



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" din BUCUREȘTI**



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ GENERALĂ**

**Impactul tratamentului oral cu citrați în microlitiază renală
restantă consecutivă ureteroscopiei digitale flexibile și litotriției
cu laserul Holmium**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. GEAVLETE PETRIȘOR AURELIAN

Student-doctorand:

ENE MIHAI ANDREI

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2 +40.21

318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722 www.umfcd.ro

Cuprins

Lista cu lucrări științifice publicate.....	4
Introducere.....	5
I. Partea generală.....	10
1. Litiaza renală - noțiuni generale.....	10
1.1. Epidemiologie	10
1.2. Factori de risc.....	11
1.3. Clasificarea litiazei renale.....	14
1.4. Protocol de diagnostic.....	15
1.4.1. Examen clinic și simptomatologie.....	15
1.4.2. Explorări imagistice.....	16
1.4.3. Diagnosticul litiazei renale în timpul sarcinii.....	17
1.4.4. Diagnosticul litiazei renale la copii.....	18
1.4.5. Relațiile dintre metabolism și formarea litiazei renale.....	18
1.5. Protocol de urmărire - evaluare metabolică și prevenția recurențelor.....	19
1.5.1. Evaluare metabolică - noțiuni generale.....	19
1.5.2. Prevenția recurențelor - noțiuni generale.....	23
1.5.3. Evaluare metabolică specifică și tratament farmacologic.....	25
1.5.4. Calculi de oxalat de calciu.....	27
1.5.5. Calculi de fosfat de calciu.....	32
1.5.6. Nefrocalcinoza.....	34
1.5.7. Calculi de acid uric și urat de amoniu.....	35
1.5.8. Calculi de cistină.....	40
1.5.9. Calculi de struvit.....	41
2. Citrați – generalități.....	43
2.1. Homeostazia citraților.....	43
2.2. Citraturia - noțiuni generale.....	45
2.3. Cauzele hipocitraturiei.....	46
2.4. Utilitatea sărurilor de citrați în profilaxia litiazei renale.....	48

II. Contribuții personale.....	51
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	51
4. Metodologia generală a cercetării.....	54
4.1. Tipul studiului și populația studiată.....	54
4.2. Echipamente și aparatură utilizate.....	59
4.3. Etapele intervenției.....	71
4.4. Analiza statistică a studiului.....	75
5. Rezultate.....	77
5.1. Rezultate obținute imediat postoperator – parametrii lotului.....	77
5.2. Rezultate obținute la 3 luni de tratament.....	84
5.3. Rezultate obținute la 6 luni de tratament.....	91
5.4. Rezultate obținute la 9 luni de tratament.....	98
5.5. Rezultate obținute la 12 luni de tratament.....	105
6. Discuții.....	113
7. Concluzii și contribuții personale.....	120
7.1. Concluzii.....	120
7.2. Contribuții personale.....	120
Bibliografie.....	123

Lista cu lucrări științifice publicate

Articole publicate în reviste de specialitate indexate ISI:

1. Mihai Andrei Ene, Petrișor Aurelian Geavlete, Cătălin Andrei Bulai, Cosmin Victor Ene, Bogdan Florin Geavlete. COMPARISON OF STONE-FREE RATE WITH CITRATURIA LEVELS IN KIDNEY STONES TREATED WITH DIGITAL FLEXIBLE URETEROSCOPY WITH HOLMIUM LASER LITHOTRIPSY. FARMACIA, 2022, Vol. 70, 6, 1168-1173. doi:10.31925/farmacia.2022.6.22. https://farmaciajournal.com/wp-content/uploads/art-22-Ene_Geavlete_1168-1173.pdf Indexare: Science Citation Index Expanded, SciVerse Scopus, Chemical Abstracts Service, EMBASE, SCImago Journal&Country Rank, IPA, British Library, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC. Factor de impact = 1.6.

2. Mihai Andrei Ene, Viorel Jinga, Petrișor Aurelian Geavlete, Cosmin Victor Ene, Cătălin Andrei Bulai, Crenguța Sorina Șerboiu, Bogdan Florin Geavlete. STONE FREE-RATE EXPERIENCE IN POST-INTERVENTIONAL PATIENTS UNDERGOING CITRATES AND PYRIDOXINE ADMINISTRATION. FARMACIA, 2023, Vol. 71, 3, 573-580. doi:10.31925/farmacia.2023.3.16. https://farmaciajournal.com/wp-content/uploads/art-16-Ene_Geavlete_573-580.pdf Indexare: Science Citation Index Expanded, SciVerse Scopus, Chemical Abstracts Service, EMBASE, SCImago Journal&Country Rank, IPA, British Library, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC. Factor de impact = 1.6.

Articole publicate în reviste de specialitate indexate BDI:

1. Mihai Andrei Ene, Petrișor Aurelian Geavlete, Cătălina Elena Simeanu, Cătălin Andrei Bulai, Cosmin Victor Ene, Bogdan Florin Geavlete. The effectiveness of citrates and pyridoxine in the treatment of kidney stones. Journal of Medicine and Life. 2023 Iun, Issue 6. doi: 10.25122/jml-2023-0234. PMID: 37675156; PMCID: 10478649. <https://medandlife.org/wp-content/uploads/9.-JML-2023-0234.pdf> Indexare: Scopus, PubMed, ProQuest, Index Copernicus International, EBSCO, CNCSIS. Factor de impact = 0.385

Introducere

Litiaza renală se întâlnește în proporție de 5-15% la nivelul populației globale, neavând un tipar bine definit, dar cu precădere mai frecvent în rândul populației de sex masculin, procentul fiind într-o tendință de creștere în ultimii 25 ani [1]. Ca un potențial factor de risc pentru apariția insuficienței renale cronice [2, 3], problema existenței litiazei renale a căpătat amploare în lumea urologică o dată cu dezvoltarea industriilor farmaceutică și tehnologică.

Tendința de formare a oxalatului de calciu este direct proporțională cu concentrația urinară a calciului, oxalatului, uratului și invers proporțională cu concentrația magneziului și citratului [1]. Hipocitraturia reprezintă un factor de risc în proporție de 16-63% în apariția calculilor renali în componența cărora se găsește calciu [4, 5]. Numeroase studii au demonstrat eficacitatea citratului de potasiu în prevenția nefrolitiazii, fiind un puternic inhibitor al procesului de litogeneză [6], utilizarea sa la scară largă având și avantaje economice considerabile [7, 8].

Concomitent cu progresul industrial tehnologic, tehnicile operatorii endoscopice au fost într-o continuă dezvoltare în ultimii 50 ani. Creșterea procentului rezultatelor favorabile însoțită de reducerea ratei complicațiilor evidențiază necesitatea utilizării ureteroscopiei flexibile la scară largă [9-11].

Mulvaney și Beck au fost cei dintâi care au introdus utilitatea laserului în sfera urologică. [12]. Clinica de Urologie a Spitalul Clinic de Urgență „Sfântul Ioan” din București este una dintre pionierii ureteroscopiei flexibile în România. Ca și tip de laser folosit în cadrul acestor intervenții chirurgicale s-a utilizat cu rezultate remarcabile laserul Ho:YAG (Holmium:YAG).

În urma practicării ureteroscopiei flexibile și litotriției cu laserul Holmium a calculilor decelați la nivel renal, multiple fragmente litiazice sunt dispersate în întreg sistemul pielo-caliceal. Oportunitatea realizării unei lucrări, în care poate fi studiat impactul utilizării citraților în tratamentul microlitiazii renale restante ca urmare a abordării chirurgicale minim invazive – ureteroscopie flexibilă digitală cu litotriție laser Holmium, a căpătat o perspectivă favorabilă.

I. Partea generală

1. Litiaza renală – noțiuni generale

Prevalența și incidența litiazei renale diferă în funcție de aria geografică, sex, vârstă, precum și de compoziția și localizarea calculilor. Explicația acestor diferențe a fost dată în termeni de rasă, dietă și factori alimentari. Numeroasele schimbări socio-economice globale din ultimii 50 ani au avut răsunet în cadrul prevalenței și incidenței. Sondajele epidemiologice au fost constant reevaluate, arătând o rată a prevalenței între 4% și 20% [13].

Schimbările mediului înconjurător, modificările funcționale și patologice ale sistemelor și organelor corpului uman, bolile genetice, malformațiile renale, medicamentele, prezența proceselor patologice la nivel renal sunt factori de risc predecesori apariției litiazei renale [14].

În funcție de etiologie, litiaza poate avea origine infecțioasă (fosfat amoniaco-magnezian, apatită carbonică, urat de amoniu) sau non-infecțioasă (oxalat de calciu, fosfat de calciu, acid uric) secundară unor defecte genetice (cistină, xantină, 2,8 – dihidroxiadenină) [15] sau administrării medicamentoase.

O evaluare inițială a oricărui pacient începe cu un istoric medical amănunțit (mai ales la pacienți cunoscuți cu antecedente de litiază urinară) și cu un examen clinic. Simptomatologia dominantă în patologia litiazei renale este durerea (lombară, iradiată la nivel abdominal sau organelor genitale externe), însoțită în mod variabil de hematurie, febră, greață, vărsături, febră, creșterea tensiunii arteriale, manifestări digestive [16].

Printre explorări imagistice folosite remarcăm radiografia renovezicală simplă ca primă metodă de explorare radiologică din cadrul protocolului de investigații a unei suspiciuni de litiază a tractului urinar. Ecografia abdominală reprezintă uzual o metodă de explorare a tractului urinar, deoarece este neinvazivă (sigură), ieftină și are o disponibilitate largă. Tomografia computerizată fără substanță de contrast tinde a fi gold-standardul în diagnosticul litiazei aparatului urinar în țările dezvoltate.

În cazul pacienților care prezintă pentru prima dată această patologie a litiazei urinare se recomandă analiza biochimică a calcului prin difracție de raze X sau

spectroscopie în infraroșu. Indiferent de riscul individual specific, toți pacienții cu patologie de litiază renală ar trebui să urmeze anumite măsuri de prevenție a recurențelor. O dietă echilibrată și modificarea stilului de viață reprezintă scopul principal în această direcție. Unii pacienți necesită profilaxie specifică care este stabilită după analiza calculilor și a probelor bioumorale. De obicei se recomandă tratament farmacologic în vederea prevenirii recurențelor.

Citrații alcalini pot fi utilizați în patologia litiazei renale de oxalat de calciu, acid uric și cistină. Ca și mod de acțiune contribuie la alcalinizarea urinei, corectează hipocitraturia și inhibă formarea cristalelor de oxalat de calciu. Ca și dozaj la copii se recomandă 0,1-0,5 g/kg corp/zi, iar la adulți 5-12 g/zi (14-36 mmol/zi). Această variație este dată de faptul că doza zilnică este ajustată în funcție de PH-ul urinar [17-21].

2. Citrați – generalități

Statusul energetic al celulelor este evidențiat de nivelul intracelular al citratului. Se poate spune astfel că acesta acționează precum un moderator. Atunci când nevoile energetice sunt scăzute, dar nivelul celular de ATP este mult crescut, excesul poate fi transportat de la nivel mitocondrial în citosol, fapt realizabil cu ajutorul unui purtător de citrat mitocondrial [22]. Utilitatea se regăsește pentru suportul funcțiilor tisulare ale celulelor specializate [23] sau pentru biosinteza lipidelor celulare cu rată de proliferare crescută [24].

În funcție de necesitățile fiziologice ale fiecărui individ în parte, există un echilibru între disponibilitatea citraților și excreția acestora din organism. În mod normal, homeostazia citraților este influențată de patru mari domenii care se intersectează și conlucrează frecvent. Acestea sunt reprezentate de aport nutrițional, clearance renal, metabolism celular și remodelare osoasă.

Citrații circulanți sub formă de sare-citrat din sânge se filtrează liber la nivelul glomerulilor renali. După filtrarea glomerulară urmează reabsorbția care are loc la nivelul tubului contort proximal. În cadrul acestui proces cantitatea de citrat eliminată la nivel tubular nu depășește niciodată capacitatea resorbtivă a citratului. Tubul contort proximal reabsoarbe aproximativ 75% din cantitatea de citrat filtrat, devenind astfel componenta principală a citratului urinar final [25, 26].

Excreția citraților/24 ore este considerată a fi punctul de referință în evidențierea unor eventuale alterări în homeostazie acestora [27]. Valorile citraturiei urinare variază de la 320 la 1260 mg/24 ore, cu o medie mai mare la femei (aproximativ 680 mg/24 ore) decât la bărbați (aproximativ 550 mg/24 ore) [28, 29].

Considerând limita inferioară a normalului citraturiei 320mg/zi, putem vorbi de o citraturie severă, când întâlnim valori de mai puțin de 100mg/zi și o citraturie moderat-severă, când valorile sunt cuprinse între 100 și 320mg/zi. În orice caz, un semn de întrebare trebuie ridicat atunci când excreția este redusă (sub 640mg/zi la bărbați spre exemplu), monitorizarea constantă trebuind aplicată cu rigurozitate [29].

Diminuarea funcției renale secundar diverșilor factori de risc sau idiopatic induce hipocitraturia prin intermediul a două mecanisme, respectiv acidoza metabolică și scăderea

excreției citratului. În cazul acidozei tubulare renale distale se disting două forme: forma completă, caracterizată prin acidoză metabolică hipercloremică, hipopotasemie și pH urinar crescut și forma incompletă, care se manifestă prin valoare normală a electroliților serici și incapacitate de acidifiere a urinei în urma încărcării cu clorură de amoniu [30]. În insuficiența renală cronică are loc o scădere a ratei de filtrare glomerulară în urma căreia se produce o scădere a cantității de citrat filtrat. Hipocitraturia excesivă se întâlnește de obicei în stadiile finale ale acestei patologii [31].

În cazurile de litiază renală hipocitraturică are loc cristalizarea și nucleația spontană de oxalat de calciu și fosfat de calciu. Citratul de potasiu este util prin faptul că are rolul de a inhiba acest proces [32]. Metabolismul citratului de potasiu absorbit produce o sarcină alcalină, crește pH-ul urinar și deopotrivă concentrația citratului urinar ca urmare a amplificării clearance-ului citratului. În legătură cu pH-ul urinar, valoarea optimă a acestuia în ceea ce privește acest fenomen, precum și dizolvarea complexelor litiazice deja formate este de 6,5-7. Într-un studiu de pacienți cu litiază renală, hipocitraturie și pH urinar scăzut clasificați în funcție de indicii de masă corporală, Astroza et al. a demonstrat faptul că pacienții cu valori ridicate ale acestui parametru au avut creșteri mai mici ale nivelului citraturiei și pH-ului urinar după inițierea tratamentului cu citrați de potasiu și au avut nevoie de o ajustare frecventă a dozelor [33].

În ceea ce privește fragmentele litiazice reziduale rezultate în urma ureteroscopiei flexibile retrograde cu litotritie laser Holmium, acestea pot fi extrase cu ajutorul sondei cu coșulet Dormia, iar cele care nu pot fi cuprinse între spirele acesteia vor fi urmărite în vederea eliminării spontane.

Anumite studii clinice, pornind de la această premiză, au evidențiat un număr semnificativ de microcalculi rezanți, în general de mici dimensiuni, realizându-se astfel o imagine relativă cu privire la statusul "stone-free" real al pacienților. Fragmente mici de calcul migrează în grupele caliceale, cu precădere la nivelul grupelor caliceale inferioare și apoi se așteaptă eliminarea lor spontană.

Cum fragmentele litiazice reziduale au fost dovedite a constitui nucleee de cristalizare pentru viitori calculi, șansa de reparație a acestora plecând de la un fragment rezidual fiind cuprinsă între 21 și 59% pe parcursul următorilor 25 de ani de evoluție conform unui studiu realizat de Skolarikos et al. [34], miza obținerii unui status "stone-free" devine punct de reper pentru aceste cazuri.

II. Contribuții personale

3. Ipoteza de lucru și obiective generale

Preocuparea pentru identificarea celor mai eficiente și totodată facile soluții de solubilizare a tuturor microcalculilor restanți la nivelul arborelui pielo-caliceal post intervenției minim invazive a devenit din ce în ce mai răspândită la nivel global. În urma trecerii în revistă a literaturii de specialitate, s-au consemnat multiple referințe aferente rolului jucat de citrați în ceea ce privește tratamentul litic al calculilor de acid uric, precum și referitor la rolul substanțial al acestor compuși în domeniul profilaxiei fenomenului de cristalizare oxalo-calcică și fosfato-calcică.

Scopul studiului lucrării de față este de a analiza efectele unei combinații de citrați asupra microlitiazii renale restante în urma ureteroscopiei flexibile digitale și litotritției cu laserul Holmium pentru calculi renali.

Au fost urmărite patru domenii principale de interes:

1. Un prim aspect esențial a fost reprezentat de stabilirea proporției de cazuri care au căpătat statusul de "stone-free" (absența litiazii renale);

2. Măsurarea cu ajutorul explorărilor imagistice a dimensiunii calculilor restanți și comparația cu determinarea inițială, efectuată imediat după tratamentul endoscopic;

3. Capacitatea de expulzie a calculilor în cele 2 loturi. Acest lucru a presupus ca pacienții să fi recuperat cel puțin un calcul în timpul micțiunii.

4. Variația citraturiei și a PH-ului urinar– au fost studiate comparativ valorile citraturiei/24h în cele 2 brațe. Trebuie menționat faptul că variația citraturiei a fost studiată între pacienții la care s-a obținut statusul "stone-free" și cei la care nu a fost reușit acest lucru.

Datele avute la dispoziție au fost supuse unei analize statistice minuțioase. A fost urmărită stabilirea semnificației statistice a diferențelor apărute în ceea ce privește obținerea statusului "stone-free", reducerea dimensiunii medii a calculilor reziduali, îmbunătățirea capacității de expulzie a calculilor și efectul utilizării tratamentului cu citrați și piridoxină asupra hipocitraturiei și al PH-ului urinar.

4. Metodologia generală a cercetării

4.1. Tipul studiului și populația studiată

S-a efectuat un studiul prospectiv, randomizat, în care au fost introduși 198 pacienți care au beneficiat de ureteroscopie flexibilă cu litotritie laser Holmium pentru calculi renali cu dimensiuni cuprinse între 1,2 și 2 cm, cu litiază renală restantă cu dimensiuni până în 6 mm, în perioada ianuarie 2018-iunie 2022 la Spitalul Clinic de Urgență "Sfântul Ioan București". Dintre aceștia, a existat un număr de 101 bărbați (51,01%) și un număr de 97 femei (48,99%) cu o vârstă medie de 48,8 ani (între 20 și 84 ani).

Din punct de vedere al indexului de masă corporală (IMC) nu au existat pacienți care să se încadreze în obezitate de grad 2 sau obezitate de grad 3. Pentru un IMC <18.5 procentul de pacienți a fost de 27,78%. În categoria IMC cuprins între 18.5 și < 25 a fost întâlnit cel mai mare procent de pacienți, respectiv 49,49%. 15,15% pentru IMC între 25 și < 30 și 7,58% pentru IMC între 30 și < 35 au fost valorile pentru aceste ultime categorii.

În următoarea zi un radiolog a realizat pentru fiecare pacient în parte o ultrasonografie pentru a evalua fragmentele restante (numărul, localizarea și dimensiunile acestora). Ca și localizare a calculilor reziduali, aceștia au fost împărțiți în două categorii astfel: prima categorie a fost reprezentată de calicele superior și calicele mijlociu (30,3%), iar cea de-a doua de calicele inferior (69,7%).

După intervenția chirurgicală, examinarea cristalografică cu ajutorul spectroscopiei în infraroșu sau difracției cu raze X pentru calculii extrași a reprezentat o procedură standard. Pentru includerea în studiu, rezultatele obținute în urma acestora au trebuit să relateze oxalat de calciu, fosfat de calciu, acid uric (13,64%) sau o compoziție mixtă a acestora (14,14%). Astfel au fost obținute 3 categorii de tipuri de calculi, având în vedere faptul că acei calculi care au avut în compoziția lor calciu (oxalat de calciu – 41,92%, fosfat de calciu – 11,11% sau o combinație între acestea două – 19,19%) au fost considerați ca și categorie unică (72,22%). Ca și distribuție în cadrul acestei ultime categorii, au fost întâlniți predominant calculii formați din oxalat de calciu (58,04%), urmați apoi de combinația de fosfat și oxalat (26,57%) și în cele din urmă de cei formați doar din fosfat de calciu (15,38%).

Pacienții au fost repartizați pe două brațe, primul având un număr de 101 pacienți, iar cel de-al doilea de 97. Primul lot (Grup A) a beneficiat de regim igienico-dietetic (recomandarea unei diete sărace în proteine și a unui aport hidric substanțial de aproximativ 400 ml apă la fiecare 4 ore) alături de tratament cu combinație de citrat de

potasiu, citrat de magneziu și piridoxină, iar cel de-al doilea (Grup B) doar de regim igienico-dietetic în conformitate cu rezultatul obținut în urma analizei cistalografice și aceleași recomandări nutriționale, fără tratament de combinație de citrați.

Cantitățile compușilor fiecărei doze din combinația mai sus menționată au fost 2703 mg citrat de potasiu (975 mg de potasiu), 376 mg citrat de magneziu (60mg de magneziu) și 25 mg de piridoxină per plic. Această combinație este caracterizată de un aport semnificativ de citrați (respectiv de 25 mEq citrat de potasiu și 5 mEq citrat de magneziu per doză) și piridoxină. Frecvența de administrare a compusului a fost de două ori pe zi, la interval de doisprezece ore (interval orar fix).

Ca și criteriile de includere în studiu, după cum au fost menționate și mai sus, pacienții, pe lângă calculii de oxalat și/sau fosfat de calciu, acid uric sau o combinație dintre acestea obiectivați în urma analizei cristalografice, au semnat un consimțământ informat. De asemenea, aceștia nu au avut infecții urinare, patologii endocrinologice, patologii neoplazice ori tratament citostatic în antecedente sau în desfășurare.

Nu au fost incluși în studiu pacienții cu alergii la tratamente anterioare cu citrați, cei cu patologie asociată cu contraindicație consecutivă de administrare de citrați (insuficiență hepatică sau renală severă) și paciente gravide diagnosticate cu litiază pe perioada sarcinii. În cazul unui alt tip de litiază decât cele menționate mai sus, pacienții au fost de asemenea excluși.

Cazurile cu comorbidități majore (precum insuficiența cardiacă sau respiratorie avansată, tulburări de coagulare severe, accidentul vascular cerebral sau infarctul miocardic recent) au constituit un impediment în vederea înrolării în studiu.

Analiza urinei a fost caracterizată în principal prin evaluarea citraturiei și pH-ului urinar, inițial preoperator, apoi la 3, 6, 9 respectiv 12 luni.

Decizia de includere în studiu și continuarea monitorizării ulterioare a fiecărui pacient a fost dată de o dimensiune maximă a fragmentelor restante de 6 mm. Ultrasonografia a fost utilizată ca și modalitate imagistică pentru evaluarea la 3, 6, 9 respectiv 12 luni. În cazurile în care au fost identificați calculi în urma acestei examinări s-a procedat la utilizarea computerului tomograf pentru stabilirea exactă a numărului, localizării și dimensiunii acestora.

Evaluări la interval de 3, 6, 9 și 12 luni au avut ca țintă urmărirea unor parametrii referitor la compoziția urinei, respectiv dimensiunile litiazei renale restante. Direcțiile principale de interes au fost reprezentate de:

1. Dobândirea statusului "stone-free" (absența litiazei renale);

2. Reducerea dimensiunii medii a calculilor reziduali;
3. Capacitatea de expulzie a calculilor în cele 2 loturi;
4. Variația citraturiei și a PH-ului urinar.

4.2. Echipamente și aparatură utilizate

Echipamentul utilizat în vederea efectuării intervențiilor chirurgicale de ureteroscopie flexibilă digitală cu litotriție laser Holmium a fost reprezentat de:

- ureteroscop flexibil 8.4 Fr URF-V3 2001982 (Olympus, Hamburg, Germany);
- sistem video VISERA ELITE II OTV-S200 cu procesor All-in-One 2D și sursă de lumină;
- sistem de înregistrare MediCap USB-300 HD;
- monitor LMD-X310S/LMD-X550S – 31" LCD;
- apă sterilă cu lichid de irigație;
- teacă de acces ureteral de 10/12 Fr.;
- sondă cu coșuleț tip Dormia 2.2 Fr (Coloplast, Humlebaek, Denmark);
- fibră laser Dornier SingleFlex 270 microni;
- laser Holmium Dornier Medilas H Solvo 35;
- ghid din oțel inoxidabil (Teleflex Medical, Kernen, Germany).

4.3. Etapele intervenției

Orice intervenție chirurgicală este precedată de măsuri preliminare precum pregătirea preoperatorie a bolnavilor, a instrumentarului necesar intervenției, anestezia și poziționarea pacienților pe masa de operație. Este important de menționat grija personalului medical pentru a respecta condițiile optime de asepsie.

Din punct de vedere al poziționării pacienților, aceștia sunt necesar a fi situați în poziție de litotomie standard, cu membrul inferior contralateral rinichiului abordat situat puțin descendent comparativ cu acesta și într-o poziție de hiper-abducție [35]. Această poziție permite operatorului o mobilitate crescută în timpul intervenției chirurgicale, membrul inferior contralateral nereprezentând astfel un impediment în privința manevrabilității instrumentelor de lucru.

Toate intervențiile chirurgicale, având în vedere criteriile stricte de includere în studiu au fost realizate sub rahianestezie.

Prima etapă este reprezentată de introducerea uretrocistoscopului la nivelul vezicii urinare. Se inspectează uretra și vezica urinară pentru identificarea unor posibile patologii asociate, apoi se îndreaptă atenția către orificiul ureteral ipsilateral patologiei renale.

Se introduce ghidul de siguranță la nivelul orificiului ureteral care se ascensionează sub control radiologic până la nivelul sistemului pielocaliceal. Calibrul acestuia este redus - se procedează la dilatație ureterală astfel încât să poată fi facilitată inserarea cu ușurință a tecii de acces ureteral. Dilatatorul are ca și compoziție teflon și este învelit de o teacă coaxială. Va fi ascensionat pe ghid până ce capătul său distal va ajunge la nivel bazinetal. Acest lucru poate fi verificat prin introducerea substanței de contrast sub control radiologic. Se extrage acest dilatator în timp teaca sa rămâne pe loc. Simultan cu extragerea acestuia se extrage și ghidul.

Următoarea etapă este reprezentată de introducerea ureteroscopului flexibil digital sub control optic prin teaca de acces ureteral până la nivelul sistemului pielocaliceal unde sunt identificați calculii renali. Se introduce apoi fibra laser Holmium până la cel puțin 2 mm de capătul distal al ureteroscopului, astfel încât să nu aibă loc leziuni la nivelul canalului de lucru sau avarii ale sistemului optic. Fibra este necesar a fi situată în apropierea calculului, eventual având contact la acest nivel, înainte de activare. Se selectează apoi modul dorit de litotriție și se procedează la abordarea litiazei existente.

După litotriție cu ajutorul sondei cu coșuleț Dormia se recuperează fragmente litiazice care vor fi trimise ulterior pentru analiză cristalografică. Se extrag apoi atât ureteroscopul cât și teaca de acces ureteral sub control optic astfel încât se poate realiza inspecția ureterului. Ultimul pas este reprezentat de montarea unei cateter Foley uretrovezical, care se îndepărtează la 12-24 de ore postoperator.

Având în vedere obiectivele studiului, printre acestea evidențiindu-se cu precădere capacitatea de expulzie a calculilor, s-a optat pentru a nu fi montate sonde JJ la finalul intervențiilor.

4.4. Analiza statistică a studiului

Datele obținute au fost codificate și ulterior introduse într-o bază de date în programul SPSS v. 20.0 (SPSS Inc., 2012) cu ajutorul căruia au fost analizate statistic.

La analiza statistică descriptivă, pentru variabilele continue au fost determinate media, deviația standard, mediana, minimul și maximul distribuției în vreme ce pentru variabile categoricale au fost determinate frecvențele absolute și cele relative. Endpointul principal a fost reprezentat de rata “stone-free” la intervale de timp stabilite după tratamentul endourologic. Testul chi-pătrat (χ^2) a fost utilizat pentru a investiga acest endpoint pentru două eșantioane independente.

Endpointul secundar a fost reprezentat de capacitatea de expulzie în ambele grupuri după intervalul stabilit de tratament conservator. Rata de expulzie a fost sinonimă cu faptul că fiecare pacient a recuperat un calcul în urma micțiunii. Este important de menționat faptul că acest lucru nu a însemnat obținerea implicită a statusului “stone-free”, din moment ce au fost pacienți care au avut multipli calculi și au expulzat cu succes unul sau mai mulți, dar nu au reușit să obțină acest status. Testul chi-pătrat (χ^2) a fost de asemenea folosit pentru a investiga acest endpoint, indicele de masă corporală, localizarea litiazei renale reziduale și compoziția calculilor în fiecare grup. Un alt endpoint studiat a fost reprezentat de dimensiunea calculilor reziduali la intervale de timp stabilite de la începerea tratamentului endourologic. Pentru acest obiectiv a fost folosit testul Wilcoxon Rank Sum pentru fiecare grup în parte, precum și testul ANOVA (analysis of variance) bifactorial, pentru a evalua diferențele dintre grupuri la momentul de start, respectiv imediat postoperator și efectele după tratament, respectiv la intervalul de timp stabilit (3,6,9 și 12 luni de zile) de la începerea acestuia. Dacă distribuția variabilelor din outcome a fost prea deviată spre dreapta, variabile au fost transformate logaritmice pe baza logaritmului natural. Nivelul de semnificație a fost de 0.05, astfel că au fost considerate semnificativ statistic valorile p sub 0.05 obținute la testele inferențiale. Testul ANOVA bifactorial a fost folosit de asemenea pentru a evalua variația PH-ului urinar.

În ce privește ultimul domeniu de interes studiat, respectiv variația citraturiei, pentru analiza inferențială metodologia a fost următoarea: variabilele de interes au fost valorile

citraturiei/24h la momentul admiterii în spital înainte de începerea tratamentului și având în vedere că aceste variabile reprezintă concentrații (titruri), tendința lor centrală a fost evaluată cu ajutorul mediei geometrice și nu al celei aritmetice; astfel, testele inferențiale de tip Paired t bidirecționale (care au comparat valorile citraturiei/24h inițială și la 3,6,9 și 12 luni) și testele de tip Welch t bidirecționale (care au comparat valorile citraturiei la pacienții cu endpoint favorabil cu valoarea citraturiei la pacienții cu endpoint nefavorabil) au fost făcute pe valorile logaritmice naturale (în baza e) ale citraturilor la 24h, testarea diferențelor semnificative statistice între mediile geometrice fiind echivalentă cu testarea semnificațiilor statistice între logaritmi naturali ai mediilor aritmetice. Toate testele au avut un nivel de semnificație $\alpha = 0.05$, fiind considerate cu semnificație statistică pentru o valoare $p < 0.05$.

5. Rezultate

5.1. Rezultate obținute imediat postoperator – parametrii lotului

Cei 198 pacienți au fost repartizați pe 2 brațe. Primul braț a avut un număr de 101 pacienți și a urmat un regim igieno-dietetic stabilit în urma analizei cristalografice însoțit de o combinație de citrați și piridoxină, în timp ce al 2-lea braț a avut un număr de 97 de pacienți, urmând doar regim igieno-dietetic.

O analiză statistică descriptivă a variabilelor utilizate în studiu a fost efectuată.

Tabel V.1. Date demografice

	Grup A (N = 101)	Grup B (N = 97)	P (valoare)
Vârstă			0.539
Medie (SD)	49.44 (14.7)	48.13 (14.9)	
Mediană [Min, Max]	48.0 [21.0, 84.0]	47.0 [20.0, 83.0]	
Sex			0.481
F	47 (46.53%)	50 (51.55%)	
M	54 (53.47%)	47 (48.45%)	
IMC			0.768
<18.5	25 (24.75%)	30 (30.93%)	
18.5 to <25	51 (50.5%)	47 (48.45%)	
25 to <30	17 (16.83%)	13 (13.4%)	
30 to <35	8 (7.92%)	7 (7.22%)	
(Class 1)			
Poziția calculilor			

	Grup A (N = 101)	Grup B (N = 97)	P (valoare)
reziduali			0.619
Calice superior și mijlociu	72 (71.29%)	66 (68.04%)	
Calice inferior	29 (28.71%)	31 (31.96%)	
Compoziția calculilor			0.237
Acid uric	15 (14.85%)	12 (12.37%)	
Oxalat/Fosfat de calciu	68 (67.33%)	75 (77.32%)	
<i>*Oxalat de calciu</i>	39 (38.61%)	44 (45.36%)	0.932
<i>*Fosfat de calciu</i>	10 (9.9%)	12 (12.37%)	
<i>*Oxalat și fosfat de calciu</i>	19 (18.81%)	19 (19.59%)	
Mixt	18 (17.82%)	10 (10.31%)	

Referitor la distribuția pe sexe, în Grupul A a fost întâlnit un procent de 53.47 % de pacienți de sex masculin, comparativ cu un procent de 46.53 % în ceea ce privește pacienții de sex feminin. Pentru Grupul B a fost identificat un procent de 51.55 % pacienți de sex feminin, comparativ cu 48.45 % pacienți de sex masculin. Astfel nu au fost diferențe cu semnificație statistică între cele două grupuri, valoarea $p = 0.481$. Similaritățile între cele două grupuri au putut fi evidențiate și referitor la grupele de vârstă. Media pentru grupul A a fost de 49.44, în timp ce pentru grupul B a fost de 48.13. Nu au fost identificate diferențe statistice între cele două grupuri, $p = 0.539$.

Din punct de vedere al indexului de masă corporală (IMC) nu au fost pacienți care să poată fi clasificați în Clasa 2 sau Clasa 3 de obezitate. Pentru $IMC < 18.5$ au fost 24.75 % dintre pacienți pentru Grupul A și 30.93 % dintre pacienți pentru Grupul B. Pentru IMC cuprins între 18.5 și 25, au fost 50.5 % pacienți pentru Grupul A și 48.45 % pentru Grupul B. 16.83% pacienți pentru Grupul A și 13.4 % pacienți pentru Grupul B au fost identificați

pentru IMC de la 25 până la <30. În ultima categorie, cu IMC de la 30 la <35, au fost întâlniți pacienți pentru Grupul A 7.92% și 7.22% pentru Grupul B. La testul χ^2 , $p = 0.768$. Astfel a fost demonstrat faptul că nu au existat diferențe statistice între cele două grupuri din punct de vedere al acestui parametru studiat.

Ca și localizare a calculilor reziduali, aceștia au fost împărțiți în două categorii astfel: prima categorie a fost reprezentată de calicele superior și calicele mijlociu, iar cea de-a doua de calicele inferior. 71.29 % dintre pacienții din Grupul A s-au încadrat în prima categorie și 28.71 % în cea de a doua. Pentru Grupul B, a fost identificată o prevalență de 68.04% pacienți pentru prima categorie menționată și de 31.96% pentru cea de-a doua. Nu au fost diferențe cu semnificație statistică între cele două grupuri, la testul χ^2 , $p = 0.619$.

În urma analizei cristalografice postoperatorii, litiaza de oxalat/fosfat de calciu a fost cea mai întâlnită la nivelul ambelor grupuri (67.33% pentru Grupul A și 77.32% pentru Grupul B). Pentru calculii de acid uric a fost raportat un procent de 14.85% pentru Grupul A și 12.37% pentru Grupul B. În 10.31% din cazuri a fost întâlnită o compoziție mixtă pentru Grupul B, comparativ cu Grupul A, unde procentul a fost mult mai mare, respectiv 17.82%. La testul χ^2 , $p = 0.237$, astfel nu au existat diferențe cu semnificație statistică între cele două grupuri.

Testul χ^2 a fost folosit și pentru analiza calculilor de oxalat și/sau fosfat de calciu. Pentru Grupul A un procent de 38.61% a fost identificat pentru litiaza de oxalat de calciu, 9.9% pentru litiaza de fosfat de calciu și 18.81% pentru litiaza de oxalat și fosfat de calciu. Pentru grupul B, aceste procente au fost de 45.36% pentru litiaza de oxalat de calciu, 12.37% pentru litiaza de fosfat de calciu și 19.59% pentru litiaza de oxalat și fosfat de calciu. Nu au fost identificate diferențe cu semnificație statistică între grupuri, valoarea $p = 0.932$.

5.2. Rezultate obținute la 3 luni de tratament

După 3 luni de tratament o rată totală stone-free de 76.26% a fost identificată la nivelul lotului de pacienți. În Grupul A rata stone-free a fost de 83.17 %, iar în Grupul B aceasta a fost de 69.07 %. La testul χ^2 , $p = 0.02$, echivalent cu faptul că rezultatele obținute sunt semnificative din punct de vedere statistic.

Evaluând următorul endpoint al studiului, capacitatea de expulzie a calculilor la 3 luni pentru Grupul A a fost de 35.64 %, iar pentru Grupul B de 22.68 %. La testul χ^2 , $p = 0.045$, ceea ce înseamnă că rezultatele au fost semnificative din punct de vedere statistic și au evidențiat faptul că pacienții tratați cu combinație de citrați au avut o rată de expulzie a calculilor mai bună.

Pentru a evalua ultimul endpoint al studiului a fost folosită o analiză statistică a variabilelor, media inițială după ureterosopia flexibilă digitală cu litotritie laser Holmium și media după 3 luni de tratament. Acestea au fost luate în considerare doar pentru pacienții care după 3 luni de tratament au prezentat calcululi reziduali. În Grupul A a fost identificată o reducere în diametrul mediu al calculilor reziduali la 3 luni de 2.35 mm. La testul Wilcoxon Rank Sum, $p = 0.000$, astfel concluzionându-se faptul că rezultatele obținute au fost semnificative din punct de vedere statistic. În Grupul B a fost identificată de asemenea o reducere în diametrul mediu al calculilor reziduali la 3 luni de 1.7mm. Și aceste rezultate au fost semnificative din punct de vedere statistic la testul Wilcoxon Rank Sum, $p = 0.000$. Analizând cele 2 grupuri cu ajutorul testului ANOVA (analysis of variance) bifactorial, valoarea $p = 0.035$, relevând astfel rezultate semnificative din punct de vedere statistic.

Variația PH-ului în grupul care a beneficiat de tratament cu combinația de citrați a pornit de la o valoare medie inițială de 5,325, în timp ce pentru grupul care a primit doar regim igienico-dietetic, valoarea medie inițială a fost de 5,316. La 3 luni de la începerea tratamentului, pentru grupul A a fost determinată o valoare medie a PH-ului de 5,756, în timp ce pentru grupul B aceasta a fost de 5,416. Testul ANOVA (analysis of variance) bifactorial a fost folosit și pentru evaluarea variației PH-ului în cadrul celor două eșantioane, valoarea $p < 0.01$ demonstrând rezultate semnificative din punct de vedere statistic.

Pentru rezultatele obținute în ultimul domeniu de interes al studiului, respectiv variația citraturiei – analiza statistică a fost studiată între pacienții la care s-a obținut statusul “stone-free” (151 pacienți) și cei la care nu s-a reușit atingerea acestui obiectiv (47 pacienți).

Din punct de vedere al valorilor citraturiei, media geometrică pentru pacienții la care a fost obținut statusul “stone-free” a fost 308.55 mg/dl la începutul tratamentului, respectiv 644.11 mg/dl la 3 luni.

Pentru pacienții din Grupul B, media geometrică a fost 269.4 mg/dl la începutul tratamentului și 388.53 mg/dl după 3 luni.

Cum aceste variabile reprezintă concentrații (titruri), tendința lor centrală fiind evaluată cu ajutorul mediei geometrice, pentru analiza statistica au fost utilizate testele inferențiale de tip Paired t bidirecționale efectuate pe valorile logaritmice naturale. Astfel, pentru pacienții unde a fost obținut statusul “stone-free” s-a evidențiat valoarea $p < 0.01$, iar pentru pacienții la care nu a fost obținut acest status valoarea $p = 0.001$. Au fost folosite teste de tip Welch t bidirecționale pe valorile logaritmice naturale, valoarea $p = 0.001$. Având în vedere faptul că toate testele au avut un nivel de semnificație $\alpha = 0.05$, fiind considerate cu semnificație statistică pentru o valoare $p < 0.05$, rezultatele obținute au fost semnificative din punct de vedere statistic.

5.3. Rezultate obținute la 6 luni de tratament

O rată totală stone-free de 79.8% a fost identificată la nivelul lotului de pacienți după 6 luni de tratament. Rata stone-free a fost de 86.14 % pentru Grupul A, în timp ce pentru Grupul B aceasta a fost de 73.2 %. Rezultatele obținute sunt semnificative din punct de vedere statistic, la testul χ^2 , $p = 0.023$.

Capacitatea de expulzie a calculilor la 6 luni pentru Grupul A a fost de 38.61 %, iar pentru Grupul B de 24.74 %. La testul χ^2 , $p = 0.036$, ceea ce înseamnă că rezultatele au fost semnificative din punct de vedere statistic.

În Grupul A a fost identificată o reducere în diametrul mediu al calculilor reziduali la 6 luni de la începerea tratamentului de 2.23 mm, iar în Grupul B de 1.61mm. La testul Wilcoxon Rank Sum, $p = 0.001$ pentru Grupul A și $p = 0.000$ pentru Grupul B, ceea ce a însemnat că rezultatele obținute au fost semnificative din punct de vedere statistic. Analizând cele 2 grupuri cu ajutorul testului ANOVA (analysis of variance) bifactorial, valoarea p a fost de 0.018, așadar rezultatele au fost semnificative din punct de vedere statistic.

La 6 luni de la începerea tratamentului, valoare medie a PH-ului pentru grupul A a fost de 6,696, iar pentru grupul B de 5,611. Folosind testul ANOVA (analysis of variance) bifactorial pentru evaluarea variației PH-ului în cadrul celor două eșantioane, a fost obținută o valoare $p < 0.01$, demonstrând astfel rezultate semnificative din punct de vedere statistic.

Variația citraturiei între pacienții la care s-a obținut statusul “stone-free” (158 pacienți) la 6 luni și cei la care nu s-a reușit atingerea acestui obiectiv (40 pacienți) este prezentată în paragrafele următoare.

Din punct de vedere al valorilor citraturiei, media geometrică pentru pacienții din Grupul A a fost 301.15 mg/dl la începutul tratamentului, respectiv 733.65 mg/dl la 6 luni.

În Grupul B media geometrică a fost 289.56 mg/dl la începutul tratamentului și 469.73 mg/dl după 6 luni.

La testele inferențiale de tip Paired t bidirecționale efectuate pe valorile logaritmice naturale, pentru pacienții unde a fost obținut statusul “stone-free” s-a găsit o valoare $p < 0.01$, iar pentru pacienții la care nu a fost obținut acest status, valoarea $p < 0.01$. La testele de tip Welch t bidirecționale pe valorile logaritmice naturale, valoarea $p = 0.000$. Toate rezultatele obținute au fost semnificative din punct de vedere statistic.

5.4. Rezultate obținute la 9 luni de tratament

După 9 luni de tratament s-a identificat o rată totală stone-free de 82.32%. În Grupul A 89.11 % a fost valoarea pentru rata stone-free, iar în Grupul B 75.26 %. La testul χ^2 , $p = 0.011$, ceea ce a însemnat că rezultatele obținute sunt semnificative din punct de vedere statistic.

La 9 luni, capacitatea de expulzie a calculilor pentru Grupul A a fost de 40.59 %, iar pentru Grupul B de 25.77 %. Rezultatele obținute au fost semnificative din punct de vedere statistic, la testul χ^2 , $p = 0.027$.

În Grupul A a fost identificată o reducere în diametrul mediu al calculilor reziduali de 2.27 mm ($p = 0.002$ la testul Wilcoxon Rank Sum) și 1.54 mm în Grupul B ($p = 0.000$ la testul Wilcoxon Rank Sum) la 9 luni de tratament. La testul ANOVA bifactorial, valoarea $p = 0.014$, evidențiind astfel faptul că rezultatele obținute au fost semnificative din punct de vedere statistic.

Pentru grupul A a fost determinată la 9 luni de la începerea tratamentului o valoare medie a PH-ului de 6,759 și pentru grupul B de 5,636. Pentru evaluarea variației PH-ului în cadrul celor două grupuri a fost utilizat testul ANOVA bifactorial, valoarea $p < 0.01$ fiind similară cu rezultate semnificative din punct de vedere statistic.

Analiza statistică pentru variația citraturiei la 9 luni a fost studiată între pacienții la care s-a obținut statusul “stone-free” (163 pacienți), și cei care nu au dobândit acest status (35 pacienți).

Din punct de vedere al valorilor citraturiei, media geometrică pentru pacienții la care a fost obținut statusul “stone-free” a fost 298.86 mg/dl la începutul tratamentului, respectiv 874.25 mg/dl la 9 luni.

Pentru pacienții din celălalt grup media geometrică a fost 298.38 mg/dl la începutul tratamentului și 550.43 mg/dl după 9 luni.

Valoarea $p < 0.01$ a fost obținută la testele inferențiale de tip Paired t bidirecționale efectuate pe valorile logaritmăte natural pentru ambele grupuri. Valoarea $p < 0.01$ a fost evidențiată la testul de tip Welch t bidirecțional pe valorile logaritmăte natural. Se remarcă astfel faptul că rezultatele au fost semnificative din punct de vedere statistic.

5.5. Rezultate obținute la 12 luni de tratament

După 12 luni de tratament rata totală stone-free a fost de 83.83%. Rata stone-free în Grupul A a fost de 90.1 % și de 77.32 % în Grupul B (Figura 5.1.). La testul χ^2 , $p = 0.015$, concordant cu faptul că rezultatele obținute sunt semnificative din punct de vedere statistic.

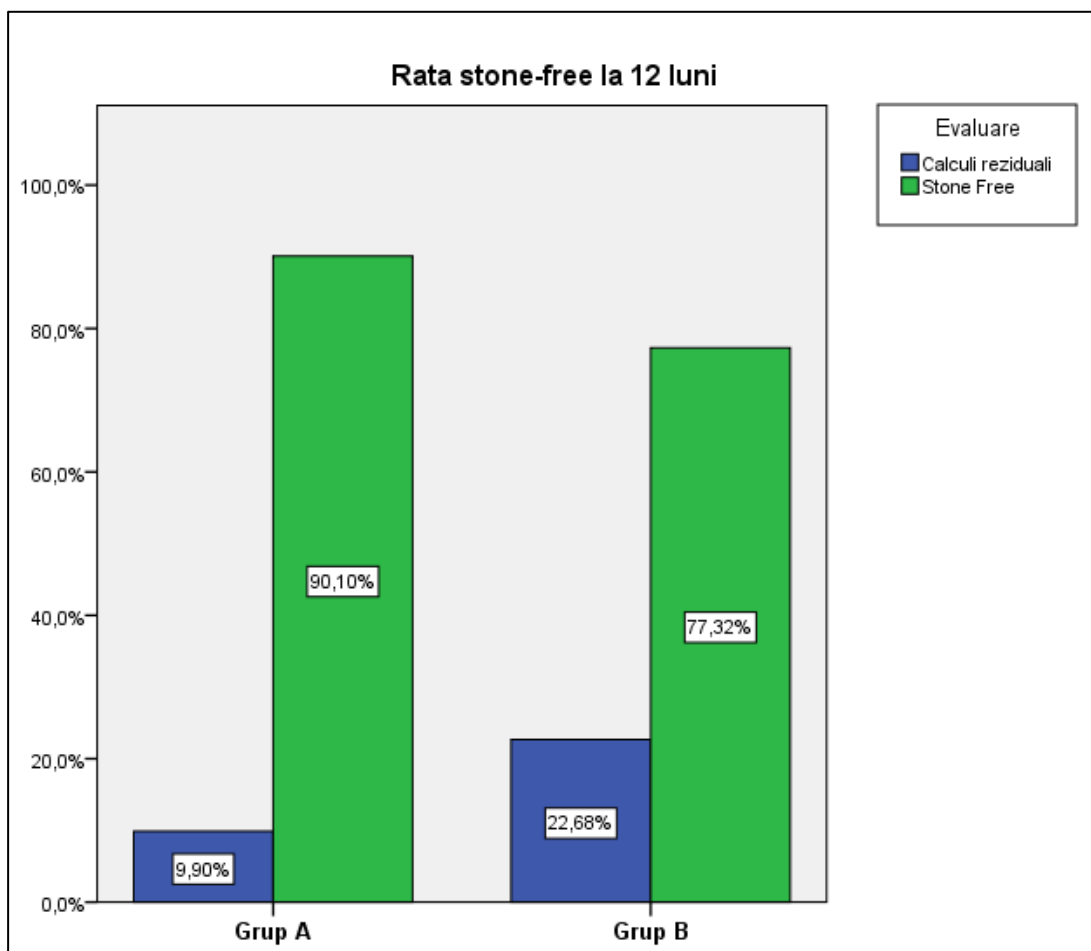


Figura 5.1. Rata stone-free la 12 luni

În ceea ce privește capacitatea de expulzie a calculilor la 12 luni, s-a evidențiat un procent de 41.58 % pentru Grupul A și 25.77 % pentru Grupul B (Figura 5.2.). Rezultatele fiind semnificative din punct de vedere statistic (la testul χ^2 , $p = 0.019$), putem afirma faptul că pacienții tratați cu combinație de citrați și piridoxină au avut o rată mai bună de expulzie a calculilor.

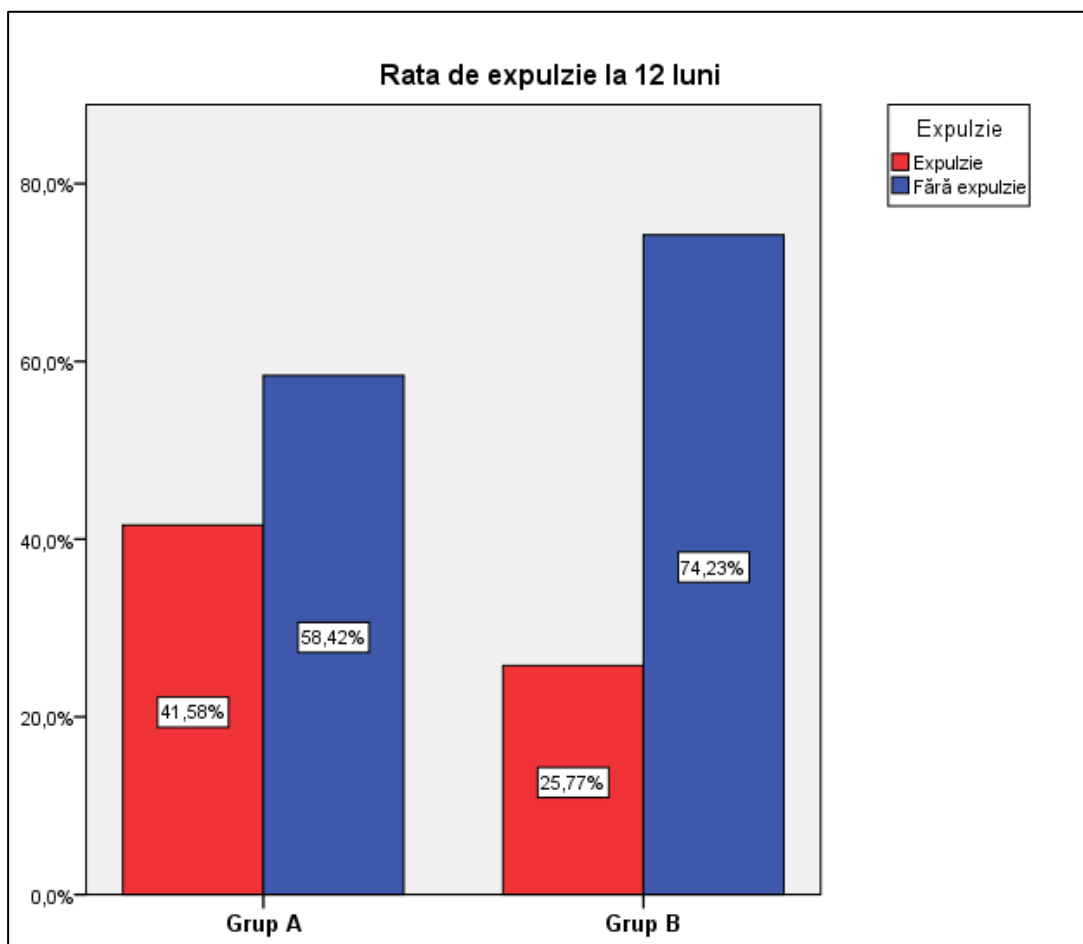


Figura 5.2. Rata de expulzie la 12 luni

În Grupul A a fost găsită o reducere în diametrul mediu al calculilor reziduali la 12 luni de 2.3 mm ($p = 0.001$ la testul Wilcoxon Rank Sum). În Grupul B această valoare a fost de 1.5mm ($p = 0.000$ la testul Wilcoxon Rank Sum). Analizând cele 2 grupuri cu ajutorul testului ANOVA bifactorial, $p = 0.012$, ceea ce a însemnat că rezultatele au fost semnificative din punct de vedere statistic (Figura 5.3.). Testul Levene a indicat o valoare de 0.219 (mai mare decât 0.05), astfel se poate afirma că au existat varianțe omogene între cele 2 grupuri. În urma rezultatelor obținute se identifică rolul esențial al tratamentului cu citrați pentru reducerea diametrului calculilor reziduali ($F_{A,B} = 6.673, p < 0.05$).

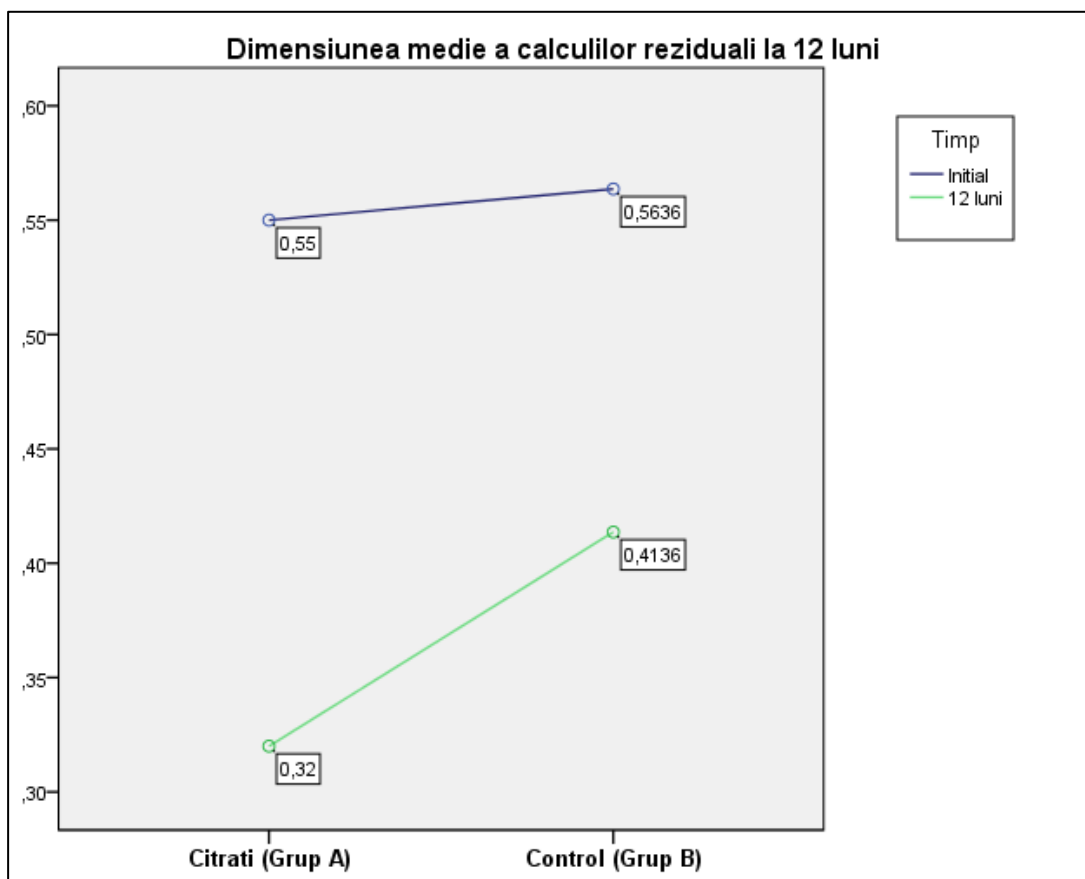


Figura 5.3. Dimensiunea medie a calculilor reziduali la 12 luni

Ultima variație a PH-ului a fost determinată la 12 luni de la începerea tratamentului. Astfel, pentru grupul A s-a obținut o valoare medie a PH-ului de 6,845, în timp ce pentru grupul B aceasta a fost de 5,688. Folosind testul ANOVA bifactorial, valoarea $p < 0.01$ a concluzionat rezultate semnificative din punct de vedere statistic (Figura 5.4.). Au existat variante omogene între cele 2 grupuri, testul Levene indicând o valoare de 0.113 (> 0.05). Astfel, în urma rezultatelor obținute se poate afirma că tratamentul cu combinație de citrați și piridoxină are un efect benefic în vederea creșterii PH-ului urinar ($F_{A,B} = 242.640$, $p < 0.05$).

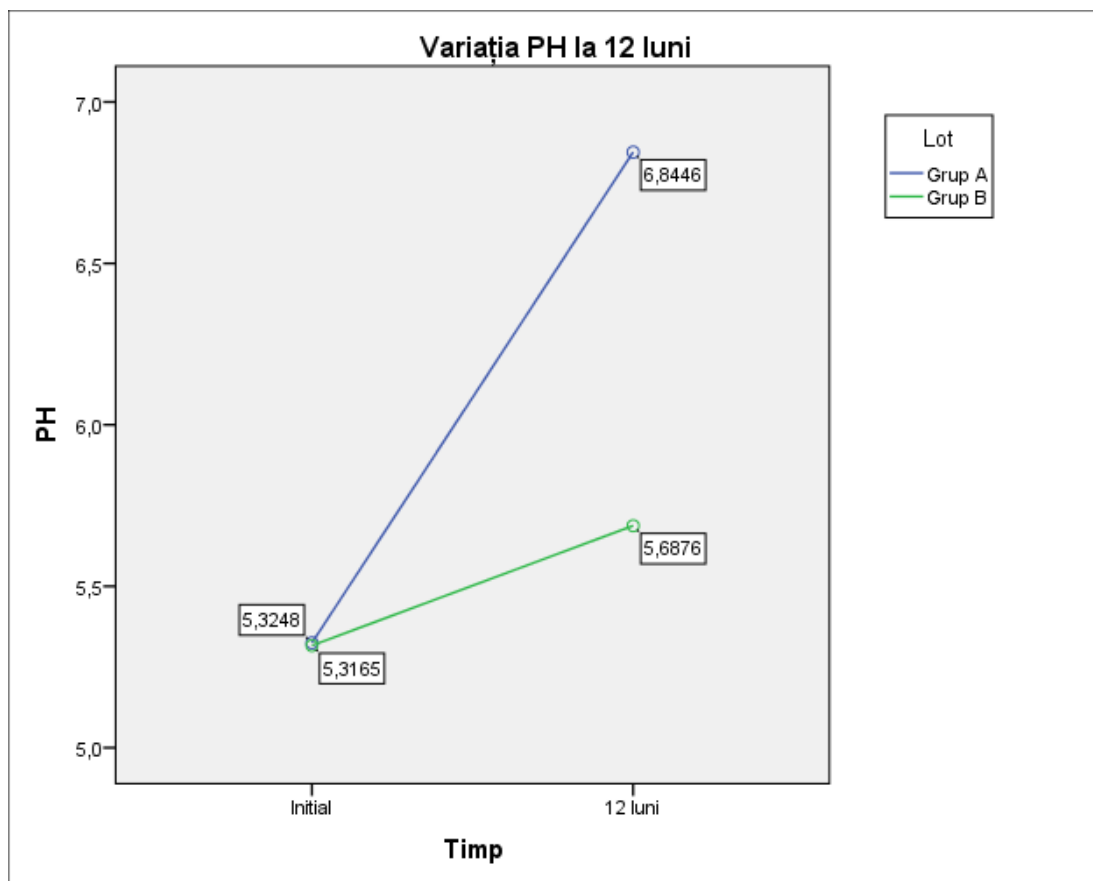


Figura 5.4. Variația PH-ului urinar la 12 luni

Variația citraturiei la 12 luni a fost studiată între pacienții la care s-a obținut statusul “stone-free” (166 pacienți) și cei cu litiază reziduală (32 pacienți).

Media geometrică a valorilor citraturiei pentru pacienții la care a fost obținut statusul “stone-free” a fost 301.21 mg/dl la începutul tratamentului, respectiv 978.42 mg/dl la 12 luni.

Pentru pacienții din grupul cu litiază reziduală media geometrică a fost 286.4 mg/dl la începutul tratamentului și 621.1 mg/dl la 12 luni.

Cum aceste variabile reprezintă concentrații (titruri), tendința lor centrală fiind evaluată cu ajutorul mediei geometrice, pentru analiza statistica au fost utilizate testele inferențiale de tip Paired t bidirecționale efectuate pe valorile logaritmuate natural, care au evidențiat valori < 0.01 atât pentru pacienții unde a fost obținut statusul “stone-free”, cât și pentru cei cu litiază reziduală. Au fost folosit teste de tip Welch t bidirecționale (care au comparat valorile citraturiei la pacienții unde a fost obținut statusul “stone-free” cu valoarea citraturiei la pacienții cu litiază reziduală) pe valorile logaritmuate natural, fiind

obținută valoarea $p < 0.01$ (Figura 5.5.). Putem astfel afirma faptul că toate rezultatele obținute în cadrul acestei direcții de cercetare au fost semnificative din punct de vedere statistic. În urma acestor date se observă efectul benefic al combinației de citrat de potasiu, citrat de magneziu și piridoxină pentru creșterea nivelului citraturiei.

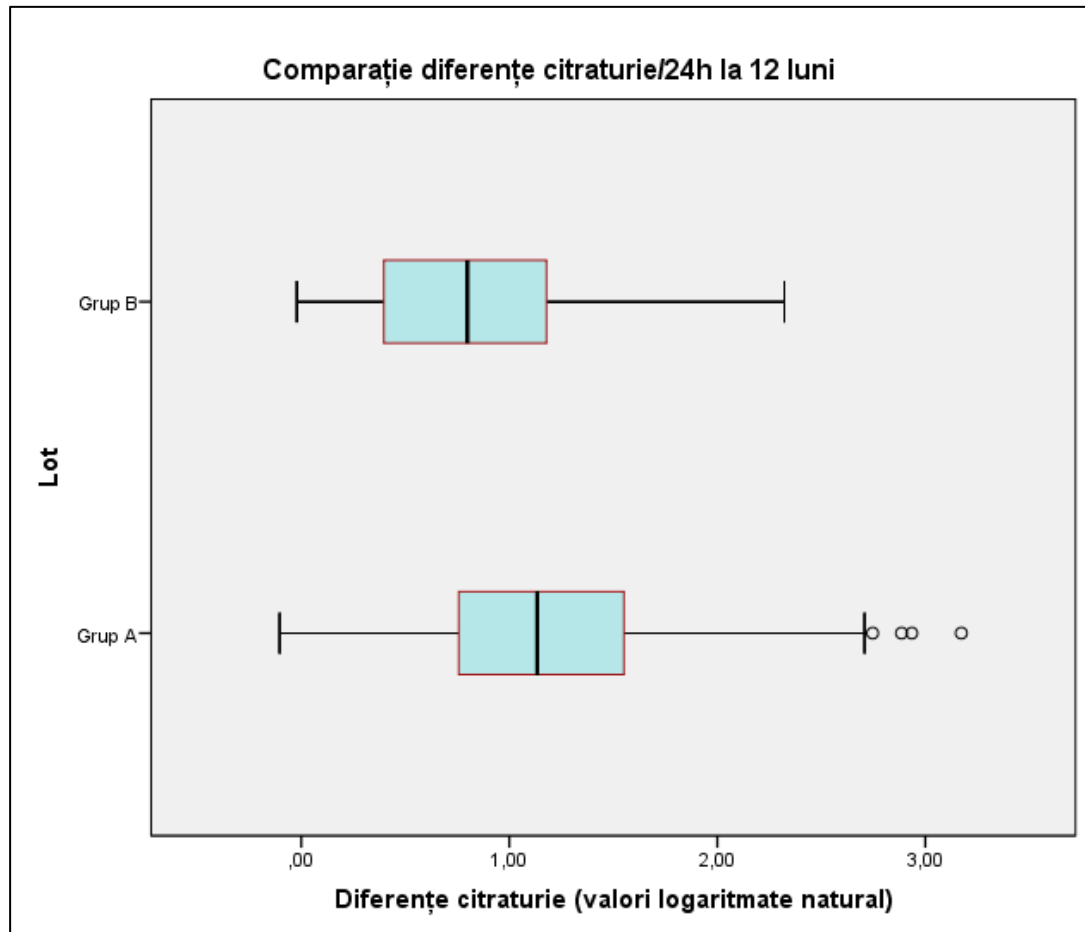


Figura 5.5. Comparație diferențe citraturie între grupuri la 12 luni de tratament

6. Discuții

Ferraro et al. a realizat recent un review de literatură care a constatat într-o căutare pentru o serie de baze de date folosind cuvinte cheie precum “litiază renală”, “calculi renali”, “nefrolitiază”. Factorul de risc cu cel mai mare impact a fost deficitul de lichide ingerate, o cantitate de 200 ml de lichide consumată zilnic scăzând cu 13% riscul de apariție a calculilor renali. Citrații reprezintă un important factor de protecție, prezența lor crescută în urină fiind asociată cu o scădere a cristalizării oxalo-calcice și prin creșterea PH-ului urinar. De asemenea, citratul de potasiu (găsit în sucurile de citrice) are rol important în prevenția formării litiazei renale, aceasta premiză constituind baza administrării citratului de potasiu la pacienții din studiul nostru. Astfel, dacă ne raportăm la evidențele găsite de acest review, observăm că și în studiul de față nivelul de citrat urinar este un factor extrem de important de protecție pentru apariția litiazei renale [36].

O metaanaliză efectuată în 2015 pe un lot de 477 de cazuri, pacienți adulți cu litiază urinară compusă din oxalat de calciu predominant, a evaluat impactul sărurilor de citrat de potasiu, sărurilor combinate de citrat de sodiu și potasiu, precum și sărurilor combinate de citrat de potasiu și magneziu în prevenția și tratamentul acestei patologii. În urma rezultatelor obținute, a fost demonstrată o rată importantă de micșorare a dimensiunilor calculilor la pacienții care au primit săruri de citrați și o incidență redusă a recidivei litiazei renale [17].

Una dintre cele mai frecvente cauze tratabile ale calculilor renali este reprezentată de hipocitraturie. Pentru prima dată în literatură acest lucru a fost raportat de Boothby și Adams în 1934 [37], confirmat ulterior de Kissin și Locks în 1941 [38]. Vescini et al. este un studiu care a constatat o prevalență foarte mare a hipocitraturiei la pacienții cu litiază renală, care este estimată a fi între 8% și 68,30% [27].

Cu ajutorul microscopiei electronice, difracției de raze X, spectroscopiei în infraroșu cu transformată Fourier și analizatorului de nanoparticule a fost evidențiat faptul că în litiaza formată din oxalat de calciu coexistă particule de fosfat de calciu, acid uric și fosfat amoniaco-magnezian. Ca și conformație, aproape toate acestea au prezentat colțuri ascuțite cu dimensiuni variabile de la câțiva nanometri până la un anumit număr de microni. Tendința la agregare a fost identificată, astfel realizându-se premisele potențialului de litogeneză [39].

Pornind de la aceste noțiuni, Chao-Yang Duan și colab. a condus un studiu cu un lot de 13 pacienți cu litiază de oxalat de calciu cărui i s-au administrat citrați de potasiu, analizând potențialul acestora de a modifica configurația spațială a cristalitelor. Rezultatele au demonstrat scăderea dimensiunilor cristalitelor (de la $524\pm 320\text{nm}$ la $354\pm 173\text{nm}$), precum și o elevare a pH-ului urinar. Astfel a fost demonstrat efectul benefic al utilizării citraților în litiaza oxalică [40].

Rezultatele obținute menționate susțin faptul că utilizarea combinației de citrați și piridoxină este benefică în tratamentul litiazei renale cu hipocitraturie, îmbunătățind semnificativ acest parametru, fapt evidențiat și de Prezioso et al. unde una dintre concluzii este că în ciuda costurilor și efectelor secundare gastrointestinale mai puțin favorabile, administrarea sărurilor alcaline de citrați este recomandată în tratamentul medical al litiazei renale cu hipocitraturie [41].

Terapia medicamentoasă folosită în cadrul studiului nostru a crescut considerabil valorile citraturiei, rezultate similare fiind obținute într-un studiu efectuat de Koenig et al., pe 14 voluntari sănătoși, unde au fost comparate variațiile citraturiei în administrarea propriu-zisă de citrat de potasiu, respectiv citrat de magneziu cu administrarea combinată a acestora [42].

Studiul realizat de Rodgers et al. este un studiu făcut pe 4 grupe de pacienți, de la care a fost colectată urina înainte și după administrarea de citrat, fiind examinată apoi cu ajutorul unui program specializat (JESS) în vederea determinării formei în care se află diferite elemente (Ca, Mg, etc) din componența sa. Autorii leagă eficacitatea tratamentului cu citrați de PH-ul urinar, argumentând faptul că răspunsul favorabil la terapia cu citrați nu este dependent numai de prezența unei cantități mari de citrat din urină, ci și de PH-ul urinar. Acest lucru poate explica răspunsul diferit al pacienților la terapia cu citrați, lucru care a fost observat și în studiul nostru [43].

Un alt studiu cu rezultate asemănătoare cu cele obținute de Rodgers et al. este cel efectuat de Conte et al. în care un lot de 119 pacienți care au beneficiat de tratament cu citrați de potasiu timp de 6 luni a fost comparat cu un lot de 16 pacienți care nu a beneficiat de tratament. Pacienții cărora le-a fost administrat tratament au fost împărțiți anterior în 2 grupuri, primul cu 61 de pacienți cu hipocitraturie, iar cel de-al doilea cu 58 de pacienți cu alte patologii urinare cu hipocitraturie sau normocitraturie. Ca rezultate, pentru ambele

grupuri care au beneficiat de tratament au fost identificate creșteri ale valorilor citraturiei, mai ales pentru pacienții cu hipocitraturie (de la 198 +/- 13 la 476 +/- 35 mg/24 h) [44].

Cu ajutorul tomografiei computerizate, Coll și colab. a realizat un studiu în urma căruia a evidențiat faptul că șansele de eliminare pentru un calcul cu dimensiunea sub 5mm sunt de 75% indiferent de localizarea acestuia. Segura și colab. au remarcat că șansele de eliminare ale unui calcul situat la nivelul ureterului distal mai mic de 5 mm sunt cuprinse între 71 și 98%, iar pentru cei de 5-10 mm cu aceeași localizare sunt de aproximativ 25-53% [45, 46]. Aceste rezultate au constituit un punct de plecare pe care ne-am bazat atunci când am compus designul studiului.

Pak et al. a evidențiat faptul că un nivel scăzut al citratului urinar, care în unele cazuri a fost asociat cu alte tulburări metabolice precum hipercalciuria și hiperuricozuria, este asociat cu litiaza urinară; de asemenea un regim terapeutic cu citrat 20mEq de 3 ori pe zi, pe o perioadă care a fost cuprinsă între 1 și 4.33 ani, a determinat o scădere de 97.80% a posibilității formării de noi calculi și de asemenea a fost obținută remisia în 79.8% cazuri [47]. Deși în studiul nostru au fost folosite alte scheme terapeutice, precum și o perioadă mai mică de urmărire, rezultatele obținute vin să le susțină pe cele ale studiului menționat.

Spivacow et al. a urmărit rata de remisie a litiazei renale la un grup de 35 de pacienți tratați cu o doză medie de 45.40 ± 15.20 mEq / zi citrat de potasiu, iar rezultatul obținut a fost o rată de remisie de 91%, similară cu cea a studiului nostru (90,1% la 12 luni de tratament) [48].

Un studiul clinic controlat realizat de Elbaset et al. pe un eșantion de 150 de pacienți randomizați în 3 grupuri: primul grup a beneficiat de tratamentul oral cu citrați, cel de al 2-lea de ESWL și ultimul de terapie combinată, respectiv ESWL și citrați, a avut ca scop determinarea ratei stone-free la 3 luni de la inițierea terapiei. Cele mai bune rezultate au fost obținute de pacienții din cea de a 3-a categorie [49]. Acest aspect este similar cu rezultatele studiului nostru.

Conform lui Rosa et al. utilizarea variatelor combinații de citrați este cunoscută a reduce riscul de formare a litiazei renale. Astfel, suplimentele cu citrați pot avea un rol important în terapia de expulzie după SWL [50]. Rezultatele acestea sunt similare cu cele obținute în lucrarea de față, combinația de citrați folosită îmbunătățind capacitatea de expulzie la 12 luni de tratament, respectiv 41.58%.

7. Concluzii și contribuții personale

7.1. Concluzii

Managementul terapeutic al recurențelor litiazice necesită atât schimbări ale stilului de viață, regimului alimentar precum și intervenții farmacologice. Deciziile în urma cărora se poate institui tratamentul trebuie să aibă la bază evaluarea metabolică și a fiecărui tip de calcul, precum și comorbiditățile asociate. Considerând faptul că toți calculii au ca și cauză suprasaturarea urinară cu materialul din care sunt constituiți, scopul este de a reduce sau elimina aceasta condiție.

Având în vedere creșterea prevalenței litiazei renale din ultimii ani, este necesar de a progresa în înțelegerea patogenezei acesteia și de a extinde armamentariumul terapeutic.

Studiul de față își propune evaluarea rolului combinației de citrat de potasiu, citrat de magneziu și piridoxină de a contribui în tratamentul microlitiazei restante post ureteroscopie flexibilă digitală cu litotriție laser Holmium. Reducerea dimensiunii medii a calculilor reziduali și eliminarea spontană a acestora pe cale naturală reprezintă principalele direcții de interes, dar și ceilalți parametri studiați sunt susceptibili unei atenții sporite.

Implementarea unor astfel de măsuri de profilaxie este esențială pentru prevenția unor potențiale recurențe litiazice, reducerea costului și minimalizarea riscurilor.

Datele prezentate pot indica o direcție favorabilă către un tratament de succes care poate fi folosit ulterior pe termen lung în combaterea acestei dificile patologii. Este demn de luat în considerare faptul că lucrarea actuală și-a atins obiectivele menționate. Prin publicarea în reviste prestigioase a rezultatelor din direcțiile de interes urmărite obținute pe parcursul colectării datelor, această teză de doctorat și-a propus a-și aduce contribuția în literatura de specialitate.

7.2. Contribuții personale

Analiza descriptivă a variabilelor existente în studiu a relevat faptul că nu au fost diferențe din punct de vedere statistic între cele 2 loturi alese din punct de vedere al sexului, vârstei, indicelui de masă corporală, localizare a calculilor reziduali postoperator sau compoziției calculilor evidențiată în urma analizei cristalografice.

O primă concluzie a fost reprezentată de faptul că deja după 3 luni de utilizare a combinației de citrați a fost observată o îmbunătățire a ratei stone-free și a ratei de expulzie comparativ cu grupul care a beneficiat doar de tratament igieno-dietetic. De asemenea, din punct de vedere al reducerii dimensiunilor calculilor reziduali și creșterii PH-ului urinar, au fost obținute rezultate semnificativ statistic favorabile primului grup.

S-a observat o creștere a citraturiei la pacienții care au reușit să obțină statusul stone-free după 3 luni mai importantă decât în grupul unde nu s-a obținut acest lucru. Aceste rezultate au fost semnificative din punct de vedere statistic.

Mergând pe aceeași linie, la 6 luni de tratament au fost observate rezultate favorabile grupului care a primit combinație de citrați din punct de vedere al ratei stone-free, capacității de expulzie, reducerii dimensiunii medii a calculilor reziduali și elevării PH-ului urinar.

Și citraturia a beneficiat de rezultate favorabile, semnificative statistic, având valori mai mari comparativ cu cele obținute anterior (la 3 luni) în grupul unde a fost obținut statusul ”stone-free”.

La 9 luni de tratament, pentru pacienții care au beneficiat de combinație de citrați s-a constatat o rată stone-free considerabil mai mare raportat la rezultatele anterioare, precum și o rată de expulzie și o reducere a dimensiunii medii a calculilor reziduali cu impact considerabil față de datele obținute la 3 și la 6 luni, precum și un PH urinar în creștere, toate având semnificație statistică.

În continuare a fost evidențiată îmbunătățirea ratei citraturiei în ambele grupuri, dar cu valori mai mari pentru pacienții care nu au mai avut calculi reziduali, rezultatele obținute fiind semnificative din punct de vedere statistic.

În final, după 12 luni de tratament, a fost constatată o rată stone-free pronunțată în grupul în care s-a utilizat combinație de citrați și piridoxină, semnificativă din punct de vedere statistic, cu valori similare celor din literatura de specialitate.

Capacitatea de expulzie a calculilor a fost net superioară după 12 luni grupului de pacienți care a beneficiat de tratament medicamentos alături de regimul igieno-dietetic, rezultatele fiind semnificative din punct de vedere statistic.

În legătură cu reducerea dimensiunii medii a calculilor reziduali după 12 luni, în grupul în care s-a folosit tratament cu citrați s-au obținut rezultate mai bune decât în cel de al 2-lea, la analiza statistică valorile obținute fiind semnificative.

Din punct de vedere al PH-ului urinar, s-a constatat o creștere semnificativ statistică după 12 luni în grupul unde a fost utilizat tratament medicamentos.

La 12 luni de tratament s-au constatat ratele cele mai bune ale citraturiei în ambele grupuri, respectiv unde s-a obținut statusul stone-free și unde nu a fost dobândit acest statut, dar cu valori considerabil mai mari pentru primul, rezultatele fiind semnificative din punct de vedere statistic.

Analiza datelor obținute a confirmat utilitatea folosirii combinației de citrat potasiu, citrat de magneziu și piridoxină în dozele stabilite pentru a combate microlitiază renală restantă secundară intervențiilor chirurgicale minim-invazive de ureteroscopie flexibilă digitală cu litotriție laser Holmium. Diferențele semnificative obținute conferă tratamentului avantaje considerabile care își pot găsi întrebuințare pentru managementul acestor cazuri. De asemenea, riscul recidivelor litiázice este diminuat, un aspect demn de luat în evidență pe termen mediu și lung.

Ca și direcții de perspectivă, rezultatele obținute în urma acestei lucrări reprezintă un bun punct de plecare, fiind necesare studii în viitor pentru a evalua utilitatea acestui tratament pe termen lung în ceea ce privește îmbunătățirea parametrilor urinari și prevenția recidivelor litiázice.

Bibliografie

1. Prezioso, D., et al., *Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group*. Archivio italiano di urologia, andrologia: organo ufficiale [di] Società italiana di ecografia urologica e nefrologica / Associazione ricerche in urologia, 2015. **87**: p. 105-120.
2. Lotan, Y., *Economics and cost of care of stone disease*. Adv Chronic Kidney Dis, 2009. **16**(1): p. 5-10.
3. Shoag, J., et al., *Risk of chronic and end stage kidney disease in patients with nephrolithiasis*. J Urol, 2014. **192**(5): p. 1440-5.
4. Pak, C.Y., *Medical management of urinary stone disease*. Nephron Clin Pract, 2004. **98**(2): p. c49-53.
5. Hamm, L.L. and K.S. Hering-Smith, *Pathophysiology of hypocitraturic nephrolithiasis*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2002. **31**(4): p. 885-93, viii.
6. Ryall, R.L., *Urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and their potential role in stone formation*. World J Urol, 1997. **15**(3): p. 155-64.
7. Pak, C.Y., *Citrate and renal calculi: an update*. Miner Electrolyte Metab, 1994. **20**(6): p. 371-7.
8. Barnela, S.R., et al., *Medical management of renal stone*. Indian J Endocrinol Metab, 2012. **16**(2): p. 236-9.
9. Grasso, M. and D. Bagley, *A 7.5/8.2 F actively deflectable, flexible ureteroscope: a new device for both diagnostic and therapeutic upper urinary tract endoscopy*. Urology, 1994. **43**(4): p. 435-41.
10. Bagley, D.H., *Intrarenal access with the flexible ureteropyeloscope: effects of active and passive tip deflection*. J Endourol, 1993. **7**(3): p. 221-4.
11. Bagley, D.H., *Ureteral endoscopy with passively deflectable, irrigating flexible ureteroscopes*. Urology, 1987. **29**(2): p. 170-3.
12. Mulvaney, W.P. and C.W. Beck, *The laser beam in urology*. J Urol, 1968. **99**(1): p. 112-5.
13. Trinchieri, A., *Epidemiology of urolithiasis*. Arch Ital Urol Androl, 1996. **68**(4): p. 203-49.
14. Tiselius, H.G., *Epidemiology and medical management of stone disease*. BJU Int, 2003. **91**(8): p. 758-67.
15. Yasui, T., et al., *A replication study for three nephrolithiasis loci at 5q35.3, 7p14.3 and 13q14.1 in the Japanese population*. Journal of Human Genetics, 2013. **58**(9): p. 588-593.
16. Wimpissinger, F., et al., *The silence of the stones: asymptomatic ureteral calculi*. J Urol, 2007. **178**(4 Pt 1): p. 1341-4; discussion 1344.
17. Phillips, R., et al., *Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(10): p. Cd010057.
18. Ettinger, B., et al., *Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis*. J Urol, 1997. **158**(6): p. 2069-73.
19. Lojanapiwat, B., et al., *Alkaline citrate reduces stone recurrence and regrowth after shockwave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy*. Int Braz J Urol, 2011. **37**(5): p. 611-6.
20. Barcelo, P., et al., *Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis*. J Urol, 1993. **150**(6): p. 1761-4.
21. Hofbauer, J., et al., *Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis--a prospective randomized study*. Br J Urol, 1994. **73**(4): p. 362-5.
22. Iacobazzi, V. and V. Infantino, *Citrate--new functions for an old metabolite*. Biol Chem, 2014. **395**(4): p. 387-99.

23. Franklin, R.B., et al., *Evidence that Osteoblasts are Specialized Citrate-producing Cells that Provide the Citrate for Incorporation into the Structure of Bone*. Open Bone J, 2014. **6**: p. 1-7.
24. Mycielska, M.E., et al., *Extracellular Citrate in Health and Disease*. Curr Mol Med, 2015. **15**(10): p. 884-91.
25. P., D., *The Renal Handling of Citrate*, in *Urolithiasis and Related Clinical Research*, S.L.H. In: Schwille P.O., Robertson W.G., Vahlensieck W. (eds), Editor. 1985, Springer: Boston, MA.
26. Simpson, D.P., *Citrate excretion: a window on renal metabolism*. Am J Physiol, 1983. **244**(3): p. F223-34.
27. Caudarella, R. and F. Vescini, *Urinary citrate and renal stone disease: the preventive role of alkali citrate treatment*. Arch Ital Urol Androl, 2009. **81**(3): p. 182-7.
28. Granchi, D., et al., *Role of Citrate in Pathophysiology and Medical Management of Bone Diseases*. Nutrients, 2019. **11**(11): p. 2576.
29. Pak, C.Y. and M.I. Resnick, *Medical therapy and new approaches to management of urolithiasis*. Urol Clin North Am, 2000. **27**(2): p. 243-53.
30. Vallés, P.G. and D. Batlle, *Hypokalemic Distal Renal Tubular Acidosis*. Adv Chronic Kidney Dis, 2018. **25**(4): p. 303-320.
31. Goraya, N., et al., *Urine citrate excretion as a marker of acid retention in patients with chronic kidney disease without overt metabolic acidosis*. Kidney Int, 2019. **95**(5): p. 1190-1196.
32. Chow, K., et al., *Citrate inhibits growth of residual fragments in an in vitro model of calcium oxalate renal stones*. Kidney Int, 2004. **65**(5): p. 1724-30.
33. Astroza, G.M., et al., *Treatment Response in Patients with Stones, and Low Urinary pH and Hypocitraturia Stratified by Body Mass Index*. J Urol, 2016. **195**(3): p. 653-7.
34. Skolarikos, A., G. Alivizatos, and J. de la Rosette, *Extracorporeal shock wave lithotripsy 25 years later: complications and their prevention*. Eur Urol, 2006. **50**(5): p. 981-90; discussion 990.
35. Geavlete, P.A., et al., *Chapter 6 - Retrograde Ureteroscopy in the Treatment of Upper Urinary Tract Lithiasis*, in *Retrograde Ureteroscopy*, P.A. Geavlete, Editor. 2016, Academic Press: San Diego. p. 105-216.
36. Ferraro, P.M., et al., *Risk of Kidney Stones: Influence of Dietary Factors, Dietary Patterns, and Vegetarian-Vegan Diets*. Nutrients, 2020. **12**(3).
37. Boothby, W.M. and M. Adams, *THE OCCURRENCE OF CITRIC ACID IN URINE AND BODY FLUIDS*. American Journal of Physiology-Legacy Content, 1934. **107**(2): p. 471-479.
38. Kissin, B. and M.O. Locks, *Urinary Citrates in Calcium Urolithiasis*. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1941. **46**(2): p. 216-218.
39. Huang, Z.J., et al., *[Study on nano- and microcrystallites in the urines of calcium oxalate stone formers]*. Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi, 2010. **30**(7): p. 1913-7.
40. Duan, C.Y., et al., *Changes in urinary nanocrystallites in calcium oxalate stone formers before and after potassium citrate intake*. Int J Nanomedicine, 2013. **8**: p. 909-18.
41. Prezioso, D., et al., *Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group*. Arch Ital Urol Androl, 2015. **87**(2): p. 105-20.
42. Koenig, K., et al., *Bioavailability of potassium and magnesium, and citraturic response from potassium-magnesium citrate*. J Urol, 1991. **145**(2): p. 330-4.
43. Rodgers, A., S. Allie-Hamdulay, and G. Jackson, *Therapeutic action of citrate in urolithiasis explained by chemical speciation: increase in pH is the determinant factor*. NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION, 2006. **21**(2): p. 361-369.
44. Conte Visús, A., et al., *[Biochemical effects of potassium citrate in the treatment of calcium oxalate lithiasis]*. Arch Esp Urol, 1994. **47**(2): p. 141-50.
45. Coll, D.M., M.J. Varanelli, and R.C. Smith, *Relationship of Spontaneous Passage of Ureteral Calculi to Stone Size and Location as Revealed by Unenhanced Helical CT*. American Journal of Roentgenology, 2002. **178**(1): p. 101-103.

46. Segura, J.W., et al., *Ureteral Stones Clinical Guidelines Panel summary report on the management of ureteral calculi. The American Urological Association. J Urol*, 1997. **158**(5): p. 1915-21.
47. Pak, C.Y., et al., *Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. J Urol*, 1985. **134**(1): p. 11-9.
48. Spivacow, F.R., et al., *Long-term treatment of renal lithiasis with potassium citrate. Urology*, 2010. **76**(6): p. 1346-9.
49. Elbaset, M.A., et al., *Optimal non-invasive treatment of 1-2.5 cm radiolucent renal stones: oral dissolution therapy, shock wave lithotripsy or combined treatment-a randomized controlled trial. World J Urol*, 2020. **38**(1): p. 207-212.
50. Rosa, M., et al., *Recent finding and new technologies in nephrolithiasis: a review of the recent literature. BMC Urology*, 2013. **13**(1): p. 10.