ratkowski, W., Renke, J. and Renke, M., 2020. Changes in Novel AKI Biomarkers after Exercise. A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), p.5673.
67. Oh, D., 2020. A long journey for acute kidney injury biomarkers. *Renal Failure*, 42(1), pp.154-165.
68. Kashani, K., Cheungpasitporn, W. and Ronco, C., 2017. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55(8), pp.1074-1089.
69. Liu, X., Guan, Y., Xu, S., Li, Q., Sun, Y., Han, R. and Jiang, C., 2016. Early Predictors of Acute Kidney Injury: A Narrative Review. *Kidney and Blood Pressure Research*, 41(5), pp.680-700.

70. Gao, L., Zhong, X., Jin, J., Li, J. and Meng, X., 2020. Potential targeted therapy and diagnosis based on novel insight into growth factors, receptors, and downstream effectors in acute kidney injury and acute kidney injury-chronic kidney disease progression. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1).
71. De Muro, P., Faedda, R., Fresu, P., Masala, A., Cigni, A., Concas, G., Mela, M., Satta, A., Carcassi, A., Sanna, G. and Cherchi, G., 2004. Urinary transforming growth factor- $\beta$ 1 in various types of nephropathy. *Pharmacological Research*, 49(3), pp.293-298.
72. Gewin L., 2019. TGF- $\beta$  in the AKI to CKD Transition. *Nephron*. 2019 ; 143(3): pp. 154–157.
73. Guan, Q., Nguan, C. and Du, C., 2010. Expression of Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 Limits Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Transplantation*, 89(11), pp.1320-1327.
74. Lee, H., Chen, S., Doetschman, T., Deng, C., D'Agati, V. and Kim, M., 2008. Sevoflurane protects against renal ischemia and reperfusion injury in mice via the transforming growth factor- $\beta$ 1 pathway. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 295(1), pp.F128-F136.
75. Mansour, S., Puthumana, J., Coca, S., Gentry, M. and Parikh, C., 2017. Biomarkers for the detection of renal fibrosis and prediction of renal outcomes: a systematic review. *BMC Nephrology*, 18(1).
76. Kokkoris, S., Pipili, C., Grapsa, E., Kyprianou, T. and Nanas, S., 2013. Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury in the General Adult ICU: A Review. *Renal Failure*, 35(4), pp.579-591.
77. Gonzalez F, Vincent F., 2012. Biomarkers for acute kidney injury in critically ill patients. *Minerva Anestesiologica* 78(12): pp.1394–1403 21.
78. Briguori, C., Quintavalle, C., Donnarumma, E. and Condorelli, G., 2014. Novel Biomarkers for Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *BioMed Research International*, 2014, pp.1-5.
79. Mishra, J., 2004. Amelioration of Ischemic Acute Renal Injury by Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(12), pp.3073-3082.
80. Devarajan, P., 2010. Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology*, 15(4), pp.419-428.
81. Holzscheiter, L., Beck, C., Rutz, S., Manuilova, E., Domke, I., Guder, W. and Hofmann, W., 2014. NGAL, L-FABP, and KIM-1 in comparison to established markers of renal dysfunction. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 52(4).
82. de Geus, H., Betjes, M. and Bakker, J., 2012. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clinical Kidney Journal*, 5(2), pp.102-108.
83. Obermüller, N., Geiger, H., Weipert, C. and Urbschat, A., 2013. Current developments in early diagnosis of acute kidney injury. *International Urology and Nephrology*, 46(1), pp.1-7.
84. Slocum, J., Heung, M. and Pennathur, S., 2012. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine?. *Translational Research*, 159(4), pp.277-289.
85. Parikh, C., Mishra, J., Thiessen-Philbrook, H., Dursun, B., Ma, Q., Kelly, C., Dent, C., Devarajan, P. and Edelstein, C., 2006. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney International*, 70(1), pp.199-203.
86. Ghatanatti, R., Teli, A., Tirkey, S., Bhattacharya, S., Sengupta, G. and Mondal, A., 2013. Role of renal biomarkers as predictors of acute kidney injury in cardiac surgery. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, 22(2), pp.234-241.
87. Haase, M. and Mertens, P., 2014. Biomarkers: more than just markers!. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(1), pp.33-38.

88. Hughes, S., Jones, N., Thomas-Wright, S., Banwell, J., Moyes, A. and Shergill, I., 2020. Shock wave lithotripsy, for the treatment of kidney stones, results in changes to routine blood tests and novel biomarkers: a prospective clinical pilot-study. *European Journal of Medical Research*, 25(1).
89. Walker, J., Calosso, G. And Raman, J., 2018. Pd08-01 Trends In Utilization Of Shockwave Lithotripsy And Ureteroscopy In A State Registry Of Outpatient Procedures. *journal Of Urology*, 199(4s).
90. Sarica K, Yencilek F. 2008 . Prevention Of Shockwave Induced functional and morphological alterations: an overview. *Arch Ital Urol Androl.*, 80:27–33.
91. Romero V, Akpınar H, Assimos DG., 2010. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Reviews in Urology*, 12(2–3): pp. 86–96.
92. Faust, J., Menke, J., Kriegsmann, J., Kelley, V., Mayet, W., Galle, P. and Schwarting, A., 2002. Correlation of renal tubular epithelial cell-derived interleukin-18 up-regulation with disease activity in MRL-Faslpr mice with autoimmune lupus nephritis. *Arthritis & Rheumatism*, 46(11), pp.3083-3095.
93. Mostafavi, M., Chavez, D., Cannillo, J., Saltzman, B. And Prasad, P., 1998. Redistribution Of Renal Blood Flow After Swl Evaluated By Gd-Dtpa-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *journal Of Endourology*, 12(1), Pp.9-12.
94. Johansson, M., Sörensen, V., Jonsson, O., Pettersson, S. and Volkmann, R., 1997. Examination of Intrarenal Blood Flow by Doppler Ultrasound Before and After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Urolithiasis. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 31(1), pp.27-30.
95. Woźniak, P., Kontek, B., Róžański, W. and Olas, B., 2018. The lipid peroxidation in patients with nephrolithiasis before and after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Future Medicinal Chemistry*, 10(23), pp.2685-2693.
96. Tuteja, A., Pulliam, J., Lehman, T. and Elzinga, L., 1997. Anuric renal failure from massive bilateral renal hematoma following extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urology*, 50(4), pp.606-608.
97. Skolarikos, A., Alivizatos, G. and de la Rosette, J., 2006. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy 25 Years Later: Complications and Their Prevention. *European Urology*, 50(5), pp.981-990.
98. Parikh, C., Mishra, J., Thiessen-Philbrook, H., Dursun, B., Ma, Q., Kelly, C., Dent, C., Devarajan, P. and Edelstein, C., 2006. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney International*, 70(1), pp.199-203.
99. McAteer, J. and Evan, A., 2008. The Acute and Long-Term Adverse Effects of Shock Wave Lithotripsy. *Seminars in Nephrology*, 28(2), pp.200-213.
100. Handa, R., McAteer, J., Connors, B., Liu, Z., Lingeman, J. and Evan, A., 2012. Optimising an escalating shockwave amplitude treatment strategy to protect the kidney from injury during shockwave lithotripsy. *BJU International*, 110(11c), pp.E1041-E1047.
101. Evan, A., Willis, L., McAteer, J., Bailey, M., Connors, B., Shao, Y., Lingeman, J., Williams, J., Fineberg, N. And Crum, L., 2002. Kidney Damage And Renal Functional Changes Are Minimized By Waveform Control That Suppresses Cavitation In Shock Wave Lithotripsy. *the Journal Of Urology*, Pp.1556-1562.
102. Trinchieri, A., Zanetti, G., Tombolini, P., Mandressi, A., Ruoppolo, M., Tura, M., Montanari, E. and Pisani, E., 1990. Urinary NAG excretion after anesthesia-free extracorporeal lithotripsy of renal stones: a marker of early tubular damage. *Urological Research*, 18(4), pp.259-262.
103. Delvecchio, F., Auge, B., Munver, R., Brown, S., Brizuela, R., Zhong, P. And Preminger, G., 2003. Shock Wave Lithotripsy Causes Ipsilateral Renal Injury Remote From The Focal Point: The Role Of Regional Vasoconstriction. *journal Of Urology*, 169(4), Pp.1526-1529.

104. Al-Awadi, K., Kehinde, E., Loutfi, I., Mojiminiyi, O., Al-Hunayan, A., Abdul-Halim, H., Al-Sarraf, A., Memon, A. and Abraham, M., 2007. Treatment of renal calculi by lithotripsy: minimizing short-term shock wave induced renal damage by using antioxidants. *Urological Research*, 36(1), pp.51-60.
105. Li, X., Xue, Y., He, D., Chen, X. and Zhang, L., 2010. Shock wave induces chronic renal lesion through activation of the nuclear factor kappa B signaling pathway. *World Journal of Urology*, 28(5), pp.657-662.
106. Shao, Y., Fan, Y., Xie, Y., Yin, L., Zhang, Y., Deng, L., Sun, X., Shao, X., Tan, X., He, J. and Zhao, S., 2017. Effect of continuous renal replacement therapy on kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with septic acute kidney injury. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 13(6), pp.3594-3602.
107. Miao, J., Friedman, E., Wu, A., Todd, J., Estis, J., Xu, X., Nolan, N., Bishop, J. and Lenihan, D., 2017. Clinical utility of single molecule counting technology for quantification of KIM-1 in patients with heart failure and chronic kidney disease. *Clinical Biochemistry*, 50(16-17), pp.889-895.
108. Schrezenmeier, E., Barasch, J., Budde, K., Westhoff, T. and Schmidt-Ott, K., 2016. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiologica*, 219(3), pp.556-574.
109. Coca, S., Yalavarthy, R., Concato, J. and Parikh, C., 2008. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systematic review. *Kidney International*, 73(9), pp.1008-1016.
110. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005. American Society of Nephrology Renal Research Report. 16(7), pp.1886-1903.
111. Cornu, J., Herrmann, T., Traxer, O. and Matlaga, B., 2016. Prevention and Management Following Complications from Endourology Procedures. *European Urology Focus*, 2(1), pp.49-59.
112. Skolarikos, A., Gross, A., Krebs, A., Unal, D., Bercowsky, E., Eltahawy, E., Somani, B. and de la Rosette, J., 2015. Outcomes of Flexible Ureterorenoscopy for Solitary Renal Stones in the CROES URS Global Study. *Journal of Urology*, 194(1), pp.137-143.
113. Devarajan, P., 2008. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin--an emerging troponin for kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(12), pp.3737-3743.
114. Schmidt-Ott, K., Mori, K., Li, J., Kalandadze, A., Cohen, D., Devarajan, P. and Barasch, J., 2007. Dual Action of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(2), pp.407-413.
115. Devarajan, P., 2010. Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology*, 15(4), pp.419-428.
116. Vittori, M., Baroni, S., Ferraro, P., Gambaro, G., Morelli, R., Bassi, P. and D'Addessi, A., 2016. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) value changes before and after shock wave lithotripsy. *Urolithiasis*, 45(4), pp.347-351.
117. Fahmy, N., Sener, A., Sabbisetti, V., Nott, L., Lang, R., Welk, B., Méndez-Probst, C., MacPhee, R., VanEerdewijk, S., Cadieux, P., Bonventre, J. and Razvi, H., 2013. Urinary Expression of Novel Tissue Markers of Kidney Injury After Ureteroscopy, Shockwave Lithotripsy, and in Normal Healthy Controls. *Journal of Endourology*, 27(12), pp.1455-1462.
118. Wagener, G., Jan, M., Kim, M., Mori, K., Barasch, J., Sladen, R. and Lee, H., 2006. Association between Increases in Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin and Acute Renal Dysfunction after Adult Cardiac Surgery. *Anesthesiology*, 105(3), pp.485-491.
119. Zekey, F., Senkul, T., Ates, F., Soydan, H., Yilmaz, O. and Baykal, K., 2012. Evaluation of the Impact of Shock Wave Lithotripsy on Kidneys Using a New Marker: How Do Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin Values Change After Shock Wave Lithotripsy?. *Urology*, 80(2), pp.267-272.

120. Kardakos, I., Volanis, D., Kalikaki, A., Tzortzis, V., Serafetinides, E., Melekos, M. and Delakas, D., 2014. Evaluation of Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, Interleukin-18, and Cystatin C as Molecular Markers Before and After Unilateral Shock Wave Lithotripsy. *Urology*, 84(4), pp.783-788.
121. Striz, I., Krasna, E., Honsova, E., Lacha, J., Petrickova, K., Jaresova, M., Lodererova, A., Bohmova, R., Slavcev, A. And Vitko, S., 2004. Interleukin 18 (IL-18) Upregulation In Acute Rejection Of Kidney Allograft. *Transplantation*, 78, P.553.
122. Zekey, F., Ates, F., Soydan, H., Senkul, T., Yilmaz, O. and Baykal, K., 2011. Monitoring of potential damage, occurred by ESWL in the kidney, with NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin). *European Urology Supplements*, 10(7), p.481.
123. Li, X., Long, Q., Cheng, X. and He, D., 2014. Shock Wave Induces Biological Renal Damage by Activating Excessive Inflammatory Responses in Rat Model. *Inflammation*, 37(4), pp.1317-1325.
124. Nazarov, T., Komyakov, B., Rychkov, I., Trubnikova, K. and Tursunov, A., 2019. Role of biomarkers of acute kidney damage during lithotripsy of high-density stones. *Urologia*, 1\_2019, pp.23-27.
125. Kardakos, I., Volanis, D., Kalikaki, A., Tzortzis, V., Serafetinides, E., Melekos, M. and Delakas, D., 2014. Evaluation of Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, Interleukin-18, and Cystatin C as Molecular Markers Before and After Unilateral Shock Wave Lithotripsy. *Urology*, 84(4), pp.783-788.
126. Jobs, K., Straž-Žebrowska, E., Placzyńska, M., Zdanowski, R., Kalicki, B., Lewicki, S. and Jung, A., 2014. Clinical immunology Interleukin-18 and NGAL in assessment of ESWL treatment safety in children with urolithiasis. *Central European Journal of Immunology*, 3, pp.384-391.
127. van Timmeren, M., van den Heuvel, M., Bailly, V., Bakker, S., van Goor, H. and Stegeman, C., 2007. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *The Journal of Pathology*, 212(2), pp.209-217.
128. Zhang, P., Rothblum, L., Han, W., Blasick, T., Potdar, S. and Bonventre, J., 2008. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. *Kidney International*, 73(5), pp.608-614.
129. Ichimura, T., Asseldonk, E., Humphreys, B., Gunaratnam, L., Duffield, J. and Bonventre, J., 2008. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *Journal of Clinical Investigation*, 118(5), pp.1657-1668.
130. Chiusolo, A., Defazio, R., Zanetti, E., Mongillo, M., Mori, N., Cristofori, P. and Trevisan, A., 2010. Kidney Injury Molecule-1 Expression in Rat Proximal Tubule after Treatment with Segment-Specific Nephrotoxicants. *Toxicologic Pathology*, 38(3), pp.338-345.
131. Vaidya, V., Ramirez, V., Ichimura, T., Bobadilla, N. and Bonventre, J., 2006. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 290(2), pp.F517-F529.
132. Han, W., Bailly, V., Abichandani, R., Thadhani, R. and Bonventre, J., 2002. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney International*, 62(1), pp.237-244.
133. Legrand, M. and Gayat, E., 2013. Novelties in biomarkers for the management of circulatory failure. *Current Opinion in Critical Care*, 19(5), pp.410-416.
134. Seo, M., Park, M., Choi, S., Jeon, J., Noh, H., Kim, J., Han, D., Hwang, S., Jin, S. and Kwon, S., 2013. Effect of treatment on urinary kidney injury molecule-1 in IgA nephropathy. *BMC Nephrology*, 14(1).
135. Peters, H., Waanders, F., Meijer, E., van den Brand, J., Steenbergen, E., van Goor, H. and Wetzels, J., 2011. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of end-stage renal disease in patients with IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(11), pp.3581-3588.



136. Vaidya, V., Waikar, S., Ferguson, M., Collings, F., Sunderland, K., Gioules, C., Bradwin, G., Matsouaka, R., Betensky, R., Curhan, G. and Bonventre, J., 2008. Urinary Biomarkers for Sensitive and Specific Detection of Acute Kidney Injury in Humans. *Clinical and Translational Science*, 1(3), pp.200-208.
137. Nikoobakht, M., Pourmand, G., Amidi, A., Hashemi, S. and Nasseh, H., 2005. Selective evaluation of two urinary enzymes (NAG and AAP) before and after unilateral shock wave lithotripsy. *European Urology Supplements*, 4(3), p.47.
138. Vaidya, V., Ozer, J., Dieterle, F., Collings, F., Ramirez, V., Troth, S., Muniappa, N., Thudium, D., Gerhold, D., Holder, D., Bobadilla, N., Marrer, E., Perentes, E., Cordier, A., Vonderscher, J., Maurer, G., Goering, P., Sistare, F. and Bonventre, J., 2010. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nature Biotechnology*, 28(5), pp.478-485.
139. Hatipoglu, N., Evliyaoglu, O., Işık, B., Bodakçı, M., Bozkurt, Y., Sancaktutar, A., Söylemez, H., Atar, M., Penbegül, N., Yünce, M. and Daggulli, M., 2014. Antioxidant Signal and Kidney Injury Molecule-1 Levels in Shockwave Lithotripsy Induced Kidney Injury. *Journal of Endourology*, 28(2), pp.224-228.
140. Aydin, H., Irkilata, L., Aydin, M., Daggulli, M., Taskin, M., Demirel, H., Adanur, S., Moral, C., Atilla, M. and Sancaktutar, A., 2016. The Application of Kidney Injury Molecule-1 to Determine the Duration Between Shockwave Lithotripsy Sessions. *Journal of Endourology*, 30(1), pp.109-113.
141. Khan, S., 2013. Reactive Oxygen Species as the Molecular Modulators of Calcium Oxalate Kidney Stone Formation: Evidence from Clinical and Experimental Investigations. *Journal of Urology*, 189(3), pp.803-811.
142. Tanriverdi, O., Telci, D., Aydin, M., Ekici, I., Miroglu, C. and Sarica, K., 2011. Hyperoxaluria-induced tubular ischemia: the effects of verapamil and vitamin E on apoptotic changes with an emphasis on renal papilla in rat model. *Urological Research*, 40(1), pp.17-25.
143. Li, X., Xue, Y., He, D., Chen, X. and Zhang, L., 2010. Shock wave induces chronic renal lesion through activation of the nuclear factor kappa B signaling pathway. *World Journal of Urology*, 28(5), pp.657-662.
144. Han, C., Vetter, J., Endicott, R., Chevinsky, M., Zafar, A. and Venkatesh, R., 2019. Dual-frequency setting for urinary stone fragmentation during shock wave lithotripsy: an in vitro study. *Urolithiasis*, 48(4), pp.369-375.
145. Demirci, D., Sofikerim, M., Yalçın, E., Ekmekçioglu, O., Gülmez, I. and Karacagil, M., 2007. Comparison of Conventional and Step-Wise Shockwave Lithotripsy in Management of Urinary Calculi. *Journal of Endourology*, 21(12), pp.1407-1410.
146. Honey, R., Ray, A., Ghiculete, D. and Pace, K., 2010. Shock Wave Lithotripsy: A Randomized, Double-blind Trial to Compare Immediate Versus Delayed Voltage Escalation. *Urology*, 75(1), pp.38-43.
147. Lambert, E., Walsh, R., Moreno, M. and Gupta, M., 2010. Effect of Escalating Versus Fixed Voltage Treatment on Stone Comminution and Renal Injury During Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: A Prospective Randomized Trial. *Journal of Urology*, 183(2), pp.580-584.
148. Davenport, K., Minervini, A., Keoghane, S., Parkin, J., Keeley, F. and Timoney, A., 2006. Does Rate Matter? The Results of a Randomized Controlled Trial of 60 Versus 120 Shocks per Minute for Shock Wave Lithotripsy of Renal Calculi. *Journal of Urology*, 176(5), pp.2055-2058.
149. Madbouly, K., El-Tiraifi, A., Seida, M., El-Faqih, S., Atassi, R. And Talic, R., 2005. Slow Versus Fast Shock Wave Lithotripsy Rate For Urolithiasis: A Prospective Randomized Study. *Journal of Urology*, 173(1), pp.127-130.
150. Ng, C., Lo, A., Lee, K., Wong, K., Chung, W. and Gohel, D., 2012. A Prospective, Randomized Study of the Clinical Effects of Shock Wave Delivery for Unilateral Kidney Stones: 60 Versus 120 Shocks per Minute. *Journal of Urology*, 188(3), pp.837-842.

151. Yilmaz, E., Batislam, E., Basar, M., Tuglu, D., Mert, C. and Basar, H., 2005. Optimal frequency in extracorporeal shock wave lithotripsy: Prospective randomized study. *Urology*, 66(6), pp.1160-1164.
152. Salem, H., Fathy, H., ElFayoumy, H., Aly, H., Ghonium, A., Mohsen, M. and Hegazy, A., 2014. Slow vs Rapid Delivery Rate Shock Wave Lithotripsy for Pediatric Renal Urolithiasis: A Prospective Randomized Study. *Journal of Urology*, 191(5), pp.1370-1374.
153. Semins, M., Trock, B. and Matlaga, B., 2008. The Effect of Shock Wave Rate on the Outcome of Shock Wave Lithotripsy: A Meta-Analysis. *Journal of Urology*, 179(1), pp.194-197.
154. Nguyen, D., Hnilicka, S., Kiss, B., Seiler, R., Thalmann, G. and Roth, B., 2015. Optimization of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy Delivery Rates Achieves Excellent Outcomes for Ureteral Stones: Results of a Prospective Randomized Trial. *Journal of Urology*, 194(2), pp.418-423.
155. Anglada-Curado, F., Campos-Hernández, P., Carrasco-Valiente, J., Anaya-Henares, F., Carazo-Carazo, J., Alvarez-Kindelán, J., Regueiro-López, J. and Requena-Tapia, M., 2012. Extracorporeal shock wave lithotripsy for distal ureteral calculi: Improved efficacy using low frequency. *International Journal of Urology*, 20(2), pp.214-219.
156. Delius, M., Ueberle, F. and Eisenmenger, W., 1998. Extracorporeal shock waves act by shock wave-gas bubble interaction. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 24(7), pp.1055-1059.
157. Zhu, S., Cocks, F., Preminger, G. and Zhong, P., 2002. The role of stress waves and cavitation in stone comminution in shock wave lithotripsy. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 28(5), pp.661-671.
158. Ng, C., Lo, A., Lee, K., Wong, K., Chung, W. and Gohel, D., 2012. A Prospective, Randomized Study of the Clinical Effects of Shock Wave Delivery for Unilateral Kidney Stones: 60 Versus 120 Shocks per Minute. *Journal of Urology*, 188(3), pp.837-842.
159. James, P., Leach, R., Kalamara, E. and Shayeghi, M., 2001. The Worldwide Obesity Epidemic. *Obesity Research*, 9(S11), pp.228S-233S.

## 9. Supplement

### 1. Zależność między sposobem zabiegu a skutecznością zabiegu

W grupie, w której zabieg okazał się skuteczny nieco ponad połowę (52,3%) stanowiły zabiegi wykonane drugim sposobem (60 i 120 Hz). W grupie z nieskutecznymi zabiegami podgrupy utworzone ze względu na sposób wykonania zabiegu były równoliczne. Wyliczenia statystyczne pozwalają sądzić, że przy drugim sposobie 60 i 120 Hz istnieje większe prawdopodobieństwo powodzenia zabiegu niż przy 60 Hz.

Klasa	skuteczność zabiegu 0 NIE 1 TAK=1 Tabela licznosci: Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz (Arkusz in Mateusz Dzięgała_baza)			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
1	31	31	47,69	47,69
2	34	65	52,31	100,00
Braki	0	65	0,00	100,00

Klasa	skuteczność zabiegu 0 NIE 1 TAK=0 Tabela licznosci: Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz (Arkusz in Mateusz Dzięgała_baza)			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
1	10	10	50,00	50,00
2	10	20	50,00	100,00
Braki	0	20	0,00	100,00

Podsumowanie: Wyliczanie licznosci (Arkusz1 w Mateusz Dzięgała_baza) Licznosc oznacz. komorek > 10 Chi^2 Pearsona: ,032620, df=1, p=,856674			
Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz	skuteczność zabiegu NIE	skuteczność zabiegu TAK	Wiersz Razem
1	9,65	31,35	41,00
2	10,35	33,65	44,00
Ogół	20,00	65,00	85,00

Podsumowanie: Licznosci obserwowane - oczekiwane (Arkusz1 w Mateusz Dzięgała_baza) Licznosc oznacz. komorek > 10 Chi^2 Pearsona: ,032620, df=1, p=,856674			
Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz	skuteczność zabiegu NIE	skuteczność zabiegu TAK	Wiersz Razem
1	0,35	-0,35	-0,00
2	-0,35	0,35	-0,00

Ogół	0,00	-0,00	-0,00
------	------	-------	-------

## 2. Zależność między wielkością kamienia a poziomem poszczególnych biomarkerów AKI w moczu i parametrów nerkowych w surowicy (Grupa 1 vs Grupa 2)

### a. Wielkość kamienia a poziom biomarkerów i parametrów nerkowych przed zabiegiem

Zmn. X & Zmn. Y	Wyniki zagregowane Korelacje (Arkusz in Mateusz Dzięgała_baza) Oznaczone wsp. korelacji są istotne z $p < ,05000$											
	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz	Średnia	Odc h.st.	r(X,Y)	r2	t	p	Ważnych	Stała zał: Y	Nachyle zał: Y	Stała zał: X	Nachyle zał: X
Kreatynina przed zabiegiem	1	0,85	0,09									
wielkosc (mm) złogu	1	10,68	3,56	0,178419	0,031834	1,13240	0,264381	41	4,93873	6,783186	0,80	0,0047
Mocznik przed	1	27,66	6,88									
wielkosc (mm) złogu	1	10,68	3,56	0,11	0,01	0,67	0,51	41	9,15537	0,055229	25,45	0,2063
II-18 przed	1	34,56	25,97									
wielkosc (mm) złogu	1	10,68	3,56	-0,12	0,01	-0,74	0,46	41	11,24205	-0,016180	43,75	-0,8608
TIM-przed	1	2,07	0,94									
wielkosc (mm) złogu	1	10,68	3,56	-0,26	0,07	-1,67	0,10	41	12,69541	-0,972625	2,80	-0,0683
II18BP-przed	1	18838,19	15420,13									
wielkosc (mm) złogu	1	11,41	3,80	0,06	0,0033	0,29	0,78	27	11,14028	0,000014	16168,04	234,0711
TGF-przed	1	31,66	28,61									
wielkosc (mm) złogu	1	10,68	3,56	-0,03	0,0007	-0,18	0,86	41	10,79417	-0,003513	34,09	-0,2270
NGAL-przed	1	16,00	15,82									
wielkosc (mm) złogu	1	10,68	3,56	-0,26	0,07	-1,66	0,10	41	11,60921	-0,057889	28,21	-1,1431
GFR przed zabiegiem	2	81,64	14,69									
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	0,27	0,07	1,79	0,08	44	5,00654	0,0589	69,87	1,198

Mocznik przed	2	30,1 4	5,06									
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	-0,02	0,00 04	- 0,14	0,89	44	10,2 2620	- 0,013 5	30,4 6	- 0,03 3
II-18 przed	2	35,9 3	21,6 5									
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	-0,06	0,00 3	- 0,38	0,71	44	10,1 3516	- 0,008 8	39,7 5	- 0,39 0
TIM-przed	2	2,42	1,02									
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	-0,22	0,05	- 1,44	0,16	44	11,5 0286	- 0,694 9	3,09	- 0,06 8
II18BP-przed	2	2093 1,56	1187 5,97									
wielkosc (mm) złogu	2	9,41	3,72	-0,22	0,05	- 1,11	0,28	27	10,8 3358	- 0,000 1	2745 1,22	- 693, 035
TGF-przed	2	39,5 0	52,5 1									
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	0,13	0,02	0,86	0,39	44	9,49 530	0,008 2	18,6 6	2,12 3
NGAL-przed	2	9,49	8,68									
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	0,00 9	0,00 008	0,06	0,95	44	9,78 563	0,003 4	9,25	0,02 4

**b. Wielkość kamienia a poziom biomarkerów i parametrów nerkowych 1h, 24h oraz 7d po zabiegu**

Zmn. X & Zmn. Y	Wyniki zagregowane Korelacje (Arkusz in Mateusz Dzięgała_baza) Oznaczone wsp. korelacji są istotne z $p < ,05000$											
	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz	Średnia	Odc h.st.	r(X,Y)	r2	t	p	Ważnych	Stała zal: Y	Nac hyle zal: Y	Stała zal: X	Nac hyle zal: X
Kreatynina 1 h po zabiegu	1	0,81	0,09									
wielkosc (mm) złogu	1	10,6 8	3,56	0,24	0,06	1,55	0,13	41	2,81 123	9,66 575	0,75	0,00 6
Kreatynina 24 h po zabiegu	1	0,83	0,09									
wielkosc (mm) złogu	1	10,6 8	3,56	0,19	0,04	1,22	0,23	41	4,21 320	7,84 093	0,78	0,00 5
Kreatynina 7 dni po zabiegu	1	0,82	0,08									
wielkosc (mm) złogu	1	10,6 8	3,56	0,22	0,05	1,40	0,17	41	3,10 188	9,19 051	0,77	0,00 5
Kwas moczowy 1 h po	1	4,80	1,21									

wielkosc (mm) zlogu	1	10,6 8	3,56	0,01	0,00 01	0,07	0,95	41	10,5 3156	0,03 157	4,76	0,00 4
Kw moczowy 24 h po	1	4,81	1,19									
wielkosc (mm) zlogu	1	10,6 8	3,56	0,09	0,00 8	0,55	0,59	41	9,42 378	0,26 166	4,50	0,02 9
Kw moczowy 7 dni po	1	4,87	1,16									
wielkosc (mm) zlogu	1	10,6 8	3,56	0,09	0,00 8	0,57	0,57	41	9,33 256	0,27 752	4,55	0,03 0
Mocznik 1 h po	1	28,7 3	6,61									
wielkosc (mm) zlogu	1	10,6 8	3,56	0,131 214	0,01 7217	0,82 658	0,41 3504	41	8,65 283	0,07 066	26,1 3	0,24 4
Mocznik 24 h	1	28,5 4	5,79									
wielkosc (mm) zlogu	1	10,6 8	3,56	0,135 859	0,01 8458	0,85 638	0,39 7020	41	8,29 865	0,08 355	26,1 8	0,22 1
Mocznik 7 dni	1	27,8 3	6,28									
wielkosc (mm) zlogu	1	10,6 8	3,56	0,111 646	0,01 2465	0,70 161	0,48 7085	41	8,92 077	0,06 332	25,7 3	0,19 7
II-18 1 h po	1	52,1 5	24,8 7									
wielkosc (mm) zlogu	1	10,6 8	3,56	0,035 363	0,00 1251	0,22 098	0,82 6262	41	10,4 1894	0,00 506	49,5 1	0,24 7
II-1dzien po	1	38,9 8	25,4 2									
wielkosc (mm) zlogu	1	10,6 8	3,56	- 0,117 709	0,01 3855	- 0,74 024	0,46 3590	41	11,3 2548	- 0,01 648	47,9 6	- 0,84 1
II-7 dni po	1	36,0 2	25,9 0									
wielkosc (mm) zlogu	1	10,6 8	3,56	- 0,108 644	0,01 1803	- 0,68 252	0,49 8945	41	11,2 2085	- 0,01 493	44,4 7	- 0,79 0
TIM-1h po	1	3,65	2,76									
wielkosc (mm) zlogu	1	10,6 8	3,56	- 0,166 685	0,02 7784	- 1,05 572	0,29 7594	41	11,4 6708	- 0,21 484	5,03	- 0,12 9
TIM-1d po	1	2,21	1,01									
wielkosc (mm) zlogu	1	10,6 8	3,56	- 0,307 101	0,09 4311	- 2,01 523	0,05 0811	41	13,0 7218	- 1,08 034	3,14	- 0,08 7
II18BP-1h po	1	2007 7,42	1549 4,50									
wielkosc (mm) zlogu	1	11,4 3	3,66	- 0,160 885	0,02 5884	- 0,86 256	0,39 5706	30	12,1 9722	- 0,00 004	2785 5,75	- 680, 321
II18BP-1d po	1	1956 1,89	1619 8,24									
wielkosc (mm) zlogu	1	11,9 1	3,92	- 0,157 427	0,02 4783	- 0,73 053	0,47 3138	23	12,6 5805	- 0,00 004	2731 4,25	- 650, 746

TGF-1h po	1	90,5 0	61,5 2										
wielkosc (mm) złogu	1	10,6 8	3,56	0,058 583	0,00 3432	0,36 648	0,71 5987	41	10,3 7613	0,00 339	79,6 9	1,01 2	
TGF-1d po	1	35,3 0	25,7 3										
wielkosc (mm) złogu	1	10,6 8	3,56	- 0,082 561	0,00 6816	- 0,51 736	0,60 7826	41	11,0 8607	- 0,01 142	41,6 7	- 0,59 7	
TGF-7d po	1	32,2 1	26,3 1										
wielkosc (mm) złogu	1	10,6 8	3,56	- 0,017 230	0,00 0297	- 0,10 762	0,91 4852	41	10,7 5800	- 0,00 233	33,5 7	- 0,12 7	
NGAL-1h po	1	33,3 5	35,9 3										
wielkosc (mm) złogu	1	10,6 8	3,56	- 0,242 978	0,05 9038	- 1,56 428	0,12 5831	41	11,4 8578	- 0,02 407	59,5 5	- 2,45 2	
NGAL-7d po	1	15,8 4	15,4 0										
wielkosc (mm) złogu	1	10,6 8	3,56	- 0,302 088	0,09 1257	- 1,97 900	0,05 4908	41	11,7 8903	- 0,06 982	29,8 1	- 1,30 7	
GFR 1 h po zabiegu	2	79,8 6	14,1 7										
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	0,278 468	0,07 7545	1,87 901	0,06 7195	44	4,70 453	0,06 40	67,9 7	1,21 11	
GFR 24 h zabiegu	2	78,0 2	18,9 2										
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	0,156 049	0,02 4351	1,02 386	0,31 1764	44	7,72 180	0,02 69	69,1 2	0,90 63	
GFR 7 dni po zabiegu	2	81,2 7	14,5 5										
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	0,244 814	0,05 9934	1,63 637	0,10 9235	44	5,36 325	0,05 48	70,5 4	1,09 34	
Mocznik 1 h po	2	30,3 4	5,75										
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	0,122 536	0,01 5015	0,80 015	0,42 8126	44	7,71 149	0,06 94	28,2 2	0,21 62	
Mocznik 24 h	2	29,9 1	5,49										
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	- 0,086 760	0,00 7527	- 0,56 440	0,57 5486	44	11,3 5855	- 0,05 15	31,3 4	- 0,14 62	
Mocznik 7 dni	2	29,8 4	5,81										
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	- 0,076 435	0,00 5842	- 0,49 681	0,62 1916	44	11,0 9632	- 0,04 28	31,1 8	- 0,13 64	
II-18 1 h po	2	53,1 3	25,1 2										
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	- 0,061 691	0,00 3806	- 0,40 057	0,69 0768	44	10,2 4337	- 0,00 80	57,8 0	- 0,47 56	

II-1dzień po	2	37,4 4	20,6 3										
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	0,066 675	0,00 4446	0,43 307	0,66 7183	44	9,42 382	0,01 05	33,3 0	0,42 21	
II-7 dni po	2	36,8 0	21,4 4										
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	- 0,057 905	0,00 3353	- 0,37 590	0,70 8883	44	10,1 4204	- 0,00 88	40,5 4	- 0,38 10	
TIM-1h po	2	4,92	2,51										
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	- 0,030 661	0,00 0940	- 0,19 880	0,84 3378	44	10,0 1387	- 0,03 97	5,16	- 0,02 37	
TIM-1d po	2	2,65	1,03										
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	- 0,082 779	0,00 6852	- 0,53 832	0,59 3200	44	10,5 1132	- 0,26 17	2,91	- 0,02 62	
TIM-7d po	2	2,47	0,82										
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	- 0,082 585	0,00 6820	- 0,53 705	0,59 4070	44	10,6 2554	- 0,32 72	2,67	- 0,02 08	
II18BP-1h po	2	2159 1,85	1230 7,88										
wielkosc (mm) złogu	2	9,64	3,50	0,120 061	0,01 4415	0,67 334	0,50 5718	33	8,89 952	0,00 00	1752 1,49	422, 3962	
II18BP-1d po	2	1511 7,79	8352 ,11										
wielkosc (mm) złogu	2	10,3 3	3,83	0,076 836	0,00 5904	0,36 146	0,72 1202	24	9,80 070	0,00 00	1338 6,23	167, 5703	
TGF-1h po	2	164, 67	203, 35										
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	- 0,234 542	0,05 5010	- 1,56 362	0,12 5410	44	10,4 3707	- 0,00 38	308, 38	- 14,6 368	
TGF-1d po	2	35,9 9	40,8 7										
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	0,098 917	0,00 9785	0,64 422	0,52 2937	44	9,53 433	0,00 79	23,8 1	1,24 06	
TGF-7d po	2	36,8 2	48,4 1										
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	0,142 780	0,02 0386	0,93 490	0,35 5186	44	9,46 438	0,00 96	15,9 9	2,12 13	
NGAL-1h po	2	21,0 1	13,3 9										
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	0,019 261	0,00 0371	0,12 485	0,90 1239	44	9,71 971	0,00 47	20,2 3	0,07 91	
NGAL-1d po	2	9,70	7,51										
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	0,065 811	0,00 4331	0,42 743	0,67 1248	44	9,54 124	0,02 85	8,21	0,15 17	
NGAL-7d po	2	9,52	7,67										
wielkosc (mm) złogu	2	9,82	3,26	0,018 927	0,00 0358	0,12 268	0,90 2943	44	9,74 164	0,00 80	9,08	0,04 45	



### 3. Zależność między BMI a poziomem biomarkerów AKI i parametrów nerkowych

W badanej grupie nie zanotowano istotnych statystycznie różnic w poziomach biomarkerów i parametrów nerkowych pomiędzy kategoriami BMI niezależnie od sposobu zabiegu.

Zmienna	Test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) (Arkusz1 w Mateusz Dzięgała_baza) Względem zmiennej: BMI 0 do 24,9 1 25 i więcej Zaznaczone wyniki są istotne z p <,05000									
	Sum.rang Grupa 1	Sum.rang Grupa 2	U	Z	p	Z popraw.	p	N ważn. Grupa 1	N ważn. Grupa 2	2*1str. dokł. p
GFR przed zabiegiem	1129,50	2525,50	751,50	-0,29	0,77	-0,29	0,77	27	58	0,77
Kreatynina przed zabiegiem	1122,50	2532,50	744,50	-0,36	0,72	-0,36	0,72	27	58	0,72
Kwas moczowy przed	1300,00	2355,00	644,00	1,31	0,19	1,31	0,19	27	58	0,19
Mocznik przed	1186,00	2469,00	758,00	0,23	0,82	0,23	0,82	27	58	0,82
II-18 przed	1029,50	2625,50	651,50	-1,24	0,22	-1,24	0,22	27	58	0,22
TIM-przed	990,00	2665,00	612,00	-1,61	0,11	-1,61	0,11	27	58	0,11
II18BP-przed	364,00	1121,00	244,00	-0,93	0,35	-0,93	0,35	15	39	0,36
TGF-przed	1210,00	2445,00	734,00	0,46	0,65	0,46	0,65	27	58	0,65
NGAL-przed	1041,50	2613,50	663,50	-1,12	0,26	-1,12	0,26	27	58	0,26

Zmienna	Wyniki zagregowane Test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) (Arkusz in Mateusz Dzięgała_baza) Względem zmiennej: BMI 0 do 24,9 1 25 i więcej Zaznaczone wyniki są istotne z p <,05000											
	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz	Sum.rang Grupa 1	Sum.rang Grupa 2	U	Z	p	Z popraw.	p	N ważn. Grup a 1	N ważn. Grup a 2	2*1s tr. dokł. p	
GFR przed zabiegiem	1	253,00	608,00	162,00	-0,55	0,59	-0,55	0,58	13	28	0,59	
Kreatynina przed zabiegiem	1	266,50	594,50	175,50	-0,17	0,87	-0,17	0,87	13	28	0,86	
Kwas moczowy przed	1	325,00	536,00	130,00	1,44	0,15	1,45	0,15	13	28	0,15	
Mocznik przed	1	281,50	579,50	173,50	0,22	0,82	0,22	0,82	13	28	0,81	
II-18 przed	1	280,00	581,00	175,00	0,18	0,86	0,18	0,86	13	28	0,86	
TIM-przed	1	270,00	591,00	179,00	-0,07	0,94	-0,07	0,94	13	28	0,94	

II18BP- przed	1	96,00	282,00	68,00	- 0,0 8	0,9 3	-0,08	0,9 3	7	20	0,94
TGF-przed	1	218,00	643,00	127,00	- 1,5 3	0,1 3	-1,53	0,1 3	13	28	0,13
NGAL- przed	1	254,00	607,00	163,00	- 0,5 2	0,6 0	-0,52	0,6 0	13	28	0,61
GFR przed zabiegiem	2	322,50	667,50	202,50	0,1 8	0,8 6	0,18	0,8 6	14	30	0,85
Kreatynina przed zabiegiem	2	291,50	698,50	186,50	- 0,5 8	0,5 6	-0,58	0,5 6	14	30	0,56
Kwas moczowy przed	2	337,50	652,50	187,50	0,5 5	0,5 8	0,56	0,5 8	14	30	0,58
Mocznik przed	2	323,00	667,00	202,00	0,1 9	0,8 5	0,19	0,8 5	14	30	0,85
II-18 przed	2	250,00	740,00	145,00	- 1,6 3	0,1 0	-1,63	0,1 0	14	30	0,11
TIM-przed	2	239,00	751,00	134,00	- 1,9 0	0,0 6	-1,90	0,0 6	14	30	0,06
II18BP- przed	2	82,00	296,00	46,00	- 1,5 7	0,1 2	-1,57	0,1 2	8	19	0,12
TGF-przed	2	393,00	597,00	132,00	1,9 5	0,0 5	1,95	0,0 5	14	30	0,05
NGAL- przed	2	288,50	701,50	183,50	- 0,6 6	0,5 1	-0,66	0,5 1	14	30	0,51

#### 4. Zależność między lokalizacją złogu a poziomem biomarkerów AKI i parametrów nerkowych

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w poziomach biomarkerów i parametrów nerkowych przed zabiegiem w zależności od lokalizacji złogu dla żadnego ze sposobów zabiegu.

Zależność: Kreatynina przed zabiegiem	Bez podziału na grupy ANOVA rang Kruskala-Wallisa; Kreatynina przed zabiegiem (Arkusz1 w Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=85) = 2,803642$ $p = 0,4229$			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
	1	11	549,00	49,91
	2	34	1486,50	43,72
	3	24	1065,00	44,38
4	16	554,50	34,66	

Zależność: GFR przed zabiegiem	Bez podziału na grupy ANOVA rang Kruskala-Wallisa; GFR przed zabiegiem (Arkusz1 w Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=85) = 2,303983$ $p = 0,5118$			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
	1	11	565,50	51,41
	2	34	1481,00	43,56
	3	24	911,50	37,98
4	16	697,00	43,56	

Zależność: Kwas moczowy przed	Bez podziału na grupy ANOVA rang Kruskala-Wallisa; Kwas moczowy przed (Arkusz1 w Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=85) = 0,9020878$ $p = 0,8249$			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
	1	11	511,50	46,50
	2	34	1423,50	41,86
	3	24	1091,50	45,48
4	16	628,50	39,28	

Zależna: Mocznik przed	Bez podziału na grupy ANOVA rang Kruskala-Wallisa; Mocznik przed (Arkusz1 w Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=85) = 8,442292$ $p = 8,389$			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
	1	11	538,50	48,96
	2	34	1435,00	42,21
	3	24	1033,50	43,06
4	16	648,00	40,50	

Zależna: Il-18 przed	Bez podziału na grupy ANOVA rang Kruskala-Wallisa; Il-18 przed (Arkusz1 w Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=85) = 1,629275$ $p = 6,528$			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
	1	11	451,50	41,05
	2	34	1431,00	42,09
	3	24	1154,00	48,08
4	16	618,50	38,66	

Zależna: TIM-przed	Bez podziału na grupy ANOVA rang Kruskala-Wallisa; TIM-przed (Arkusz1 w Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=85) = 1,437866$ $p = 6,967$			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
	1	11	560,00	50,91
	2	34	1431,00	42,09
	3	24	970,50	40,44
4	16	693,50	43,34	

Zależna: Il18BP-przed	Bez podziału na grupy ANOVA rang Kruskala-Wallisa; Il18BP-przed (Arkusz1 w Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=54) = 3,754976$ $p = 2,892$			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
	1	4	161,00	40,25
	2	26	721,50	27,75
	3	14	380,00	27,14
4	10	222,50	22,25	

Zależna: TGF-przed	Bez podziału na grupy ANOVA rang Kruskala-Wallisa; TGF-przed (Arkusz1 w Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=85) = 1,965440$ $p = ,9781$			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
	1	11	476,00	43,27
	2	34	1466,50	43,13
	3	24	994,00	41,42
4	16	718,50	44,91	

Zależna: NGAL-przed	Bez podziału na grupy ANOVA rang Kruskala-Wallisa; NGAL-przed (Arkusz1 w Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=85) = 2,173681$ $p = ,5372$			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
	1	11	475,00	43,18
	2	34	1616,50	47,54
	3	24	947,50	39,48
4	16	616,00	38,50	

Zależna: Kreatynina przed zabiegiem	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz=1 ANOVA rang Kruskala-Wallisa; Kreatynina przed zabiegiem (Arkusz in Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=41) = 1,597536$ $p = ,9838$			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
	1	5	105,00	21,00
	2	14	292,50	20,89
	3	16	347,00	21,69
4	6	116,50	19,42	

Zależna: GFR przed zabiegiem	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz=1 ANOVA rang Kruskala-Wallisa; GFR przed zabiegiem (Arkusz in Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=41) = 4,4569537$ $p = ,9282$			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
	1	5	115,50	23,10
	2	14	297,00	21,21
	3	16	314,00	19,63
4	6	134,50	22,42	

Zależna: Kwas moczowy przed	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz=1 ANOVA rang Kruskala-Wallisa; Kwas moczowy przed (Arkusz in Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=41) = 3,586835$ $p = ,3097$				
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga	
	1	1	5	115,00	23,00
	2	2	14	305,00	21,79
	3	3	16	365,50	22,84
4	4	6	75,50	12,58	

Zależna: Mocznik przed	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz=1 ANOVA rang Kruskala-Wallisa; Mocznik przed (Arkusz in Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=41) = 2,613614$ $p = ,4551$				
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga	
	1	1	5	123,50	24,70
	2	2	14	315,00	22,50
	3	3	16	337,00	21,06
4	4	6	85,50	14,25	

Zależna: Il-18 przed	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 <b>Hz=1</b> ANOVA rang Kruskala-Wallisa; Il-18 przed (Arkusz in Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=41) = 2,475835$ $p = ,4797$				
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga	
	1	1	5	127,50	25,50
	2	2	14	240,50	17,18
	3	3	16	363,50	22,72
4	4	6	129,50	21,58	

Zależna: TIM-przed	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz=1 ANOVA rang Kruskala-Wallisa; TIM-przed (Arkusz in Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=41) = 1,172867$ $p = ,7595$				
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga	
	1	1	5	116,00	23,20
	2	2	14	260,00	18,57
	3	3	16	365,50	22,84
4	4	6	119,50	19,92	

Zależna: II18BP-przed	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz=1 ANOVA rang Kruskala-Wallisa; II18BP-przed (Arkusz in Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=27) = 2,075518$ $p = ,5569$			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
	1	2	41,00	20,50
	2	10	135,50	13,55
	3	9	109,00	12,11
4	6	92,50	15,42	

Zależna: TGF-przed	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz=1 ANOVA rang Kruskala-Wallisa; TGF-przed (Arkusz in Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=41) = 5,236203$ $p = ,1553$			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
	1	5	83,00	16,60
	2	14	246,50	17,61
	3	16	352,00	22,00
4	6	179,50	29,92	

Zależna: NGAL-przed	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz=1 ANOVA rang Kruskala-Wallisa; NGAL-przed (Arkusz in Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=41) = 1,561416$ $p = ,6682$			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
	1	5	125,00	25,00
	2	14	318,00	22,71
	3	16	296,00	18,50
4	6	122,00	20,33	

Zależna: Kreatynina przed zabiegiem	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz=2 ANOVA rang Kruskala-Wallisa; Kreatynina przed zabiegiem (Arkusz in Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=44) = 5,793094$ $p = ,1221$			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
	1	6	171,00	28,50
	2	20	438,00	21,90
	3	8	225,00	28,13
4	10	156,00	15,60	

Zależna: GFR przed zabiegiem	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz=2 ANOVA rang Kruskala-Wallisa; GFR przed zabiegiem (Arkusz in Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=44) = 3,031056$ $p = ,3869$			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
1	1	6	168,50	28,08
2	2	20	455,50	22,78
3	3	8	131,00	16,38
4	4	10	235,00	23,50

Zależna: Kwas moczowy przed	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz=2 ANOVA rang Kruskala-Wallisa; Kwas moczowy przed (Arkusz in Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=44) = 2,457630$ $p = ,4830$			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
1	1	6	160,00	26,67
2	2	20	387,00	19,35
3	3	8	206,50	25,81
4	4	10	236,50	23,65

Zależna: Mocznik przed	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz=2 ANOVA rang Kruskala-Wallisa; Mocznik przed (Arkusz in Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=44) = 1,332041$ $p = ,7215$			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
1	1	6	150,50	25,08
2	2	20	401,50	20,08
3	3	8	194,50	24,31
4	4	10	243,50	24,35

Zależna: II-18 przed	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz=2 ANOVA rang Kruskala-Wallisa; II-18 przed (Arkusz in Mateusz Dzięgała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=44) = 3,887867$ $p = ,2738$			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
1	1	6	99,00	16,50
2	2	20	490,50	24,53
3	3	8	217,00	27,13
4	4	10	183,50	18,35



Zal eż na: TI	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz=2 ANOVA rang Kruskala-Wallisa; TIM-przed (Arkusz in Mateusz Dziegała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=44) = 2,548131$ $p = ,4667$			
M- prze d	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
1	1	6	172,00	28,67
2	2	20	455,00	22,75
3	3	8	141,00	17,63
4	4	10	222,00	22,20

Zal eżn a: II18 BP-	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz=2 ANOVA rang Kruskala-Wallisa; II18BP-przed (Arkusz in Mateusz Dziegała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=27) = 6,258135$ $p = ,0997$			
prze d	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
1	1	2	38,00	19,00
2	2	16	225,00	14,06
3	3	5	91,00	18,20
4	4	4	24,00	6,00

Zal eż na: TG F-	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz=2 ANOVA rang Kruskala-Wallisa; TGF-przed (Arkusz in Mateusz Dziegała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=44) = ,6635859$ $p = ,8817$			
prze d	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
1	1	6	148,00	24,67
2	2	20	468,00	23,40
3	3	8	159,00	19,88
4	4	10	215,00	21,50

Zal eżn a: NG AL-	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz=2 ANOVA rang Kruskala-Wallisa; NGAL-przed (Arkusz in Mateusz Dziegała_baza) Zmienna niezależna (grupująca): miejsce złogu kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 kielich gorny - 1 srodkowy - 2 dolny - 3 miedniczka - 4 Test Kruskala-Wallisa: $H(3, N=44) = 3,308478$ $p = ,3465$			
prze d	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
1	1	6	118,00	19,67
2	2	20	522,50	26,13
3	3	8	138,50	17,31
4	4	10	211,00	21,10

## 5. Różnice w poziomie biomarkerów AKI u pacjentów wcześniej poddanych zabiegowi ESWL

Zmienna	Test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) (Arkusze 1 w Mateusz Dziegala_baza) Względem zmiennej: Czy pacjent był wcześniej leczony 0 - nie 1 - tak Zaznaczone wyniki są istotne z $p < ,05000$									
	Sum.rang Grupa 1	Sum.rang Grupa 2	U	Z	p	Z popraw.	p	N ważn. Grupa 1	N ważn. Grupa 2	2*1str. dokł. p
Kreatynina przed zabiegiem	959,50	2695,50	679,50	0,13	0,89	0,13	0,89	22	63	0,89
GFR przed zabiegiem	827,50	2827,50	574,50	-1,18	0,24	-1,19	0,24	22	63	0,24
Kwas moczowy przed	953,50	2701,50	685,50	0,07	0,94	0,07	0,94	22	63	0,94
Mocznik przed	916,50	2738,50	663,50	-0,29	0,77	-0,29	0,77	22	63	0,77
II-18 przed	908,50	2746,50	655,50	-0,37	0,71	-0,37	0,71	22	63	0,71
TIM-przed	883,00	2772,00	630,00	-0,63	0,53	-0,63	0,53	22	63	0,53
II18BP-przed	271,00	1214,00	180,00	-1,74	0,08	-1,74	0,08	13	41	0,08
TGF-przed	867,00	2788,00	614,00	-0,79	0,43	-0,79	0,43	22	63	0,43
NGAL-przed	901,00	2754,00	648,00	-0,45	0,66	-0,45	0,66	22	63	0,66

Zmienna	Wyniki zagregowane Test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) (Arkusze in Mateusz Dziegala_baza) Względem zmiennej: Czy pacjent był wcześniej leczony 0 - nie 1 - tak Zaznaczone wyniki są istotne z $p < ,05000$										
	Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz	Sum.rang Grupa 1	Sum.rang Grupa 2	U	Z	p	Z popraw.	p	N ważn. Grupa 1	N ważn. Grupa 2	2*1str. r. dokł. p
Kreatynina przed zabiegiem	1	237,50	623,50	127,50	0,82	0,41	0,82	0,41	10	31	0,41
GFR przed zabiegiem	1	166,50	694,50	111,50	-1,31	0,19	-1,31	0,19	10	31	0,19
Kwas moczowy przed	1	239,50	621,50	125,50	0,89	0,38	0,89	0,38	10	31	0,38
Mocznik przed	1	233,00	628,00	132,00	0,68	0,49	0,68	0,49	10	31	0,50
II-18 przed	1	186,50	674,50	131,50	-0,69	0,48	-0,69	0,49	10	31	0,48
TIM-przed	1	180,00	681,00	125,00	-0,89	0,38	-0,89	0,37	10	31	0,38

II18BP-przed	1	94,00	284,00	58,00	-0,93	0,35	-0,93	0,35	8	19	0,36
TGF-przed	1	187,00	674,00	132,00	-0,68	0,50	-0,68	0,49	10	31	0,50
NGAL-przed	1	168,00	693,00	113,00	-1,26	0,21	-1,26	0,21	10	31	0,21
Kreatynina przed zabiegiem	2	250,00	740,00	172,00	-0,52	0,61	-0,52	0,61	12	32	0,62
GFR przed zabiegiem	2	255,00	735,00	177,00	-0,38	0,70	-0,38	0,70	12	32	0,71
Kwas moczowy przed	2	227,50	762,50	149,50	-1,11	0,27	-1,11	0,27	12	32	0,27
Mocznik przed	2	220,00	770,00	142,00	-1,31	0,19	-1,31	0,19	12	32	0,19
II-18 przed	2	281,00	709,00	181,00	0,28	0,78	0,28	0,78	12	32	0,79
TIM-przed	2	264,00	726,00	186,00	-0,14	0,88	-0,14	0,88	12	32	0,89
II18BP-przed	2	50,00	328,00	35,00	-1,22	0,22	-1,22	0,22	5	22	0,23
TGF-przed	2	255,00	735,00	177,00	-0,38	0,70	-0,38	0,70	12	32	0,71
NGAL-przed	2	290,50	699,50	171,50	0,53	0,59	0,53	0,59	12	32	0,59

### 6. Zależność między sposobem zabiegu a powstawaniem krwiaków w nerce

Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy sposobem wykonywania zabiegu a powstawaniem krwiaków w nerce – powstawanie krwiaków nie jest uzależnione od sposobu zabiegu. Wyniki załączono w Suplemencie na końcu niniejszej pracy.

Tabela licznosci (Arkusz1 w Mateusz Dzięgała_baza) Licznosc oznacz. komorek > 10 (Nie oznaczono sum brzegowych)			
Sposob zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz	krwiaki w nerce 0	krwiaki w nerce 1	Wiersz Razem
1	33	8	41
2	37	7	44
Ogól	70	15	85

Podsumowanie: Liczności obserwowane - oczekiwane (Arkusz1 w Mateusz Dzięgała_baza) Liczność oznacz. komórek > 10 Chi <sup>2</sup> Pearsona: ,189592, df=1, p=,663256			
Sposób zabiegu 1- 60 Hz 2- 60 i 120 Hz	krwiaki w nerce 0	krwiaki w nerce 1	Wiersz Razem
1	-0,77	0,77	0,00
2	0,77	-0,77	0,00
Ogół	0,00	0,00	0,00