Markers Which Can Be Used to Determinate Acute Kidney Injury Caused By Shock Wave Lithotripsy

Şok Dalgası ile Litotripsinin Sebep Olduğu Akut Renal Hasar ve Kullanılan Belirteçler

SWL ve Renal Hasar Belirteçleri / SWL and Kidney Injury Markers

Mustafa Aydın, Lokma İrkılata, Hüseyin Cihan Demirel
Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Samsun, Türkiye

Özet

Renal taş hastalığı sık rastlanan önemli bir sağlık problemidir. Bu problemin çözümünde daha önce invaziv tedavi metotları yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak son 30 yıldır şok dalgası ile litotripsinin (SWL) kullanıma girmesi ile taş tedavisinde yeni adımlar atılmıştır. Bununla beraber SWL'nin böbrek ve komşu dokularda hasar meydana getirmediği kanısı, klinik ve deneysel çalışmalarla bugün değişmiştir ve zamanla gelişen teknoloji ve yapılan araştırmalarla yöntemin bir takım erken ve geç dönem yan etkileri ortaya konulmuştur. SWL sırasında, renal kanlanmada değişiklik sonucu iskemi /reperfüzyon hasarı meydana gelir. Bu sebeple çeşitli çalışmalarda da gösterildiği üzere böbrek dokusunda serbest oksijen radikalleri artar, total antioksidan kapasite azalır ve akut böbrek hasarı oluşur. Böbrek proksimal tubül hücreleri hasarlandığında çeşitli moleküller salınır. Bu hasarın tanı ve takibinde kullanılan, kidney injury molecule (KIM)-1, interlökin(IL)-18, interlökin(IL)-6, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), intercellular adhesion molecule (ICAM)-1, β2-microglobulin bu moleküllerden bir kaçıdır. Yapılan çalışmalar sonucunda, böbrek hasarını gösteren bu belirteçler arasında en kullanılabilir olan KIM-1 gibi gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler

Böbrek Taşı; SWL; KIM-1

Abstract

Kidney stone disease is a common and important healt problem. For many years invasive surgical procedures are used for treatment. But, for 30 years, new options have emerged with the use of SWL. At first, clinicians supposed that SWL doesn't cause any damage to the kidney and other tissues nearby. But this idea has changed today, depending on the clinical experimental studies. By the time, clinical studies have revealed that the method had early and late side effects. Ischemia / reperfusion injury occurs during SWL, because renal blood flow changes during SWL. Thus, free oxygen radicals increases in kidney tissue, total antioxidant capacity decreases and acute kidney injury occurres, as shown in several studies. When the kidney proximal tubule cells are damaged, various molecules (especially glicoproteins) are relesed from there. For example, KIM-1, IL-18, IL-6, NGAL, ICAM-1, β2-microglobulin are some of the molecules used in the diagnosis and management of this injury. According to the results of studies, KIM-1 seems as the most useful marker in predicting the renal damage caused by SWL.

Keywords

Kidney Stone; SWL; KIM-1

DOI: 10.4328/JCAM.3091 Received: 19.11.2014 Accepted: 09.12.2014 Printed: 01.06.2014 J Clin Anal Med 2014;5(suppl 3): 418-20
Corresponding Author: Mustafa Aydın, Adalet Mah. Karadeniz Cad. No:36 A Blok D:28 ilkadım, Samsun, Türkiye.
GSM: +905054418109 E-Mail: mustafaydin28@gmail.com

Giriş

Taş hastalığının tedavi stratejilerinde, 1980'lerin başında SWL'nin kullanıma girmesi ile önemli değişiklikler olmuştur. Her ne kadar başarı kullanılan cihaza, hasta ve taşın özelliklerine göre değişse de taşların %90'ı SWL için uygundur [1-3]. Bugün için 2 cm den küçük böbrek taşları ve 1,5 cm den küçük alt pol taşları için SWL, ilk seçenek olarak güvenli ve perkütan nefrolitotomi (PNL) ve retrograd intrarenal cerrahiye (RIRS) göre daha az invaziv bir tedavi modalitesidir [4-6]. Çeşitli avantajlarına rağmen SWL bir takım riskler de taşımaktadır [7,8]. Tedavi sonrasında inflamasyon, damar yaralanması, iskemi ve kanama gelişerek akut böbrek hasarı oluşabilmekte ve bu durum böbrekte skar oluşmasına sebebiyet verebilmektedir [9,10].

SWL'nin böbrek üzerine etkileri çeşitli çalışmalarda değerlendirmiş olup, serum Cr (kreatinin), Ca (kalsiyum), ve Cl (klor) gibi elektrolitleri içeren bir takım parametrelerde anlamlı değişiklik yapmadığı görülmüştür [11,12]. Bununla beraber, böbrek hasarını gösterecek daha etkili ve güvenilir belirteçler üzerinde çalışmalar devam etmiş ve sonucunda intercellular adhesion molecule (ICAM)-1, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, IL-18, neutrophil gelatinaseassociated lipocalin (NGAL), Kidney injury molecule 1 (KIM-1) gibi çeşitli belirteçler belirlenmiştir [9,13].

Li ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında, yazarlar SWL 'ye bağlı renal hasar sonucu oluşan inflamatuvar cevabı değerlendirmiş; SWL sonrası 3. günde intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 ve tumor necrosis factor (TNF)-alfa düzeyleri oldukça yüksek bulunmuştur. Ayrıca idrar örneklerinde de IL-6 ve IL-18 düzeyleri de anlamlı yüksek bulunmuştur. SWL sonrası 105. günde ise monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 ekspresyonunda artış ve idrar β2 mikroglobulin ve IL-18 düzeylerinde anlamlı yükselme saptanmıştır. Histolojik analizde de SWL uygulanan böbrekte daha fazla ED-1 pozitif hücre ve ciddi fibrozis saptanmıştır. Aynı çalışmada bir antioksidan ajan olan Pyrrolidinedithiocarbamate (PDTC) ile tedavi edilen hayvanlarda, ekspresyonu artmış tüm enflamatuar belirteçlerde anlamlı düşüş sağlanmıştır. Bu çalışmada ICAM-1, MCP-1 ve TNF-alfanın SWL sonrası akut renal hasarı belirlemede önemli rol oynayabileceği vurgulanmıştır [9].

İdrardaki biokimyasal parametrelerin değerlendirildiği Ceylan ve arkadaşlarının çalışmasında; 1. ve 2. seans SWL öncesinde ve sonrasında 24 saatlik idrarda, Cit (sitrat), UrA (ürik asit), RBP (retinol-binding protein), NAG (N-acetyl-β-Ð-glucosaminidase), Cr, Na (sodyum), K (potasyum), P (fosfor), Ca, ve Cl değerleri karşılaştırılmış, Ca ve Cl'da anlamlı yükselme görülmezken, 1. ve 2. seans öncesi NAG ve Cr değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca 1. ve 2. seans sonrası RBP, NAG, Cr ve Na değerleri arasında da istatistiksel farklılık saptanmış olup SWL şok sayısı ve enerjisinin sebep olduğu renal hasarın hücresel enzim ve elektrolitlerde anlamlı değişiklik yaptığı sonucuna varılmıştır [12].

SWL uygulan 20 hastanın, total antioxidant capacity (TAC), total oxidant status (TOS) ve oxidative stress index (OSI)'inin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise 24 saatlik idrarda TOS ve OSI nin anlamlı artışı ile SWL sonrası oksidan/antioksidan balansının bozulduğu gösterilmiş ve TOS, TAC ve OSI'nin bu hastalarda oksidatif stresi belirleme de yararlı olabileceği belirtilmiştir [14].

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) de SWL sonrası akut hasarı göstermede kullanılan bir belirteç olup Zekey ve arkadaşlarının 40 hasta ile yaptığı çalışmada SWL öncesi, SWL sonrası 1. gün, 2. gün ve 7. gün NGAL ve mikroalbumin düzeylerine bakılmış ve hiçbir belirteçde SWL sonrasında anlamlı artış izlenmemiştir. Aynı zamanda SWL şok sayısı ve enerjisi de belirteçler üzerinde anlamlı değişiklik yapmamıştır [15]. Kardakos ve arkadaşlarının 37 hastayı aldıkları çalışmada ise SWL öncesi, SWL sonrası 6. saat, 3. gün ve 10. gün NGAL, cystatin C ve IL-18 düzeyleri bakılmış ve NGAL ve IL-18 düzeylerinde SWL öncesine göre artış saptanmazken, cystatin C seviyeleri 3. ve 6. gün anlamlı yüksek bulunmuştur [16]. Her 2 çalışma sonucunda da SWL'nin ya hiç ya da minimal akut renal hasar yapabileceği vurgulanmıştır.

Kidney injury molecule 1 (KIM-1) bir transmembran glikoproteini olup, böbrek proksimal tubül hasarında salınan, duyarlı ve özgül bir belirteçtir [17]. Hatipoğlu ve arkadaşlarının 30 SWL uygulanan hastayı inceledikleri çalışmalarınında SWL öncesi ve SWL'den 2 saat sonra TAC, TOS ve KIM-1 seviyeleri değerlendirilmiş; TOS seviyelerinde anlamlı değişiklik izlenmezken, SWL sonrası 2. saatte TAC seviyelerinde anlamlı düşüş ve KIM-1 değerlerinde de anlamlı yükselme saptanmıştır. Bu bulgular eşliğinde KIM-1'in SWL sonrası akut renal hasarı saptamada potansiyel bir belirteç olduğu belirtilmiştir [18].

Tüm bu belirteçler incelendiğinde, insan ve deneysel hayvan çalışmaları, KIM-1'in böbrek proksimal tubül hasarına özgül ve duyarlı bir belirteç olduğunu göstermiştir [19-22]. KIM-1'in hasarlı böbrek epitel hücrelerinin yüzeyinden endojen fagositlerle salındığı varsayılmaktadır. İlginç olarak, sadece apoptotik tubüler epitelyal hücrelerden salınan spesifik bir belirteç olup akut böbrek hasarından hemen sonra da idrarda saptanabilmektedir [23,24]. Böbrek proksimal tubül hücreleri hasarlandığında çeşitli moleküller salınır [25,26]. Bu hasarın tanı ve takibinde kullanılan, KIM-1, IL-18, IL-6, NGAL, ICAM-1, β2-microglobulin bu moleküllerden bir kaçıdır [9,13,25]. Böbrek hasarını gösteren bu belirteçler arasında en kullanılabilir olan KIM-1 gibi gözükmektedir. Zhou ve arkadaşlarının deneysel hayvan çalışmasında, nefrotoksik ajan verilen sıçanlarda böbrek hasarını göstermede KIM-1 ve diğer belirteçler karşılaştırılmış ve KIM-1 diğerlerine göre yüksek derecede daha özgül ve duyarlı bulunmuştur [27]. Benzer şekilde, iskemi/ reperfüzyon hasarı yapılan hayvan modelinde erken evre renal hasarı göstermede Cr klerensinde anlamlı düşüş ve proteinüri de anlamlı artış izlenmemişken KIM-1'in 5 kat arttığı gözlenmiştir [28]. Ayrıca KIM-1 değerlerindeki yükseklik böbrek hasarının ciddiyeti ile de ilişkilendirilmiştir [29,30].

Sonuç olarak, SWL invaziv olmayan bir tedavi seçeneği olarak böbrek taşı tedavisinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen, bir takım yan etkilere de sahiptir ve KIM-1, SWL'nin sebebiyet verdiği erken evre böbrek hasarını göstermede duyarlı, özgül ve invaziv olmayan potansiyel bir belirteç olarak diğer belirteçlere göre öne çıkmaktadır.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Wen C, Nakada S. Treatment selection and outcomes: renal calculi. Urol Clin North Am 2007;34(3):409-19.
2. Miller N, Lingeman J. Management of kidney stones. BMJ 2007;334(7591):468-72.
3. Galvin D, Pearle M. The contemporary management of renal and ureteric calculi. BJU Int 2006;98(6):1283-8.
4. Sahinkanat T, Ekerbicer H, Onal B, Tansu N, Resim S, Citgez S et al. Evaluation of the effects of relationships between main spatial lower pole calyceal anatomic factors on the success of shock-wave lithotripsy in patients with lower pole kidney stones. Urology 2008;71(5):801-5.
5. Sener N, Imamoglu M, Bas O. Retrograde intrarenal surgery for small renal calyx stones. J Clin Anal Med 2014; DOI: 10.4328/JCAM.2582.

6. Preminger G. Management of lower pole renal calculi: shock wave lithotripsy versus percutaneous nephrolithotomy versus flexible ureteroscopy. Urol Res 2006;34(2):108-11.
7. Yaşar A, Fırat F. SWL results and complications at Tokat Devlet Hastanesi. J Clin Anal Med 2013; DOI: 10.4328/JCAM.1771.
8. Özer C, Güvel S. Extracorporeal shock wave lithotripsy in patients taking antiplatelet agents. J Clin Anal Med 2013;4(6):518-21.
9. Li X, Long Q, Cheng X, He D. Shock wave induces biological renal damage by activating excessive inflammatory responses in rat model. Inflammation 2014;37(4):1317-25.
10. Dhar N, Thornton J, Karafa M, Streem S. A multivariate analysis of risk factors associated with subcapsular hematoma formation following electromagnetic shock wave lithotripsy. J Urol 2004;172(6):2271-4.
11. Karlsen S, Berg K. Acute changes in kidney function following extracorporeal shock wave lithotripsy for renal stones. Br J Urol 1991;67(3):241-5.
12. Ceylan C, Dogan S, Saydam G, Kocak M, Doluoglu O. Evaluation of the process of recycling and renal parenchymal injury after eswl with metabolites excreted in the urine. Ren Fail 2013;35(4):466-71.
13. Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. Curr Opin Pediatr 2011;23(2):194-200.
14. Yilmaz E, Haciislamoglu A, Kisa U, Dogan O, Yuvanc E, Batislam E. Ways in which SWL affects oxidant/antioxidant balance. Urolithiasis 2013;41(2):137-41.
15. Zekey F, Senkul T, Ates F, Soydan H, Yilmaz O, Baykal K. Evaluation of the impact of shock wave lithotripsy on kidneys using a new marker: how do neutrophil gelatinese-associated lypocalin values change after shock wave lithotripsy? Urology 2012;80(2):267-72.
16. Kardakos I, Volanis D, Kalikaki A, Tzortzis V, Serafetinides E, Melekos M, et al. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-18, and cystatin C as molecular markers before and after unilateral shock wave lithotripsy. Urology 2014;84(4):783-8.
17. Ichimura T, Bonventre J, Bailly V, Wei H, Hession C, Cate R et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. J Biol Chem 1998;273(7):4135-42.
18. Hatipoğlu N, Evliyaoğlu O, Isık B, Bodakçi M, Bozkurt Y, Sancaktutar A, et al. Antioxidant signal and KIM-1 levels in SWL induced kidney injury. J Endourol 2014;28(2):224-8.
19. Ichimura T, Hung C, Yang S, Stevens J, Bonventre J. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. Am J Physiol Renal Physiol 2004;286(3):552-63.
20. Han W, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre J. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. Kidney Int 2002;62(1):237-44.
21. van Timmeren M, van den Heuvel M, Bailly V, Bakker S, van Goor H, Stegeman C. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. J Pathol 2007;212(2):209-17.
22. Zhang P, Rothblum L, Han W, Blasick T, Potdar S, Bonventre J. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. Kidney Int 2008;73(5):608-14.
23. Vaidya V, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla N, Bonventre J. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. Am J Physiol Renal Physiol 2006;290(2):517-29.
24. Ichimura T, Asseldonk E, Humphreys B, Gunaratnam L, Duffield J, Bonventre J. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. J Clin Invest 2008;118(5):1657-68.
25. Lim A, Tang S, Lai K, Leung J. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of tubular epithelial cells? J Cell Physiol 2013;228(5):917-24.
26. Peralta C, Katz R, Bonventre J, Sabbisetti V, Siscovick D, Sarnak M et al. Associations of urinary levels of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with kidney function decline in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Am J Kidney Dis 2012;60(6):904-11.
27. Zhou Y, Vaidya V, Brown R, Zhang J, Rosenzweig B, Thompson K, et al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. Toxicol Sci 2008;101(1):159-70.
28. Toker A, Ziypak T, Orsal E, Laloglu E, Bedir F, Aksoy Y. Is urinary kidney injury molecule-1 a noninvasive marker for renal scarring in children with vesicoureteral reflux?. Urology 2013;81(1):168-72.
29. Chiusolo A, Defazio R, Zanetti E, Mongillo M, Mori N, Cristofori P, et al. Kidney injury molecule-1 expression in rat proximal tubule after treatment with segment-specific nephrotoxicants: a tool for early screening of potential kidney toxicity. Toxicol Pathol 2010;38(3):338-45.
30. Tonomura Y, Tsuchiya N, Torii M, Uehara T. Evaluation of the usefulness of urinary biomarkers for nephrotoxicity in rats. Toxicology 2010;273(1-3):53-9.

How to cite this article:
Aydın M, İrkılata L, Demirel HC. Markers Which Can Be Used to Determinate Acute Kidney Injury Caused By Shock Wave Lithotripsy. J Clin Anal Med 2014;5(suppl 3): 418-20.