



**Universitatea  
Transilvania  
din Braşov**

# **TEZĂ DE ABILITARE**

**Titlu: Abordarea multidisciplinară a pacientului urologic - între  
provocare terapeutică și cercetare clinică**

**Domeniul: MEDICINĂ**

**Autor: Conf. Dr. Med. Ioan Scârnciu**

**Universitatea Transilvania Braşov**

**BRAŞOV, 2019**

## CUPRINS

Listă de abrevieri.....	2
<b>( A) Summary .....</b>	<b>4</b>
<b>(B) Realizări științifice și profesionale, planuri de evoluție și dezvoltare a cariere.....</b>	<b>8</b>
<b>(B-i) Realizări științifice și profesionale .....</b>	<b>9</b>
Introducere .....	10
Capitol I. Principalul domeniu de cercetare-dezvoltare și rezultate .....	12
I.1. Abodarea multidisciplinară a pacientului urologic.....	12
I.1.1. Abordarea multidisciplinară a patologiei tumorale.....	13
I.1.2. Incontinența urinară – abordare multidisciplinară.....	49
I.1.3. Abordarea patologiei litiazice.....	65
I.1.4. Abordarea multidisciplinară a patologiilor asociate .....	115
Capitol II. Evoluție și realizări profesionale.....	122
II.1. Dezvoltarea carierei profesionale .....	122
II.2. Teza de doctorat, proiecte de cercetare și educaționale.....	123
II.3. Dezvoltare profesională și recunoaștere internațională.....	126
Capitolul III. Evoluție și realizări academice.....	128
<b>(B-ii) Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei.....</b>	<b>130</b>
Plan de dezvoltare al carierei profesionale.....	131
Plan de dezvoltare al activității didactice.....	132
Plan de dezvoltare pentru activitatea de cercetare.....	134
<b>(B-iii) Bibliografie.....</b>	<b>135</b>

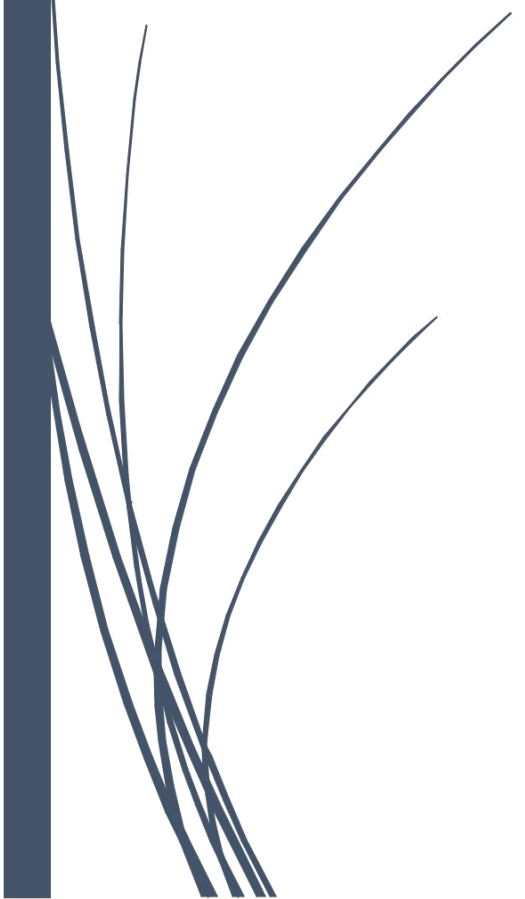
## Listă abrevieri:

ARS	Adjustable retropubic sling
BAS	Bone-anchored sling
BCG	Bacilul Calmette-Guérin
CIS	Carcinom in situ
DE	Disfuncție erectilă
DS	Deviația standard
EAU	Asociația Europeană de Urologie
ESWL	Extracorporeal shock wave lithotripsy
HTP	Hipertensiune pulmonară
IPA	Unghiul infundibulopelvic
IL	Lungimea infundibulară
IW	Lățimea infundibulară
mRCC	Metastatic renal cell carcinoma
NBI	Narrow Band Imaging
NLP	Nefrolitotomie percutanată
NMIBC	Non-muscle Invasive Bladder Cancer
OAB	Overreactive bladder
OMU	Obstrucție malignă ureterală
OR	Odds ratio
PAP	Presiunea in artera pulmonară
PE	Pulse energy
PEG	Polietilenglicol
PDI	Percuție mecanică, diureză și inversiune
PSA	Prostate specific antigen
PTFE	Politetrafluoretilenă
QoL	Quality of life
QOLS	Quality of Life Scale
RCC	Renal cell carcinoma
RIRS	Retrograde intrarenal surgery
RR	Risc ratio
RTS	Retrourethral transobturator sling
TOT	Transobturator midurethral sling
TURP	Transurethral resection of the prostate

TURV	Rezecția transuretrală a tumorii vezicale
TVT	Tension free vaginal tape
URS	Ureteroscopie retrogradă
WLI	White-light imaging



## (A) Summary



This habilitation thesis “The multidisciplinary approach of the urologic patient - between therapeutic challenge and clinical research” represents a summary of my scientific, professional and academic activities which I carried out in post-doctoral phase, after the PhD thesis presentation in 2006 – „Instillation treatment with BCG in superficial bladder tumors”, supported by the University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Târgu Mureș” under the scientific coordination of Prof. Dr. med. Dorin Nicolescu and includes three sections, according to the CNATDCU recommendations and the provisions of art. 300 par. (2) of the National Education Law no. 1/2011.

The first section of the thesis briefly includes the main outcomes of academic, professional and research activities, closely related to the level of knowledge in the field including the chronological stages that I have pursued throughout my career, grants obtained through competition, affiliations to scientific societies and published scientific papers.

The first chapter presents the main directions of research, namely the necessity of the multidisciplinary approach of urological patient.

The first subchapter refers to oncological pathology, the main pathology which diagnosis and treatment involves many different physicians. The research that I have carried out in this field and the published papers support this hypothesis. Most of the published papers are focused on the surgical and oncological treatment that the current legislation allows us to provide for patients, without overcoming our competencies, referring to the need for a multidisciplinary approach of such pathology.

The second subchapter discusses a pathology disputed between the urologist and gynecologist: urinary incontinence. This represents a health problem with a significant impact on the quality of life for patients, and this subchapter addresses the efficiency,

tolerability and morbidity of polypropylene suburethral slings in the treatment of this particular pathology as well as the pharmacological treatment.

Subchapter 3 presents the lithiasic urinary tract pathology and multidisciplinary involvement in diagnosis and treatment, highlighting the need for collaboration, mainly with the radiologist, in establishing the therapeutic course of action.

Subchapter 4 addresses pathologies that can be encountered in the urologic patient; pathologies that do not fall under the urologist's competencies, but which diagnosis, treatment and implications must be recognized by a physician regardless of his or her specialty.

Chapters 2 and 3 present the evolution and professional achievements to date, as well as the future plans regarding the development of my professional career as well as didactic and research activity. Given that the research activity is closely related to the didactic activity, I intend to achieve, alongside the resident physicians, doctoral students, master students and students, extensive and comparative studies regarding the way of diagnosis, treatment and follow-up -- of patients with urological conditions, following the possibility of helping the development of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of these pathologies, and also to disseminate research results through scientific papers in different journals, at medical congresses or scientific conferences.

I have published over 45 scientific papers in the main areas of urological pathology as well as other pathologies, 22 of which are published in ISI Thomson Reuters indexed journals. I wrote 4 books as first author and 5 books in collaboration, as co-author. I have supported a large number of presentations at national and international scientific symposiums.

Most of the published papers represent the results of personal experience, based on clinical research and less on fundamental research that were conducted within the Urology

Department of the Brasov Emergency Clinical County Hospital where I have been working since 1994 , where I became the head of department in 2004.

I am a University Associate professor in the Department of Medical and Surgical Specialties of the Faculty of Medicine, Transilvania University of Brasov, PhD in Medicine and Head of department of the Discipline of Urology

Since 2014, I have been the Vice Dean of the Faculty of Medicine responsible for student activity, connection with the economic and socio-cultural environment and internationalization.


Continuous medical education involving the development of various branches of urology through participation in various congresses and practical modules has been completed through attestations certifying these competences: competence in General Ultrasound, Urological Laparoscopy, Endourology, Extracorporeal Lithotripsy, Sexual Dynamics Disorders.

I am a member of various scientific and professional organizations both national and international: Romanian Association of Urology (ARU), Romanian Association for Sexual Medicine (AMSR), European Association of Urology (EAU).

I participated in more than 15 grants and research projects, 13 of them as lead investigators and the other as members. I also worked as a project manager in projects for the local community, one of them being: Involving family doctors to increase patient addressability in early detection of prostate cancer. (2010-2012).

The third section contains references used to integrate the research activities described in previous sections.





**(B) Realizări științifice și  
profesionale, planuri de  
evoluție și dezvoltare a  
carierii**



## **(B-i) Realizări științifice și profesionale**

## Introducere

După absolvirea Facultății de Medicină din cadrul Universității de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie Târgu Mureș, în anul 1983, mi-am început cariera medicală ca medic stagiar în cadrul Spitalului Județean Brașov, până în anul 1986 când am fost angajat la DMT Rupea ca medic de Medicină generală.

După susținerea examenului de secundariat în anul 1990, între anii 1991-1994 mi-am desfășurat activitatea de medic secundar în Urologie cu pregătirea în cadrul Universității de Medicină și Farmacie Carol Davila București, sub coordonarea Prof. dr. Proca Eugen și Acad. Sinescu Ioanel.

În anul 1994 am ocupat un post de medic specialist Urologie în cadrul Spitalului Județean de Urgență Brașov urmat de susținerea și promovarea examenului de primariat în specialitatea Urologie în anul 1998. De atunci și până în prezent îmi desfășor activitatea ca medic primar în secția de Urologie din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov, al cărei medic șef de secție am devenit în anul 2004.

Educația medicală continuă ce a implicat perfecționarea pe diverse ramuri ale urologiei, prin participarea la diverse cursuri, congrese și module practice s-a finalizat prin atestate care să certifice aceste competențe: competență în ultrasonografie generală, laparoscopie urologică, endourologie, litotritie extracorporeală, tulburări de dinamică sexuală, competență în Managementul Serviciilor de Sănătate.

Sunt membru în diverse asociații științifice și profesionale precum Asociația Română de Urologie (unde sunt și membru al board-ului de conducere din anul 2008), Asociația Europeană de Urologie și Asociația pentru medicina sexualității din România (AMSR).

În anul 2006 am obținut titlul de Doctor în medicină cu lucrarea „Tratamentul instilațional cu BCG în tumorile superficiale vezicale” sub îndrumarea Prof. dr. med. Dorin Nicolescu, cercetările fiind centrate pe evoluția și prognosticul pacienților diagnosticați cu tumori superficiale vezicale (non-musculo invazive) care după tratamentul chirurgical au primit tratament adjuvant instilațional cu BCG.

După susținerea tezei de doctorat, am publicat peste 45 de lucrări științifice în domeniile principale ale patologiei din sfera urologică și nu numai, 22 dintre acestea fiind publicate în reviste indexate ISI Thomson Reuters. Am susținut un număr important de prezentări la simpozioane și manifestări științifice naționale și internaționale.

Cariera didactică am început-o în anul 1996 odată cu ocuparea postului de Asistent universitar la disciplina Urologie a catedrei de Specialități Chirurgicale aparținând Facultății de Medicină din cadrul Universității Transilvania din Brașov. După acest prim pas în cariera universitară, urmând etapele avansării academice, în anul 2004 am ocupat postul de Șef de lucrări, iar din anul 2015 până în prezent, cel de Conferențiar în cadrul aceleiași discipline.

Din anul 2014 ocup și postul de Prodecan responsabil cu activitatea studenților și legătura cu mediul economic și socio-cultural și internaționalizarea în cadrul Facultății de Medicină.

## Capitolul I. Principalul domeniu de cercetare-dezvoltare și rezultate

### I.1. Abordarea multidisciplinară a pacientului urologic

Îngrijirea multidisciplinară este o abordare integrată, în echipă, a pacientului. Medicina modernă înclină spre o astfel de abordare datorită faptului că specialitățile devin tot mai vaste, în fiecare dintre acestea apărând noi supraspecializări, iar un singur medic nu poate acoperi eficient întreaga patologie.

Datorită faptului că pacienții prezintă de cele mai multe ori patologii mutiple și complexe asociate, o astfel de abordare este în interesul pacientului.

Atât evaluarea opțiunilor de tratament cât și planificarea acestora necesită o colaborare strânsă între medici de diferite specialități care împreună stabilesc un plan de tratament pentru pacient.

Echipele multidisciplinare permit pacientului un acces mai bun la opțiunile de tratament existente, în concordanță cu standardele și ghidurile de tratament, astfel încât deciziile terapeutice să fie bazate pe informații medicale de actualitate.

Este demonstrat că abordarea multidisciplinară a patologiilor complexe scade semnificativ mortalitatea și morbiditatea ducând la creșterea calității vieții pacienților.

Abordarea multidisciplinară presupune pe lângă discuții ale medicilor din diferite specialități a opțiunilor de tratament și implicarea activă a pacientului în luarea deciziei terapeutice.

Acest capitol discută o abordare multidisciplinară a diverselor patologii de graniță, pe care medicul urolog le poate întâlni și trata, dar care pot fi adresate și altor medici de specialități diferite.

Fie că este vorba de patologia tumorală retroperitoneală care implică atât medicul urolog cât și chirurgul vascular sau generalist, fie că vorbim despre diverse patologii din sfera uro-ginecologiei, cum ar fi incontinența urinară și tratamentul acesteia, colaborarea între medicul urolog și medicii de alte specialități trebuie să fie strânsă și axată pe nevoile pacientului.

### **I.1.1. Abordarea multidisciplinară a patologiei tumorale**

Patologia tumorală este patologia care necesită prioritar o abordare multidisciplinară, de la diagnostic la tratament, indiferent dacă acesta va fi chirurgical, medical sau paliativ.

Una dintre patologii neoplazice care ajunge în atenția medicului urolog și poate implica cooperarea dintre acesta, chirurgul generalist și chirurgul vascular este reprezentată de patologia tumorală retroperitoneală.

Retroperitoneul este din punct de vedere chirurgical unul dintre cele mai mari și disputate spații din corp. Acest spațiu conține țesut conjunctiv, rinichii, glandele suprarenale, ureterele, aorta cu ramurile sale emergente, vena cavă inferioară și alte vase importante, ganglioni limfatici, pancreas, precum și segmente ale duodenului.

Tumorile retroperitoneale sunt o patologie distinctă, reprezentând afecțiuni rare care asociază diversitate histologică. Prin urmare, această patologie este adesea dificil de diagnosticat cu precizie, în special la pacienții cu patologii concomitente (de exemplu, diabetul zaharat, boala cronică de rinichi, malnutriție, alte neoplazii etc.)<sup>1,2,3</sup>. În plus,

tratamentul, care este atât de problematic datorită lipsei ghidurilor terapeutice și este foarte dificil de implementat atât timp cât nu există diagnostic histopatologic.<sup>4,5,6</sup>

În plus, pe parcursul anilor, clasificările s-au schimbat (de exemplu, noțiunea de histiocitom fibros malign a fost înlocuită cu cea de sarcom pleomorf). Toți acești pacienți au, de asemenea, nevoie de un management preoperator specific<sup>7,8</sup>.

Mai multe studii au identificat markeri specifici diferiți pentru fiecare tip histologic, dar pentru a dovedi valoarea lor sunt necesare teste suplimentare și timp.<sup>9,10</sup>

Un review publicat în Revista de chimie (Bratu OG, Marcu RD, Socea B, Neagu TP, Diaconu CC, Scârneciu I, Turcu FL, Radavoli GD, Bratilă E, Berceanu C, Spinu AD *Immunohistochemistry Particularities of Retroperitoneal Tumors*, în: Rev Chim (Bucharest) 2018;69(7):1813-1816) s-a concentrat asupra particularităților de imunohistochimie ale tumorilor spațiului retroperitoneal.

Spațiul retroperitoneal este numit uneori „ținutul nimănu” și aceasta pentru un motiv întemeiat: este un teritoriu anatomic disputat de către multe specialități chirurgicale și medicale. Diversitatea lor histologică și simptomatologia clinică nespecifică la prezentare le face o provocare pentru chirurg. Pentru a îmbunătăți detectarea tumorilor retroperitoneale, imunohistochimia pare să aducă rezultate promițătoare. Metodele de detecție au evoluat de-a lungul timpului astfel încât să identifice cât mai mult posibil tipul histologic al tumorii. Datorită variabilității extreme, imunohistochimia, prin diverși markeri, este cea care stabilește de multe ori diagnosticul definitiv, examenul histopatologic simplu fiind insuficient. Lucrarea urmărește să evidențieze markerii principali utilizați în diagnosticul tumorilor retroperitoneale. După cum se poate observa, există un imens areal histologic pentru aceste tumori. Unii markeri s-au dovedit utili până acum, iar alții nu. Având în vedere faptul că există o tendință spre terapie personalizată, este imperativ să se identifice tipul histologic al tumorii cât mai curând posibil.

Markerii imunohistochimici cum ar fi actina, desmina, proteina S-100, BCL-2 au deja rolul stabilit în diagnosticare. Din nefericire, există multe neoplasme retroperitoneale rare care sunt încă dificil de diferențiat și au nevoie de markeri care să se dovedească utili. Există mult efort implicat în acest tip de cercetare și mulți markeri sunt încă în faza de studiu. Acest articol nu a putut și nu a cuprins toate tipurile histologice de tumori retroperitoneale primare. El a adus în discuție doar pe cele mai frecvent întâlnite și a pus accentul pe unele tipuri rare.

Un alt articol de tip review publicat în Revista Chimia (Marcu DR, Ioniță-Radu F, Iorga LD, Manea M, Socea B, Scârneciu I, Isvoranu G, Costache R, Diaconu CC, Bratu OG. *Vascular involvement in Primary Retroperitoneal Tumors*, Rev Chim Bucharest. 2019;70(2):445-448) aduce în discuție invazia frecventă a vaselor mari de către tumorile retroperitoneale, abordul chirurgical al acestora și necesitatea cooperării între chirurgul generalist, urolog și chirurgul vascular.

Retroperitoneul poate fi sursa unui număr variat de patologii care pot include tumori benigne și maligne. Tumorile retroperitoneale primare sunt rare, de obicei de dimensiuni mari, mai mult de jumătate dintre ele fiind mai mari de 20 cm la momentul diagnosticului, creșterea lor nefiind însoțită întotdeauna de o simptomatologie zgomotoasă.

Acestea prezintă adesea mai multe provocări terapeutice datorate incidenței relativ scăzute, prezentării relativ târzii la medic și localizarea anatomică, adesea în strânsă legătură cu mai multe structuri importante în spațiul retroperitoneal.

Chirurgia extensivă este adesea necesară datorită interesării diferitelor organe retroperitoneale.

Sarcoamele retroperitoneale invadează frecvent vasele mari, fie cu punct de plecare din acestea, fie le încorporează sau le invadează, necesitând rezecții vasculare majore, însoțite de o creștere a morbidității.



Principala intervenție care poate crește supraviețuirea pacienților cu tumori retroperitoneale este reprezentată de rezecția radicală.

Implicarea vaselor mari retroperitoneale face adesea imposibilă intervenția radicală, de obicei din cauza lipsei unui material adecvat pentru reconstrucțiile vasculare ample și laborioase.

În această lucrare, a fost efectuată o căutare amănunțită a bazei de date PubMed, pentru a aduce în lumină implicarea vasculară în tumorile retroperitoneale primare și nevoia de cooperare dintre chirurgul generalist sau urolog și chirurgul vascular.

Carcinomul renal reprezintă 3% din cazurile de cancer la adulți. Carcinomul renal metastatic (mRCC) este o afecțiune gravă cu prognostic negativ, în ciuda progreselor apărute în terapia medicală. 30-40% dintre pacienții cu RCC au boală metastatică la prezentare și 25% vor dezvolta metastaze după nefrectomie. Zonele uzuale de metastazare sunt plămânii, nodulii limfatici, osul și creierul, metastazele musculaturii scheletice fiind atipice, cu puține cazuri raportate în literatura de specialitate.

Într-un articol tip case-report (Lazar M, Maxim L, Dochit C, Scârneciu I. *Metastatic Renal Cell Carcinoma: Atypical presentation and poor outcome*. Romanian Journal of Urology. 2016;4(15):51-53.) am prezentat cazul unui bărbat caucazian, de 67 de ani, internat pentru simptomatologie nespecifică, constând în dureri în etajul abdominal superior, tulburări de tranzit, scădere în greutate, la care examinarea clinică a evidențiat 2 mase mici palpabile, conținute în musculatura peretelui abdominal anterior, bilateral. Investigațiile au arătat un RCC stâng metastatic (mRCC), cu diseminări metastatice neobișnuite.

În cazul nostru, deși rezecția chirurgicală a tumorii primare și a metastazelor musculare a fost făcută, pacientul a dezvoltat rapid alte metastaze (vertebrale și

mediastiale), care au fost inoperabile și a fost considerat incurabil prin intermediul terapiei adjuvante postoperatorii. Cursul clinic nu a fost influențat de către rezecția chirurgicală.

Ce considerăm de asemenea ciudat la acest pacient este faptul că CA 19-9 a avut un nivel ridicat, marker care este în mod obișnuit crescut în cancerele digestive (pancreatice, colorectale, colangiocarcinom).

Confrunțați cu o astfel de evoluție clinică a unui pacient cu mRCC, scopul ar trebui să fie îmbunătățirea calității vieții.

Deși cancerul testicular este un tip rar de cancer, reprezentând aproximativ 1-1,1% din neoplasmele apărute la bărbați, am elaborat un studiu (Scârneciu I, Bănuță A, Maxim L. *Retrospective evaluation of incidence and treatment of testicular cancer*. BUT 2017;59(1):25-32) care a avut ca scop să evalueze prevalența cancerului testicular, corelația dintre markerii tumorali și rezultatul histopatologic și tratamentul acestei afecțiuni la pacienții internați în Spitalul Clinic Județean de Urgență din Brașov, Clinica de Urologie cu acest diagnostic.

În această direcție, am efectuat un studiu retrospectiv în perioada ianuarie 2012 - martie 2017 în care am inclus toți pacienții internați și tratați pentru diagnosticul de cancer testicular.

Am identificat 24 de cazuri de cancer testicular, cu o incidență crescută la vârstele cuprinse între 31 și 40 de ani. Toți pacienții au prezentat masă scrotală testiculară unilaterală iar 6 dintre aceștia (25%) au acuzat și durere scrotală. Paraclinic, am investigat toți pacienții conform protocolului EAU. Toți pacienții au fost tratați prin orhiectomie radicală.

Tumorile testiculare sunt foarte rare, dar în zilele noastre, datorită factorilor de mediu incidența acestora este în continuă creștere. Există mai mulți markeri serici care pot fi folosiți pentru diagnosticul unei masei testiculare, cum ar fi: AFP,  $\beta$ hCG și LDH, împreună

cu metodele imagistice (scanare CT și ultrasonografia testiculară). Tratamentul urologic a urmat protocolul indicat și a constat în orchiectomie radicală (abordarea inghinală) pentru un rezultat histopatologic precis. Am identificat numai tumori cu celule germinale, fie amestecate, fie individuale. Am observat o incidență crescută, la o rată alarmantă, la bărbații aflați în perioada de reproducere a vieții, fapt care afectează posibilitatea acestora de a avea o familie.(Fig. 1)

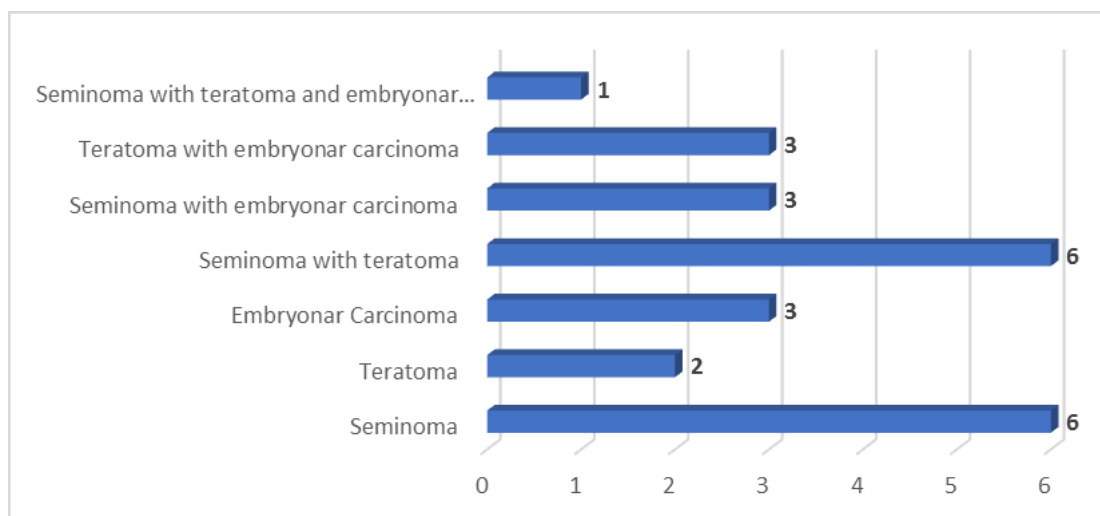


Fig. 1. Distribuția cazurilor în funcție de rezultatul histopatologic

Altă patologie tumorală de interes pentru cercetarea clinică este reprezentată de neoplasmul prostatic. Acesta este cel mai diagnosticat tip de cancer și a doua cauză de deces prin cancer la bărbați; pentru diagnosticarea acestuia, în centrul nostru se folosește biopsia transperineală ghidată ecografic transrectal cu sablon și prelevarea a 12 fragmente ca procedura standard de diagnostic.<sup>11,12</sup>

Neoplasmul de prostată este al 2-lea ca frecvență la bărbați, cu 1,1 milioane de cazuri noi în 2012 și aproximativ 307.500 de decese. Incidența sa variază, având cele mai mari rate ale incidenței în țările dezvoltate cu sisteme sanitare moderne și cele mai mici rate ale incidenței în zone din Asia Centrală și de Sud unde sistemele sanitare nu sunt la fel de performante. În țări precum Canada, Australia și Statele Unite, în care se efectuează

screening prin testarea PSA (antigenului specific prostatic), incidența a crescut rapid o perioadă, la începutul anilor '90, pentru ca apoi să fie urmată de o scădere semnificativă.

În alte țări dezvoltate, cum ar fi țările din Europa de Vest, ce au adoptat testarea PSA, rata de incidență continuă să crească. Acest trend ascendent se întâlnește și în unele țări, cum ar fi Marea Britanie, Thailanda și Japonia, în care screening-ul PSA a început mai târziu sau este mai puțin utilizat pentru diagnosticul precoce al neoplasmului de prostată.

Neoplasmul de prostata este cea mai frecventă neoplazie în rândul bărbaților europeni, 417.000 de europeni fiind diagnosticați în anul 2012 (reprezentând aproximativ 12% din totalul cazurile noi de cancer), cu aproximativ 92.200 de decese datorate acestui tip de cancer.<sup>13</sup>(Fig. 2)

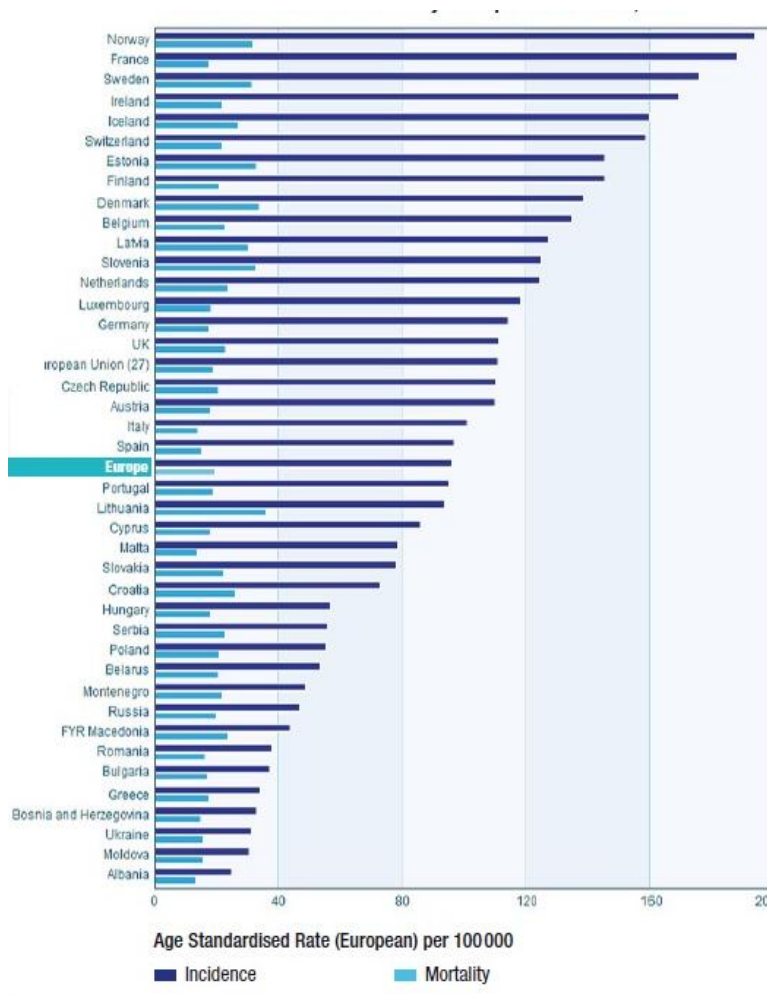


Fig. 2. Incidența și mortalitatea estimate pentru cancerul de prostată în anul 2012<sup>13</sup>

Țări precum Norvegia, Franța și Suedia au avut incidența cea mai mare, iar în țări precum Ucraina, Republica Moldova și Albania incidența a fost cea mai mică. Rata mortalității a fost cea mai ridicată în Lituania, Danemarca, Estonia, iar cea mai mică rată a mortalității în Albania, Malta și Italia. Trendul în Finlanda și Suedia a arătat scăderi considerabile în ultimii ani. Scăderi nesemnificative ale mortalității s-au înregistrat în țările din Europa de Vest cu o evoluție constantă în Europa de Est, creșteri rapide fiind doar în țări precum Cehia.<sup>13</sup>

Astăzi, în fiecare domeniu de specialitate și în special în medicină, se acumulează un volum mare de informații; acest lucru necesitând să fie transpus în ghiduri de practică medicală destinate medicilor atât celor specialiști, cât și medicilor care se ocupă de îngrijirea primară. Aplicațiile Internet au un rol important în transmiterea acestor informații. Astfel, am încercat împreună cu alți colegi (Sângeorzan L, Scârneciu I, Scârneciu CC, Câmpeanu S, Rogozea L. *WEB Based Education for Primary Care Physicians and their implication in Prostate Cancer Screening*. Recent Researches in Educational Tehnologies. 2011;12(1):163-167.) să introducem o aplicație online adresată medicilor de familie care este utilă pentru educația lor medicală continuă și poate oferi implicare directă în screeningul și depistarea precoce a cancerului de prostată.

Deși primul studiu care a evaluat complicațiile infecțioase corelate cu biopsia prostatei a fost publicat în anul 1971<sup>14</sup>, în ultimii ani studiile indică o creștere a ratei de apariție a infecțiilor și a urosepsisurilor datorate procedurii, lucru care poate fi corelat și cu creșterea prevalenței germenilor multirezistenți.<sup>15,16</sup>

Comparativ cu puncția biopsie prostatică transrectală, puncția transperineală are avantajul că evită penetrarea mucoasei rectale și minimizează inocularea de floră rectală în prostată.

Scârneciu I, Scârneciu C, Brinză A, Bănuță IA, Anastasiu CV, D., Todea MC, Orsolya M, Ghirca V, Porav-Hodade D, Maxim L: *Transperineal Ultrasound Guided-Template Biopsy of Prostate as First Means of Diagnosis of Prostate Cancer: One single's centre experience on 405 cases.* REV.CHIM.(Bucharest). 2019;70(3): 1005-1008

Obiectivele acestui studiu au fost evaluarea eficienței și a siguranței biopsiei prostatice transperineale ghidată ecografic transrectal cu șablon (TPTB) ca primă metodă de diagnostic a cancerului de prostată.

Astfel, am efectuat un studiu prospectiv pe un număr de 405 de pacienți care au fost supuși puncției biopsie prostatice transperineale ghidată ecografic cu șablon ghidat care nu au fost supuși anterior unei biopsii de prostată transrectală sau transperineală, internați în cadrul Clinicii de Urologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență din Brașov, România, în intervalul septembrie 2015 august 2017.

Baza de date rezultată, care a inclus vârsta pacientului, nivelul PSA, volumul prostatic, prezența suspiciunii clinice la examenul rectal digital, datele histopatologice, numărul de biopsii eșantionate, scorul Gleason precum și complicațiile post-chirurgicale imediate și tardive ale procedurii a stat la baza rezultatelor obținute.

Vârsta medie a grupului de pacienți cu biopsie a fost de 70,7 ani (vârsta minimă de 43 de ani și vârsta maximă 90 de ani), în timp ce vârsta medie a pacienților din grupul diagnosticat cu cancer de prostată a fost de 71,7 ani. Indicațiile pentru biopsie au fost reprezentate de creșterea PSA (99,9%), examenul digital rectal anormal la 289 pacienți (71,3%), creșterea PSA și examinarea rectală digitală anormală sau suspiciunea imagistică.

Rata globală de detectare a cancerului de prostată a fost de 68,6%. Referitor la pacienții care au fost supuși unei prime biopsii transperineale și care au necesitat repetarea acesteia, rata de detecție a crescut de la 68,6% la 70,4%.

Un număr mediu de 14,7 fragmente (de la 12 la 24 fragmente) au fost prelevate de la fiecare pacient.

La un număr de 18 pacienți (4,4%) care au suferit o primă biopsia transperineală cu rezultat negativ, dar la care suspiciunea paraclinică manifestată prin creșterea PSA este menținută am efectuat biopsie transperineală saturativă cu recoltarea a 24 fragmente, în timp ce de la numărul de 112 pacienți (27,6%), la care a existat suspiciunea clinică sau imagistică de cancer de prostată s-au prelevat 12 fragmente standard plus 2 fragmente de la nivelul leziunii.

Volumul prostatic mediu a fost de 56 ml. Timpul mediu al intervențiilor chirurgicale efectuate sub anestezie locală a fost de 21 de minute.

Am stabilit că există diferențe statistice semnificative atunci când se folosește testul t (9.31) pentru o evaluare independentă a probelor, între pacienții diagnosticați cu cancer de prostată și pacienții fără cancer de prostată, în ceea ce privește volumul prostatei, ( $p < 0,001$ , d Cohen = 1,07).

Raportul de detecție bazat pe volumul prostatei variază. Au fost analizate 2 grupe, pe baza dimensiunilor prostatei. Primul grupul este cel al pacienților cu volum mic al prostatei (< 60 ml) și a inclus 259 de pacienți, în timp ce al doilea grup este cel al pacienților cu volum mare al prostatei (> 60 ml) și a inclus 146 de pacienți. S-a observat un raport de detecție mai mare la pacienții cu volum al prostatei <60 ml (83% față de 43,2%). Testul  $X^2$  a avut o valoare de 68,92 și este semnificativ din punct de vedere statistic ( $p < .001$ ).

Distribuțiile valorilor PSA sunt anormale, cu valori foarte mari la unii pacienți cu cancer (distribuție poziția asimetrică Skewness = 9,06 și mare Kurtosis = 103,24), iar pentru a compara valorile PSA la pacienții diagnosticați cu cancer și cei fără cancer, am folosit testul non-parametric Mann-Whitney, diferența rezultată între cele două grupuri fiind semnificativă statistic:  $Z = -8,91$ ,  $p < 0,001$  (Tabel 1).

Tabel 1- Distribuția valorilor PSA

Presence of cancer		No.	Minimum	Maximum	Mean	Median	Std. Deviation	Skewness	Kurtosis
No Cancer	PSA	127	4.06	108	14.76	9.6	17.21	3.75	15.03
With cancer	PSA	278	.16	8920	165.99	11	681.20	9.06	103.24

Toți pacienții au primit tratament profilactic cu antibiotice injectabil și pregătire preoperatorie a tractul digestiv prin clismă. Pacienții au fost supuși biopsiei transperineale utilizând un traductor liniar. Procedura a fost efectuată în sala de operații, în poziție de litotomie, sub anestezie locală cu lidocaina 1% , cu recoltarea standard de cel puțin 12 fragmente bipotice. Din fiecare lob al prostatei au fost prelevate 6 fragmente, pe baza mării preoperatorii, de la baza prostatei, centrul glandei și de la nivelul apexului. Înainte de efectuarea biopsiei, prostata a fost scanată de la nivelul veziculelor seminale până la nivelul apexului și a fost calculat volumul prostatic.

Biopsia a fost efectuată prin intermediul unei singure incizii de-a lungul liniei mediane a perineului, deasupra anusului, iar fragmentele au fost recoltate utilizând un pistol de biopsie Magnum automatizat cu o lungime de tăiere de 22 mm și ace Tru-cut de 1 G.

Pacienții incluși în studiu au avut un nivel crescut al PSA, suspiciune clinică la examinarea digitală rectală cu sau fără suspiciunea imagistică (RMN pelvis, ultrasonografie transrectală cu elastografie).

Pacienți cu infecții urinare acute, prostatită acută sau cancer de prostată confirmat histopatologic nu au fost incluși în studiu.



Toți pacienții au fost informați și au semnat consimțământul informat înainte de inițierea procedurii. Aceștia au fost externați a doua zi postoperator, fiindu-le prescris un tratament profilactic cu levofloxacină 500 mg timp de 3 zile.

La un număr de 18 pacienți (4,4%) am efectuat biopsie transperineală de saturație (24 fragmente), deoarece prima biopsie transperineală a fost negativă și suspiciune clinică sau paraclinică prin creșterea PSA s-a menținut, în timp ce de la numărul de 112 pacienți (27,6%), care au fost diagnosticați clinic sau imagistic cu suspiciune de cancer de prostată, s-au prelevat 12 fragmente standard plus 2 fragmente de la nivelul leziunii.

Prin împărțirea PSA seric total pe categorii, observăm că în cel mai mare număr de pacienți, 124 (30,6%), respectiv 105 (25,9%) au fost diagnosticate în categorii 4,01-10 și 10,01-20. PSA mediu pentru întregul grup a fost de 118,5 ng / ml. (Tabel 2)

Tabel 2 – Nivel PSA în lotul cu cancer confirmat și fără cancer confirmat

Presence of cancer	No. PSA	No.	Minimum	Maximum	Mean	Median	Std. Deviation	Skewness	Kurtosis
No Cancer	PSA	127	4.06	108	14.76	9.6	17.21	3.75	15.03
With cancer	PSA	278	.16	8920	165.99	11	681.20	9.06	103.24

Scorul Gleason mediu a fost de 7,6. Prin împărțirea scorului Gleason pe categorii, am observat că cel mai important procent ( 54,7%) se referă la pacienții cu Gleason scor mai mare de 8.(Tabel 3)

Tabel 3- Scor Gleason

Gleason Score	Gleason Score	Gleason Score		Gleason Score categories	
		Frequency	Percent	Frequency	Percent
Gleason Score	4	10	3.6%	10	3,6%
	5	2	0.7%	116	41,7%
	6	37	13.3%		
	7	77	27.7%		
	8	80	28.8%	152	54,7%
	9	54	19.4%		
	10	18	6,5%		
Total	278	100.0%			

Coeficientul de corelare Spearman obținut între Scorul Gleason și PSA este slab pozitiv, dar statistic semnificativ  $\rho = .215$ ,  $p < .001$ , ceea ce înseamnă că pacienții cu scor Gleason înalt au valori ridicate ale PSA (Tabel 4).

Table 4 – Corelare între scorul Gleason și PSA

		Gleason Score	PSA
Spearman's rho	Gleason Score	Correlation Coefficient	1.000
		Sig. (2-tailed)	.
		N	278
	PSA	Correlation Coefficient	.210**
		Sig. (2-tailed)	.000
		N	278

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

În ceea ce privește complicațiile aparute (Tabel 5), un număr de 208 de pacienți au prezentat imediat sau la câteva zile după intervenție complicații minore. Acestea nu au necesitat spitalizarea pacienților pentru a fi gestionate.

Table 5 – Complicații apărute

<b>Hematuria</b>	<b>44 (10.8%)</b>
<b>Fever &gt;38,5</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Urethroragy</b>	<b>96 (23.7%)</b>
<b>Hematospermia</b>	<b>21 (5.18%)</b>
<b>Rectal bleeding</b>	<b>2 (0.49%)</b>
<b>Sepsis</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Dysuria</b>	<b>42 (10.3%)</b>
<b>Acute urine retention</b>	<b>3 (0.74%)</b>

Din punct de vedere istoric, biopsiile transperineale de prostată au fost efectuate sub anestezie generală, dar studii recente au demonstrat că anestezia combinată (blocul nervos pudendal și periprostatic) este bine tolerată, iar majoritatea pacienților prezintă un nivel redus de disconfort în timpul procedurii.<sup>17,18</sup>

Raportul de detecție a fost de 66,41%, aproape de cele descrise în alte studii publicate cu privire la biopsia prostatică transperineală.<sup>19,20,21</sup>

Există câteva studii care observă relația între detectarea cancerului de prostată și volumul prostatei.<sup>22,23,24</sup> Concluzia acestor studii este apropiată de cea din studiul nostru și observă un raport superior și statistic semnificativ de detectare în cazul volumului prostatic mic (<60 ml), comparativ cu volumul mare de prostată > 60 ml.<sup>14,17</sup>

Cel mai frecvent scor Gleason a fost de 8, majoritatea pacienții făcând parte din grupul cu neoplasm de prostată cu risc înalt (Gleason 8-10).

O corelație statistică semnificativă între scorul Gleason și PSA seric total poate fi dezbătută. Pacienții diagnosticați cu un nivel mare sau foarte mare al PSA, prezintă, de asemenea, un scor Gleason mai mare ( $p = .215$ ).<sup>25,26</sup>

Având în vedere experiența noastră, complicații, cum ar fi sângerările rectale, uretroragi<sup>27</sup> sau infecțiile grave<sup>28,29</sup> pot fi în mare măsură evitate prin efectuarea unei tehnici corecte a TPTB. Nu ne-am confruntat cu niciun caz de sepsis, poate și datorită faptului că puncția biopsie prostatică în secția noastră a devenit o procedură standard, fiind efectuată în timpul spitalizării continue de 2 zile, cu profilaxie antibiotică înainte și postprocedurală.

În cel mai mare lot de pacienți (3000 de pacienți), Pepe și Aragona au raportat apariția febrei în 17 cazuri (0,5%) și infecții ale tractului urinar inferior în 21 de cazuri (0,7%) care au necesitat spitalizare și tratament.<sup>24</sup> Retenția urinară acută a avut o incidență de

0,74% în studiul nostru. Comparând studiul nostru cu altă serie, retenția acută de urinară a apărut în foarte puține cazuri.<sup>30-36</sup>

Comorbiditățile cardiovasculare și afecțiunile asociate trebuie să fie diagnosticate înainte de procedură și tratate pentru a evita eventualele complicațiile [30-33].<sup>37,38,39,40</sup>

Din anul 2015, departamentul nostru a stabilit ca obiectiv efectuarea tuturor biopsiilor de prostată transperineal ghidate ecografic, pentru ca pacientul să beneficieze de superioritatea unui diagnostic de precizie, precum și de riscul mai scăzut de apariție al complicațiilor. Chiar dacă în timp curba de învățare pentru această procedură este mai lungă în comparație cu biopsia prostatică transrectală, și implică dificultăți tehnice, mai ales în cazul prostatelor mari, rezultatele finale sunt în beneficiul pacientului.

Astfel a crescut capacitatea de a diagnostica cancerul de prostată pentru zonele apicale și anterioare cu implicații pentru pacienți supuși unei supravegheri active și pentru pacienții care au în vedere opțiunile de tratament minim invaziv.

În concluzie, având în vedere tendința de creștere a numărului de sepsisuri apărute ca urmare a biopsiei transrectale, precum și a raportului crescut al rezistenței la antibiotice<sup>41</sup>, apreciem că beneficiul abordării transperineale este suficient de important pentru a realiza TPTB de primă intenție, precum și de rutină pentru toți pacienții.

O altă patologie oncologică care ajunge des în atenția medicului urolog este reprezentată de neoplasmul vezicii urinare. Acesta se află pe locul nouă în ceea ce privește incidența în rândul tuturor bolilor oncologice. La bărbați aceasta reprezintă a patra neoplazie ca incidență globală, după cancerul de prostată, cancerul pulmonar și cancerul rectal, iar la femei este pe locul al nouălea.<sup>42,43,44</sup> Incidența tumorilor vezicii urinare crește cu vârsta (vârsta medie este de 69 de ani pentru pacienții de sex masculin și 71 pentru femei). Tumorile vezicii urinare sunt de 2-3 ori mai frecvente la bărbați (variație statistică 2,7 / 1 și 4/1).<sup>44,45,46,47</sup>

Incidența globală a tumorilor vezicii urinare variază semnificativ, cu un maxim în Egipt și America de Nord și un minim în țările asiatice și în America de Sud. În Europa, o incidență ridicată a fost înregistrată în țări precum Danemarca, Anglia, Belgia, Italia. În România, conform datelor obținute de la Comitetul Național de Statistică, în anul 1996, cancerul vezicii urinare a ocupat locul 6 între toate tipurile de cancer, pentru sexul masculin. În populația generală, cancerul de vezică urinară a fost cauza a 11-a de deces printre bolile neoplazice, ocupând locul 11 în rândul populației masculine și locul 16 în populația feminină.<sup>48</sup> În ceea ce privește mediul de proveniență, în 2009 cancerul vezicii urinare are o rată mai mare de incidență în mediul urban în comparație cu cel rural, scăzând direct proporțional cu statutul socio-economic.<sup>42,43,44,49</sup>

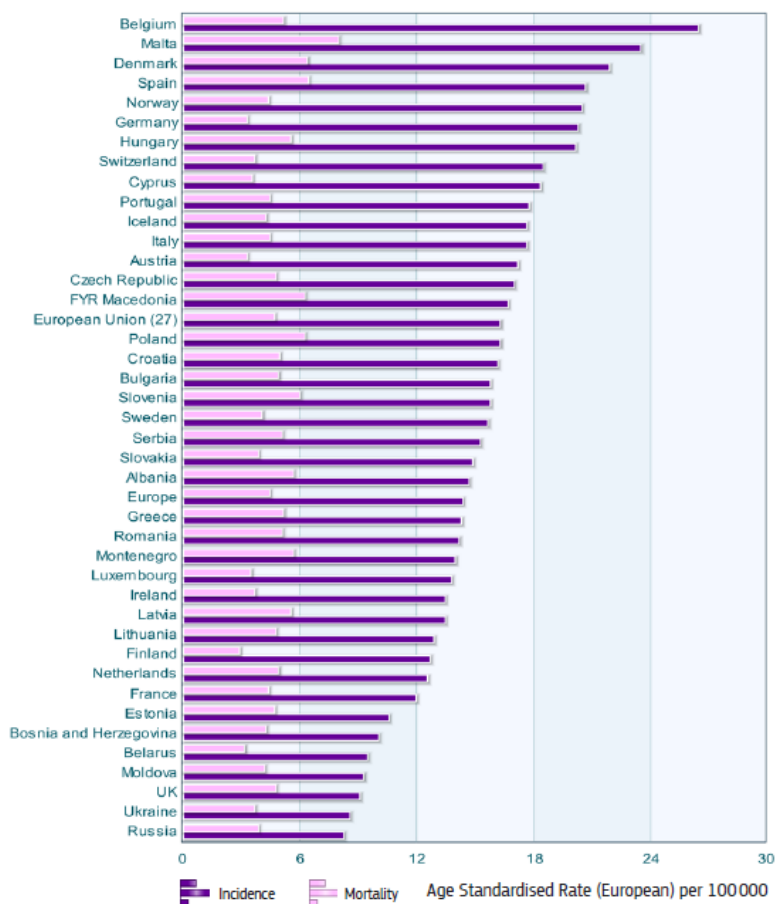


Fig.3. Incidența și mortalitatea estimate pentru cancerul vezicii urinare la ambele sexe în anul 2012<sup>50</sup>

Incidența medie europeană estimată a fost de 14,4 cazuri la 100 000 de persoane.

Țările cu cea mai mare incidență estimată au fost Belgia (26,5 cazuri la 100 000 de persoane), Malta (23,5 cazuri la 100 000 de persoane), Danemarca (21,9 cazuri la 100 000 de persoane), Spania (20,7 cazuri la 100 000 de persoane) și Norvegia (20,5 cazuri la 100 000 de persoane). (Fig. 3)

Cea mai mică incidență estimată a fost în Belarus (9,5 cazuri la 100 000 de persoane), Moldova (9,3 cazuri la 100 000 de persoane), Regatul Unit (9,1 cazuri la 100 000 de persoane), Ucraina (8,6 cazuri la 100 000 de persoane) și Rusia (8,3 cazuri la 100 000 de persoane).<sup>50</sup>

Indiferent, tumorile vezicii urinare reprezintă singurul caz în care factori etiologici cum ar fi substanțele cancerigene pot fi recunoscute.

Tumorile vezicii urinare sunt în cea mai mare parte legate de expunerea la substanțe chimice, majoritatea substanțelor cancerigene fiind reprezentate de către aminele aromatice. Studiile arată că peste 80% din tumorile vezicii urinare sunt asociate cu expunerea profesională.<sup>44,46,51,52</sup>

Fumatul este cel mai important factor în apariția tumorilor vezicii urinare, fiind responsabil de minim 50% din cazurile de cancer de vezică urinară la bărbați și 35% la femei.<sup>53</sup> Este specificat că fumătorii au un risc de 2-4 ori mai mare de a dezvolta această neoplazie, în comparație cu nefumatori, indiferent de sex. Riscul crește odată cu numărul de țigări fumate pe zi și gradul de inhalare a fumului. Fumul de țigară conține diferite substanțe cancerigene care stau la baza dezvoltării neoplasmului vezicii urinare iar metaboliții acestora pot fi identificați în urina fumătorilor, fapt care doar susține această ipoteză.<sup>54</sup>

Carcinogenele induc mutații ale ADN-ului urotelial iar acidul nicotinic și derivații săi reduc gradul de protecție al uroteliului.<sup>53,54</sup>

Muncitorii din diverse domenii sunt expuși unor substanțe carcinogene precum cei din industria coloranților chimici, pictorii, industria cauciucului, industria de prelucrare a pielăriei, industria plastică și textilă sau tehnicienii dentari. În toate aceste situații, muncitorii vin în contact cu amine aromatice, care sunt responsabile pentru cel puțin 5-20% din toate cancerurile vezicii urinare. Oricum, riscul relativ al factorilor profesionali este diferit de la o țară la alta.<sup>55,56</sup>

Deși unii autori au incriminat consumul de cafea ca factor în dezvoltarea unor neoplazii, studiile recente sugerează că nu există o asocieră clară între acestea. Problema majoră care apare în evaluarea independentă a consumului de cafea ca factor de risc este legată de asocierea cu fumatul.<sup>57,42,45</sup>

Consumul de îndulcitori precum ciclamații și zaharina care sunt potențiali factori ai carcinogenezei reprezintă o preocupare pentru utilizarea acestor produse de către oameni. Unii autori au combătut această ipoteză, afirmând că mecanismul biochimic al carcinogenezei este diferit la om față de animale.<sup>42,44,47,48,52,</sup>

Consumul ridicat de analgezice precum fenacetina, pare să fie corelat cu o creștere a incidenței cancerului de vezică urinară, fapt ce a dus la interzicerea utilizării acestuia. Acetaminofenul este utilizat la scară largă pentru tratarea durerii. Metaboliții acestuia sunt compuși care au o structură chimică similară cu unii compuși care se găsesc și în vopselele anilinice.<sup>48</sup>

Excesul de grăsimi, săruri de metale grele, nitriți și consumul de apă bogată în clor pot fi incriminate în dezvoltarea tumorilor vezicii urinare. Consumul redus de lichide pare, de asemenea, să fie unul dintre factorii incriminați în carcinogeneză. Vezica urinară este organ de depunere al urinei, lucru care determină o acțiune pe termen lung a factorilor carcinogeni asupra uroteliului.<sup>44,47</sup>

Infecția și inflamația cronică au fost implicate în etiologia tumorilor vezicii urinare mai ales datorită nitriților urinari apăruiți în infecțiile cronice. Se pare că pacienții cu cistită recurentă, infecții sau inflamații a vezicii urinare rezultate după explorarea instrumentară a tractului urinar, a litiazei vezicii urinare, cateterism uretro-vezical sau reziduu vezical, prezintă un risc ridicat de a dezvolta cancer de vezică urinară. Cistita de la infecții cu *Schistosoma hematobium* (frecvent întâlnită în Africa) reprezintă un factor important în dezvoltarea carcinomului scuamos al vezicii urinare.<sup>42,44,47</sup>

Conform multor studii, la pacienții care au fost tratați cu ciclofosamidă pentru diverse neoplazii, riscul de dezvoltare a unui neoplasm de vezică este de 9 ori mai mare, fapt ce incriminează și chimioterapia ca factor de risc în apariția acetui tip de neoplasm.<sup>44,47</sup>

Femeile care sunt tratate prin radioterapie pentru cancerul de col uterin au un risc să dezvolte o tumoră vezicală de 2-4 ori mai mare, de obicei cu un grad ridicat de anaplazie. Efectul mutagen al radiațiilor este bine cunoscut.<sup>43,44,58</sup>

Neoplasmul vezical familial este foarte rar, comparativ cu alte tipuri de tumori.<sup>59</sup>



Lupu S, Scârneciu I, Boja R, Scârneciu C, Lupu AM. *Considerations regarding the Implications of Risk Factors on Bladder Tumors*, Bulletin of the University Transilvania of Brasov. 2011;4(1):73-76.

Scopul acestui studiu a fost să evalueze importanța și probabilitatea apariției factorilor de risc în dezvoltarea de cancerului de vezică urinară prin prisma experienței Clinicii de Urologie Brașov.

În acest sens, a fost selectat un lot de 244 de pacienți care au fost diagnosticați și tratați endoscopic (TURv) pentru tumori vezicale non-musculoinvazive în perioada 2006-2010 în Clinica de Urologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov.

Dintre aceștia, 182 au fost diagnosticate histopatologic ca T1. Grupul selectat pentru studiu a fost format din 106 pacienți cu tumori T1 ale vezicii urinare. Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 42 și 74 ani cu frecvență mai mare în a șaptea decadă de vârstă.

Distribuția pe vârste arată că incidența cea mai mare a fost la pacienții cu vârsta peste 50 de ani, în special în decada a 7-a a vieții, care confirmă datele din literatură.(Fig. 4)

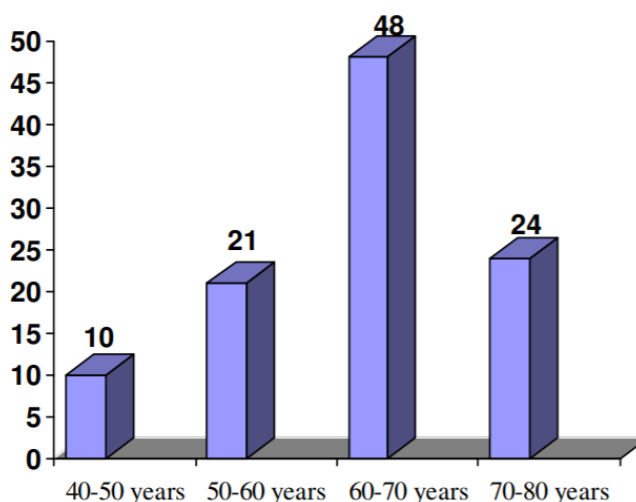


Fig.4. Distribuția bazată pe vârstă

Distribuția pe sexe arată o incidență mai mare la pacienții de sex masculin cu un raport de 2.2 / 1 (71 bărbați și 32 femei). Statisticile globale menționează o variație între 2,7 / 1 și 4/1 cu un raport mediu de 3/1. (Fig. 5)

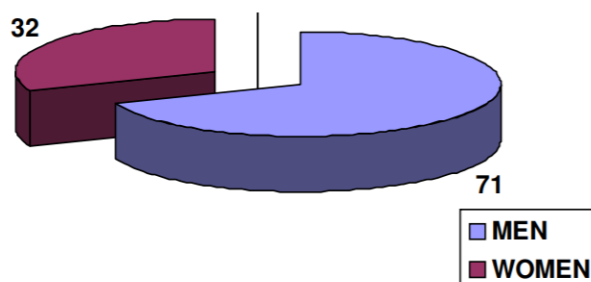


Fig.5. Distribuția bazată pe gen

În ceea ce privește factorii de mediu, studiul a arătat o preponderență mai mare la pacienții din mediul urban (74 de pacienți), lucru explicat în primul rând de către o mai mare accesibilitate la servicii medicale și descoperirea mai rapidă a acestor tumori datorită accesibilității la investigații imagistice. Incidența mai mare în mediul urban poate fi, de asemenea, explicată prin expunerea mai mare la factorii de risc. (Fig. 6)

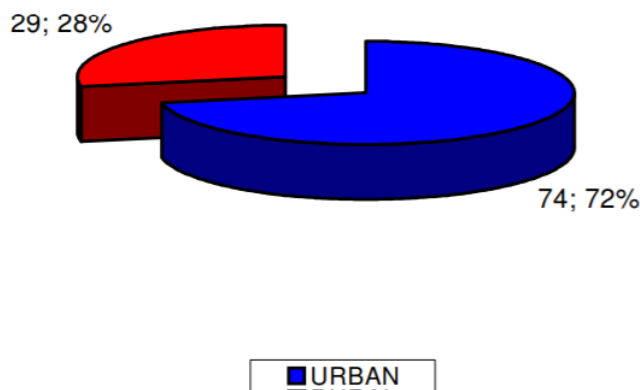


Fig.6. Distribuția bazată pe mediul de proveniență

În timpul anamnezei au fost colectate date referitoare la posibili factori de risc. În scopul de a analiza statistica datelor obținute, un alt grup de 47 de pacienți au servit ca grup de control. Literatura de specialitate susține că mediul urban reprezintă un factor de risc în dezvoltarea tumorilor vezicii urinare. Pentru a verifica această ipoteză am calculat riscul relativ (Odds ratio) și riscul absolut (Risc ratio) pentru acești pacienți, obținând în consecință două alternative:

1. Ipoteza nulă: între apariția tumorilor vezicii urinare și mediul urban nu există conexiune;

2. Ipoteza alternativă: mediul urban este un factor de risc în dezvoltarea tumorilor vezicii urinare.

Analiza datelor a indicat un  $p = 0,169201528$ , mai mare de 0,05, prin urmare, nu există o semnificație statistică între cele două variabile. De asemenea valoarea  $OR = 1,4460$  cu IC 95% (0.6942 ; 3.0118) indică faptul că mediul urban este un factor de risc pentru dezvoltarea tumorilor vezicii urinare. În concluzie, se poate spune că, deși datele nu sunt statistic diferite, analiza acestora indică o creștere a riscului pentru pacienți din mediu urban. Valoarea OR de 1.4460 înseamnă că există o șansă mai mare de 1,44 pentru o persoană din mediul urban să dezvolte cancer de vezică urinară.

Cel mai important factor de risc în dezvoltarea tumorilor vezicii urinare este fumatul. În grupul de studiu, 52 de pacienți au declarat că sunt sau au fost fumători activi. Pentru a verifica această ipoteză am calculat coeficientul de cotă și Riscul de risc și am venit cu două alternative:

1. Ipoteza nulă: între dezvoltarea tumorilor vezicii urinare și fumatul nu există legătură;

2. Ipoteza alternativă: fumatul este un factor de risc în dezvoltarea tumorilor vezicii urinare.

Analiza datelor a arătat valoarea  $p = 0,0016246275$ , mai mic decât  $0,05$ , prin urmare există o diferență statistică semnificativă între cele două variabile. De asemenea, valoarea OR  $0 2.9299$  cu IC 95% (1.4249; 6.0246); indică faptul că fumatul reprezintă un factor de risc în dezvoltarea tumorilor vezicii urinare.

În concluzie, analiza datelor de la grupul de studiu arată o creștere a riscului pentru pacienții care fumează. Valoarea OR  $2.9299$  înseamnă că există  $2.9299$  șanse pentru ca o persoană care fumează să dezvolte cancer de vezică urinară. În conformitate cu studiile publicate până acum, continuarea fumatului este un element de prognostic negativ, fiind responsabil pentru o creștere a recurențelor.

Un alt factor de risc pentru dezvoltarea tumorilor vezicii urinare este ocupația pacienților. Lucrătorii în industria vopselelor, cauciucului, producătorii de piele, material plastic, industria textilă, veniți în contact cu aminele aromatice sunt teoretic mai predispuși la a dezvolta tumori vezicale. Pentru ca noi să verificăm ipoteza am calculat OR și RR pentru pacienții din grupul de studiu și au apărut două alternative:

1. Ipoteza nulă: între dezvoltarea tumorilor vezicii urinare și ocupație nu există legătură;

2. Ipoteza alternativă: ocupația este un factor de risc pentru dezvoltarea tumorilor vezicii urinare.

Am identificat care sunt profesiile cu risc care predispon teoretic la dezvoltarea tumorilor vezicii urinare și am efectuat, în mod corect, anamneza pacienților.

Analiza datelor a indicat valoarea  $p$  de  $0,3861209658$ , mai mare de  $0,05$ , prin urmare nu există diferențe statistice semnificative între cele două variabile. De asemenea,

valoarea OR de 1,1261 cu IC 95% (0,5238, 2,4208) indică faptul că profesia este un factor de risc pentru dezvoltarea tumorilor vezicii urinare. În concluzie, chiar dacă nu este semnificativă din punct de vedere statistic, analiza datelor de la lotul de studiu prezintă o creștere a riscului la persoanele care sunt predispuse la riscuri ocupaționale. Valoarea OR = 1.1261 înseamnă că există 1.1261 mai multe șanse ca o persoană cu acest factor de risc să dezvolte neoplasm al vezicii urinare.

Deși statistic nesemnificativ și cu o valoare mai mică în comparație cu alte date din literatură, riscul este ceva mai mare pentru pacienții care au lucrat în mediile cu risc ridicat. Pe acest subiect există numeroase contradicții, diferite de o țară la alta, fapt răspunzător de distribuția ocupațiilor în jurul glob.

În Brașov și împrejurimile sale a existat o industrie a coloranților chimici, industrie textilă și a tipografiei, lucru care poate explica datele obținute.

Datorită caracterelor de recurență cronice și multiple ale tumorilor vezicii urinare, acestea ridică o mare problemă financiară.

Chiar dacă există cazuri de tumori vezicale diagnosticate în primii ani de viață, acestea sunt mult mai frecvente la pacienți cu vârste de peste 50 de ani și mai ales în cea de-a șaptea decadă de viață, studiul nostru arătând că 40,60% dintre pacienți au vârsta cuprinsă între 60 și 70 de ani.

Tumorile vezicii urinare sunt mai frecvent întâlnite la pacienții de sex masculin (2,2 / 1 în cazul studiului nostru) și în special în mediul urban (74,72%).

Studiul nostru a demonstrat că fumatul este asociat cu dezvoltarea tumorilor vezicii urinare, iar fumătorii și foștii fumători au cu 2,92 mai multe șanse să dezvolte acest tip de neoplazie. Din momentul renunțării la fumat, riscul pacienților scade cu peste 30% în primii 4 ani și cu peste 60% după 25 de ani. Cu toate acestea, riscul de dezvoltare a neoplaziei la un pacient fost fumător nu va fi niciodată la fel de scăzut ca la un nefumător.

Prin urmare, rezultatele studiului sunt contradictorii, alți factori de risc ar putea fi implicați (cele mai importante fiind accesul pacientului la investigațiile clinice și paraclinice). Oricum, studiul nu indică o legătură statistică importantă între mediul urban și riscul de a dezvolta cancer al vezicii urinare, dar arată o creștere de 1,44 a riscului populației urbane de a dezvolta acest tip de neoplazie.

Datele disponibile momentan arată în mod clar o implicare mult mai mare a factorului de risc ocupațional și de mediu în dezvoltarea tumorilor vezicii urinare, comparativ cu alte tipuri de neoplazie. În prezent sunt studiate aspectele genetice, care încearcă să explice de ce unii pacienți, chiar puternic expuși unor factori de risc, metabolizează rapid substanțele carcinogene și nu dezvoltă acest tip de neoplazie.

Nu trebuie să uităm că un tratament corect al patologiei tumorale vezicale presupune identificarea și stabilirea unor variabile diagnostice cum ar fi localizarea tumorală, stadiul clinic, gradul, tipul histopatologic, precum și prezența multicentricității tumorale.<sup>60,61,62</sup>

Conform literaturii, la prima prezentare, aproximativ 70% dintre pacienții internați pentru această patologie prezintă tumori vezicale non-musculoinvazive. Dintre acestea, aproximativ 70% sunt stadiul Ta, un procent de 20% stadiul T1 și aproximativ 10% sunt în stadiul CIS. Evoluția naturală a acestora este dependentă de doi factori: recidiva tumorală și progresia către metastazare sau infiltrare. Aceștia sunt distincți dar într-o relație de interdependență.<sup>60,63,64</sup>

Rezecția transuretrală (TURv) reprezintă, conform ghidurilor în vigoare, tratamentul „gold standard” pentru tumorile vezicale non-musculoinvazive. Principalul scop al acesteia este terapeutic, dar se poate utiliza și în scop diagnostic. Tratamentul endoscopic are șanse mari curative pentru tumorilor vezicale non-musculoinvazive. Totuși, TURv s-a dovedit a fi insuficientă ca unică modalitate de tratament, iar terapia

instilațională a devenit o parte importantă în tratamentul tumorilor non-musculoinvazive.

Rolul terapeutic al terapiei instilaționale cu chimioterapice este îndeplinit prin distrugerea celulelor tumorale restante iar rolul său adjuvant prin prevenirea reimplantării celulelor tumorale după rezecție. Aceasta are și rol profilactic prin prevenirea recurenței și a progresiei tumorale. Substanțele disponibile pentru terapia instilațională sunt: chimioterapice (precum Mitomicin C , Epirubicin, Doxorubicin), BCG-ul, interferon și IL2.<sup>62,64,66</sup>

Conform ghidurilor Asociației Europene de Urologie (EAU), în tumorile vezicale non-musculoinvazive cu risc intermediar (pTaG2 multifocal, pTa multi recidivant, pT1G1 multifocal sau pT1G2 unic), tratamentul adjuvant instilațional cu chimioterapice reprezintă indicația de elecție.<sup>66,67</sup>

Efectele imunoterapicului Bacilul Calmette-Guérin (BCG) sunt recunoscute în tratamentul instilațional adjuvant al tumorilor vezicale non-musculoinvazive, fiind eficient atât în ceea ce privește prevenirea recidivelor, cât și a progresiei tumorilor non-musculoinvazive.<sup>68,69</sup>

Datorită eficacității sale, dovedită de numeroase studii, este considerat tratamentul cel mai indicat pentru tumorile vezicale non-musculoinvazive cu risc crescut (pTa-T1 G3, CIS, pT1 multifocal sau în cazul tumorilor pT1 recidivate mai devreme de 6 luni), dar și în situațiile în care tratamentul chimioterapic intravezical nu se dovedește a fi eficient.<sup>70,71</sup>

În aceasta direcție, am elaborat un studiu (Lupu S, Scârneciu I, Boja R, Scârneciu CC, Lupu AM. *Tratamentul adjuvant instilațional cu chimioterapie și BCG în tumorile vezicale non – invazive*. Romanian Journal Of Urology.2011;10(2):49-54) cu scopul de a evalua răspunsul tumorilor vezicale non-musculoinvazive la tratamentul adjuvant instilațional cu BCG și chimioterapice.

Studiul nostru arată o evoluție net favorabilă a pacienților care au primit tratament instilațional adjuvant cu BCG sau chimioterapice, evoluția fiind cu atât mai bună cu cât se respectă recomandările de tratament privind gradul de risc al tumorii. Principalele beneficii ale tratamentelor instilaționale sunt reducerea recidivelor și scăderea progresiei tumorale.

Instilațiile endovezicale cu BCG declanșează o serie de reacții imunologice ce au ca rezultat final activarea efectorilor anti-tumoralii. Răspunsul imun local depinde de anumiți factori precum tipul, doza și durata de acțiune a vaccinului sau de caracteristicile imuno-histologice ale tumorii primare precum și profilul imunologic al pacientului.

Protocolul terapeutic de inducție a tratamentului instilațional cu BCG rămâne același, recomandat de Morales, și presupune instilații săptămânale cu BCG timp de 6 săptămâni consecutiv. Majoritatea autorilor sugerează ca instilațiile să nu fie administrate mai devreme de 14-21 zile postoperator, de la rezecția tumorii prin TURv, datorită faptului că mucoasa vezicală este încă necicatrizată, fapt ce duce la o creștere mai mare a riscului de diseminare bacilară. Unii autori recomandă cure lunare de întreținere, pe o perioadă de timp variabilă (4 - 36 luni). Reevaluarea cistoscopică rămâne obligatorie în primii 2 ani la fiecare 3 luni.<sup>72</sup>



Scârneciu I, Lupu S, Scârneciu CC, Lupu AM, Scârneciu V. *Experiența Clinicii de Urologie Brașov în tratamentul adjuvant al tumorilor vezicale superficiale pe o perioadă de 8 ani*, JMB 2010;4(2):51-54.

Acest studiu a fost realizat pentru a evalua eficacitatea și siguranța tratamentului instilațional cu BCG la pacienții cu tumori vezicale non-musculoinvazive, prin prisma progresiei tumorale și a ratelor de recidivă.

În acest sens a fost ales un lot de 91 pacienți cu tumori vezicale non-musculoinvazive, cu vârste cuprinse între 42 și 74 ani, tratați prin TURv, urmată de tratament instilațional cu BCG internați în Clinica de Urologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov în perioada 2002 – 2010.

Structura lotului de studiu, în funcție de rezultatul anatomopatologic a fost: tumori vezicale pT1G1 (tumori multiple) în 23% dintre cazuri, tumori vezicale pT1G2 (tumori multiple) în 33,5% dintre cazuri, tumori vezicale pT1G3 în 36,1% dintre cazuri și CIS în 7,4% dintre acestea.

Lotul a fost format din bărbați în procent de 68% și femei în procent de 32%. Simptomatologia la momentul internării a fost reprezentată de hematurie macroscopică pentru 81% dintre pacienți, retenție completă de urină pentru 2,3% dintre pacienți, iar un procent de 16,7% fiind asimptomatici.

Potențialii factori de risc pentru apariția tumorilor vezicale precum actuali sau foști fumători în procent de 59,3% și expunerea profesională (lucrători în industria cauciucului, industria coloranților chimici, pielăriei sau a vopselelor) în procent de 5,45% au fost identificați în cadrul anamnezei. Un procent de 35,75% dintre pacienți nu au prezentat o cauză aparentă.

În vederea atingerii scopului terapeutic s-a administrat o doză de atac (însemnând o instilație pe săptămână timp de 6 săptămâni consecutive), urmată de tratamentul de întreținere (o instilație pe lună timp de 1 an).

Urmărirea pacienților supuși TURv pentru tumori vezicale non-musculoinvazive stadializate T1 cuprinși în acest studiu a fost efectuată la fiecare 3 luni în primul an, în al doilea și al treilea an la fiecare 6 luni și o dată pe an ulterior. Aceasta a cuprins investigații clinice și paraclinice precum analize uzuale de laborator, ecografie reno-vezicală, uretrocistoscopie și în cazul recidivelor tumorale examen histopatologic.

Principalele efecte secundare datorate administrării intravezicale prin instilații cu BCG au fost loco-regionale (polakiurie tranzitorie 87%, disurie tranzitorie 72%, hematurie macroscopică apărută între 12 și 24 ore postinstilațional 48,5%, imperiozitate micțională tranzitorie 33,4%, cistită TBC confirmată histopatologic și care a necesitat tratament tuberculostatic cu întreruperea tratamentului instilațional 3%, epididimită sau orhiepididimită acută vindecate conservator 4,56%) și sistemice (febră moderată în 43,7% dintre cazuri, frison în 5,6% dintre pacienți și febră înaltă la numai 2% din numărul de pacienți incluși în lotul de studiu).

Rata de recidivă tumorală este surprinsă în tabelul 6.

Tabel 6

	la 2 ani	la 5 ani
pT1G1	7,8%	19,7%
pT1G2	12,3%	24,8%
pT1G3	21,3%	29,2%
CIS	37,5%	57,8%

La pacienții cu tumori vezicale non-musculoinvazive recidivate, aflați în tratament instilațional cu BCG (tumori cu grading mic) protocolul a fost reluat complet după ce s-a efectuat reintervenția endoscopică (reTURv).

Progresia tumorală a apărut la 5 dintre pacienți, reprezentând 5,49%. Dintre aceștia, 3 pacienți diagnosticați histopatologic G3 și 2 diagnosticați G2. În toate aceste cazuri, pacienții au fost supuși cistectomiei totale cu derivație urinară. Grading-ul tumoral a crescut la 6 dintre pacienți (6,59%), la 4 dintre aceștia de la G2 la G3 iar 2 pacienți de la G1 la G2.

Un număr de 5 pacienți au decedat (5,49%): 2 dintre aceștia datorită determinărilor secundare cerebrale (la 2 ani după efectuarea cistectomiei totale), unul prin recidivă tumorală pelvină (la 18 luni după cistectomia totală) și 2 care au refuzat cistectomia totală dar au beneficiat de tratament oncologic sistemic.

Tumorile non-musculoinvazive ale vezicii urinare reprezintă o afecțiune heterogenă, cu potențial biologic variabil și imposibil de prevăzut de la un individ la altul. La ora actuală se consideră că orice pacient trebuie să beneficieze de un tratament adjuvant instilațional după rezecția completă a tumorii vezicale superficiale.<sup>73,74</sup>

Tratamentul instilațional cu BCG, reprezintă o modalitate foarte eficientă de prevenire a recidivelor și progresiei tumorale. Fiind dependentă de grading-ul tumoral, rata de răspuns favorabil, în acest studiu, evidențiază diferențe semnificative privind recidiva tumorală între stadiile G1, G2, respectiv G3.

Reacțiile adverse ale terapiei instilaționale cu BCG sunt în general tranzitorii și nu pun probleme privind siguranța pacientului. Frecvența acestora crește de obicei pe parcursul tratamentului instilațional cu BCG. Pacienții care au prezentat astfel de reacții au fost tratați cu antipiretice și AINS, cu răspuns bun la terapie, nefiind necesară întreruperea tratamentului instilațional sau amânarea acestuia.

Totuși, în cazul a 5 dintre pacienții din lotul studiat a fost necesară întreruperea tratamentului instilațional cu administrarea de tuberculostatice datorită faptului că 2 pacienți au prezentat reacții sistemice marcate și 3 au dezvoltat cistită TBC. O condiție deosebit de importantă pentru a asigura complianța pacientului la tratamentul instilațional este consilierea prealabilă și concisă a acestuia privind posibilele reacții adverse și tratamentul acestora.

Răspuns complet, fără recidivă clinică și histopatologică sub tratament instilațional cu BCG la 5 ani a fost evidențiat la 72% din pacienți, fapt care dovedește valoarea terapeutică a imunoterapiei.

Deși tumorile G3 au un potențial evolutiv și recidivant mai mare decât tumorile pT1G1 sau G2, tratamentul instilațional cu BCG are indicație de elecție și în cazul tumorilor multiple cu acest grading. Instilațiile cu BCG sunt obligatorii în tratamentul tuturor tumorilor vezicale non-musculoinvazive recidivate.<sup>75,76,77</sup>

Cistectomia radicală este indicată în cazul în care se evidențiază progresie a stadializării (T2) sau a gradului (G3) recidivei tumorale sub terapie cu BCG. Urmărirea atentă, periodică, a pacienților tratați endoscopic prin TURv pentru tumori vezicale non-musculoinvazive pT1G3, are posibilitatea de a asigura acestora o bună calitate a vieții și evită practicarea cistectomiei radicale, fiind un element atât de prognostic cât și de tratament precoce al recidivelor tumorale.<sup>78,79,80</sup>

În acest studiu nu s-au identificat diferențe semnificative cu privire la eficiența și reacțiile adverse, între diferitele preparate cu BCG. Imunoterapia instilațională cu BCG reprezintă tratamentul adjuvant de primă intenție a tumorilor vezicale non-musculoinvazive până la descoperirea altor tratamente instilaționale mai eficiente.

Cistosopia este cea mai importantă investigație imagistică pentru diagnosticul tumorilor vezicale și urmărirea pacienților după TURv. Însă cistosopia în lumină

convențională (WLI) poate duce la omiterea unor leziuni, mai ales când vorbim despre formațiuni milimetrice sau CIS. Astfel, un nou tip de cistoscopie este utilizată în ultimii ani, și anume, cistoscopia în bandă îngustă (NBI). Metoda se realizează prin plasarea unor filtre de bandă îngustă în fața unei surse de lumină albă convențională (WLI), obținându-se iluminarea țesuturilor cu o anumită lungime de undă. Această tehnică optică filtrează lumina albă în două benzi de lumină în spectrul albastru (415nm) și verde (520nm).

Cistoscopia NBI este utilă în special în evaluarea procesului de neoangiogeneză anormală din displazia de grad înalt și cancerul precoce. Un studiu comparativ (Harry W. Herr, S. Machele Donat) din 2008 a concluzionat că cistoscopia NBI a îmbunătățit detectarea tumorilor recurente ale vezicii urinare cu 12% față de cistoscopia convențională. Același studiu susține că la 56% din pacienți cistoscopia NBI a evidențiat tumoră suplimentară față de pacienții care au efectuat cistoscopie cu lumină convențională.

În concluzie, cistoscopia NBI evidențiază tumori papilare foarte mici, care nu pot fi vizualizate la cistoscopia cu lumină convențională, îmbunătățește vizibilitatea vaselor capilare și crește contrastul dintre un epiteliu normal și un epiteliu ușor reliefat (CIS).

Scârneciu I, Bănuță IA, Scârneciu C, Brinză A, Maxim L, Lăculeanu AG, Porav HD, Todea MC, Ghirca V, Orsolya M. *The role of Narrow-band Imaging cystoscopy in non-muscular invasive bladder cancer management* REV.CHIM.(Bucharest). 2019;70(5):1871-1874

Acest studiu și-a propus să determine dacă NBI poate îmbunătăți detectarea carcinomului non-musculoinvaziv al vezicii urinare și, de asemenea, să urmărească gestionarea acestor cazuri. Astfel am elaborat un studiu prospectiv în care am comparat cele două tehnici de imagistică (WLI și NBI) pe un total de 416 de pacienți cu vârste cuprinse între 34 și 80 de ani prezentând tumori primare sau recurente cunoscute. Studiul a fost efectuat între septembrie 2017 și februarie 2019, utilizând un sistem Olympus NBI iar tehnica a constat în evaluarea vezicii urinare cu WLI și apoi efectuarea unei reevaluări în NBI.

Au fost examinați cistoscopic un număr de 416 pacienți, cunoscuți cu formațiuni tumorale, în lumină albă, urmată de reevaluare în NBI în același timp și rezecție transuretrală a formațiunilor tumorale suspecte în scop biptic.

În total, au fost efectuate 416 cistoscopii cu WLI și NBI, la 185 femei (44,47%) și 231 bărbați (55,52%). În 178 de cazuri (42,78%) pacienții au prezentat tumori primare și 238 de cazuri (57,21%) au prezentat recidive tumorale. Din numărul total de cazuri cu recurențe tumorale, 154 pacienți (64,70%) au prezentat instilații anterioare, iar în 84 de cazuri (35,29%) nu s-a raportat tratament instilațional. În 182 de cazuri (37,5%), BNI a detectat încă 1 până la 3 noi tumori după efectuarea cistoscopiei WLI, împărțită după cum urmează: 1 tumoră la 84 pacienți (46,15%), două tumori în 69 cazuri (37,91%) și trei tumori la 29 (15,93%) pacienți. Pentru evaluările efectuate cu BNI au fost necesare 2 luni în vederea evitării rezultatelor fals pozitive. (Tabel 7)

Table 7 - Rezumarea caracteristicilor lotului de pacienți

<b>PATIENTS</b>	<b>NUMBER (%)</b>
	416
<b>GENDER</b>	
MALE	231 (55.52%)
FEMALE	185 (44.47%)
<b>AGE (AVERAGE)</b>	34-80 years (55.3)
<b>BLADDER TUMOR</b>	
PRIMARY	178 (42.78%)
RECURRENT	238 (57.21%)
<b>PRIOR INSTILLATIONS</b>	
YES	154 (64.70%)
NO	84 (35.29%)
<b>NEW TUMORS IDENTIFIED ON NBI</b>	
1 TUMOR	84 (46.15%)
2 TUMORS	69 (37.91%)
3 TUMORS	29 (15.93%)

Rezultatul histopatologic a indicat stadiul pTa în 280 de cazuri (67,3%), la 115 (27,64%) dintre pacienți pT1, iar în 21 dintre cazuri (5,04%) a fost identificat CSI. De asemenea, 205 pacienți (49,27%) au prezentat gradul 1, în 124 de cazuri (29,8%) am identificat gradul 2, iar gradul 3 a fost găsit la 87 pacienți (20,91%). (Tabel 8)

Table 8 - Rezultatul histopatologic pentru leziunile identificate prin WLI și NBI

<i>HISTOPATHOLOGICAL RESULTS</i>	<i>NUMBER (%)</i>
<b>STAGE</b>	
<i>pTa</i>	280 (67.3%)
<i>pT1</i>	115 (27.64%)
<i>CIS</i>	21 (5.04%)
<b>GRADING</b>	
<i>G1</i>	205 (49.27%)
<i>G2</i>	124 (29.8%)
<i>G3</i>	87 (20.91 %)

Este esențial în managementul NMIBC să se identifice toate leziunile tumorale prin această tehnică de diagnosticare, detectând eventualele leziuni neoplazice ale vezicii urinare, (Fig. 7) în loc să le descoperim la o evaluare ulterioară, cu grade de diferențiere și stadializare mai mari<sup>85,86</sup>, deoarece acestea au un risc de progresie la cinci ani de aproximati 17-45%.<sup>87,88,89</sup>

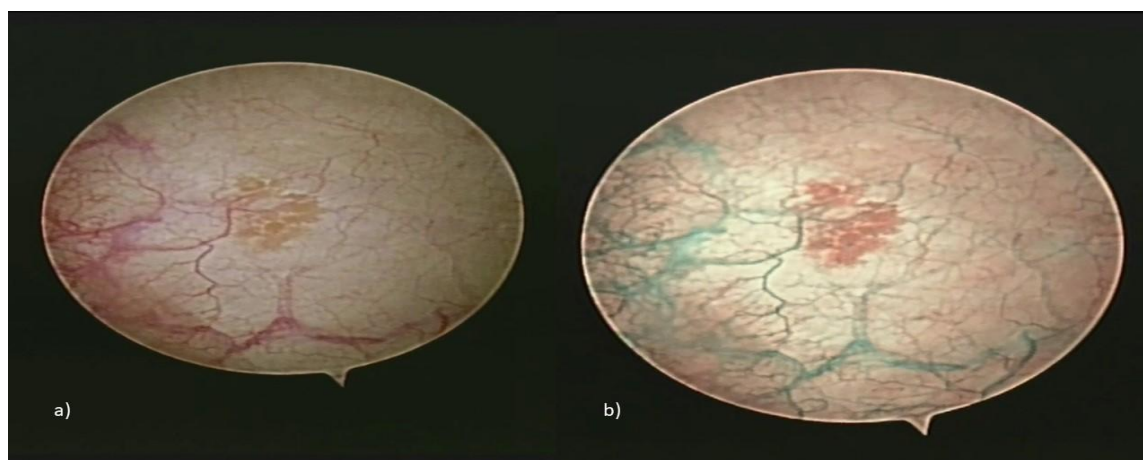


Fig. 7 – Leziuni neplazice ale vezicii urinare a) leziune tumorală neobservată în WLI b) detecție îmbunătățită în NBI



Evaluarea BNI și TURV din NMIBC demonstrează că pacientul prezintă mai puține recurențe ulterioare și la un interval de timp mai îndelungat decât evaluarea WLI.<sup>90</sup> Orice tumori trecute cu vederea vor fi considerate recurente la o evaluare ulterioară.<sup>91</sup>

Două articole care au comparat eficacitatea tratamentului utilizând WLI și NBI TURv arată că rata de recurență la 3 luni a fost de 15,0%, respectiv 30,5%<sup>92</sup> sau de 3,9% respectiv 16%.<sup>93</sup>

Un alt studiu arată că au apărut variații minime între un urolog începător și unul cu mai multă experiență în detecția NMIBC în NBI, concluzionând că nu există o curbă de învățare în ceea ce privește stăpânirea tehnicii cistoscopiei în NBI și a TURV.<sup>94</sup> Articolul din Herr et al demonstrează că variațiile la nivel individual între urologii care utilizează NBI nu au niciun impact asupra calității managementului NMIBC<sup>95,96</sup>, dar numărul de biopsii care afectează mucoasa normală poate afecta specificitatea procedurii.<sup>97</sup>

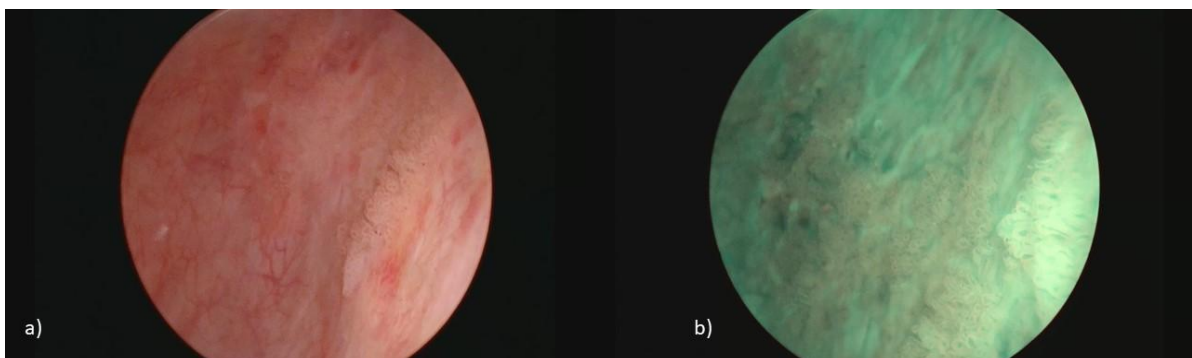


Fig. 8 - *Leziuni neoplazice ale vezicii urinare: a) Evaluare incompletă a tumorilor în WLI; b) Aspectul leziunii în NBI*

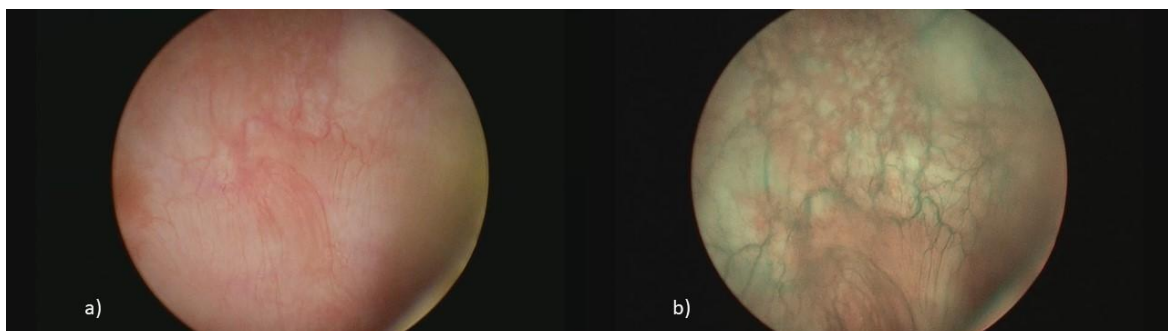


Fig. 9 - *Leziuni neoplazice ale vezicii urinare: a) Imagine în a CIS; b) Aspectul aceleiași leziuni în NBI*

Acest studiu arată că cistoscopia NBI și TURV îmbunătățesc semnificativ detectarea NMIBC primar și recurent în comparație cu WLI, în special pentru leziunile Ta și CIS. Pacienții diagnosticați cu tumori vezicale care au fost investigați prin cistoscopie WLI, atunci când s-au efectuat investigații suplimentare, cum ar fi cistoscopia NBI au avut mai puține recurențe ulterioare și intervale mai lungi de recurență.

La pacienții cu instilație anterioară a vezicii urinare, evaluarea NBI trebuie efectuată după o perioadă sigură de timp, pentru a evita rezultatele fals pozitive date de modificarea arhitecturii vaselor de sânge.

### **I.1.2. Incontinența urinară – abordare multidisciplinară**

Pacientele cu incontinență urinară, fie că este de efort, prin imperiozitate sau mixtă, fie funcțională, ajung să fie diagnosticate și ulterior tratate de specialiști atât din domeniul urologiei cât și cel al ginecologiei. De aceea, o abordare multidisciplinară a acestui tip de patologie este imperios necesară.

În această direcție, împreună cu colegii ginecologi am publicat un review în *Journal of the Pakistan Medical Association* (Moga AM, Banciu S, Dimienescu GO, Bigiu FN, Scârneciu I. *Botulinum-a toxin's efficacy in the treatment of idiopathic overactive bladder*. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2015; 65(1): 76-80.) în care se discută tratamentul standard pentru vezica urinară hiperactivă. Acesta începe cu educarea pacienților și terapia comportamentală, urmate de tratamentul cu agenți antimuscarinici. Pentru pacienții cu incontinență urinară prin imperiozitate micțională refractară la terapia antimuscarinică, în prezent, atât Asociația Americană de Urologie (AUA), cât și ghidurile Asociației Europene de Urologie (EAU) sugerează că ar trebui oferită ca opțiune terapeutică injectarea intravezicală cu toxină botulinică A. Mecanismul de acțiune al toxinei botulinice A include inhibarea

eliberării neurotransmițătorilor din vezicule și exprimarea axonală a receptorilor capsaicinici și purinergici în suburotelu, precum și atenuarea sensibilității centrale.

Studii multiple, randomizate, controlate placebo, au demonstrat că toxina botulinică A este un tratament eficient pentru pacienții cu hiperactivitate detrusoriana idiopatică sau neurogenă refractară la tratament. Episoadele de incontinență urinară, capacitatea cistometrică maximă și presiunea maximă a detrusorului au fost îmbunătățite mult la pacienții tratați cu toxină botulinică A comparativ cu placebo. Prin urmare, toxina botulinică A oferă o opțiune eficientă de tratament pentru pacienții cu vezică hiperactivă refractară.

Un alt review publicat în *Toxins Journal* asupra literaturii cu privire la eficiența toxinei botulinice tip A (BoNT-A) în patologia ginecologică și efectele pe termen lung și pe termen scurt ale administrării sale ( Moga MA, Dimienescu OG, Bălan A, Scârneciu I, Barabaș B, Pleș L. *Therapeutic Approaches of Botulinum Toxin in Gynecology*, in: *Toxins* (Basel). 2018;10(4):169-176.) arată că toxinele botulinice (BoNT) produse de mai multe specii anaerobe din genul *Clostridium* care, deși inițial au fost considerate toxine letale, astăzi își găsesc utilitatea în tratamentul unei game largi de patologii în diverse specialități medicale. Neurotoxina botulinică a fost identificată în șapte izoforme diferite (BoNT-A, BoNT-B, BoNT-C, BoNT-D, BoNT-E, BoNT-F și BoNT-G). Neurotoxic Botulinum poate produce mai mult de 40 subtipuri BoNT diferite și, recent, un nou serotip BoNT (BoNT-X) a fost raportat în unele studii. Nu s-a demonstrat că BoNT-X este într-adevăr o neurotoxină activă în ciuda LC activ catalitic, așa că ar trebui descrisă ca un pseudoserotip opt. Mecanismul de acțiune al serotipurilor este similar: ele inhibă eliberarea acetilcolinei din terminațiile nervoase, dar efectul lor terapeutic variază. Toxina botulinică tip A (BoNT-A) este serotipul cel mai studiat în scopuri terapeutice. În ceea ce privește patologia ginecologică, o serie de studii au raportat eficiența utilizării sale în tratamentul durerii

pelvine miofasciale, vaginismului, dispareuniei, vulvodiniei și al vezicii hiperactive sau incontinenței urinare.

Incontinența urinară reprezintă pierderea involuntară a urinei ce se întâlnește la ambele sexe, cu predominanță la cel feminin.<sup>98</sup> Incontinența urinară la bărbați poate avea multiple cauze. Una din cele mai întâlnite cauze este reprezentată de un obstacol al tractului urinar inferior ce poate duce la incontinența urinară prin prea plin. Cel mai frecvent obstacol întâlnit este BPH, deși nu trebuie uitate și alte patologii rare.<sup>99</sup>

Exista 2 categorii majore: incontinența urinară de stres și incontinența urinară prin imperiozitate. Incontinența urinară de stres se caracterizează prin pierderi de urină apărute în urma unei efort fizic, strănut, tuse; pe când incontinența urinară prin imperiozitate este reprezentată de pierdere de urină asociată cu senzația impunătoare de evacuare a conținutului vezicii urinare.<sup>98</sup>

Incontinența urinară reprezintă o problemă socio-economică cu un impact major asupra calității vieții.<sup>99,100,101,102</sup> În lipsa tratamentului de specialitate aceasta poate afecta calitatea vieții prin disconfortul creat dar și prin apariția infecțiilor urinare repetate. Asocierea dintre incontinența urinară prin imperiozitate și stentul ureteral montat pentru altă cauză poate cauza o altă patologie, și anume pielonefrită de reflux.<sup>103</sup>

Incontinența urinară severă are o prevalență între 6-10% în Europa și SUA. Tratamentul în cazul incontinenței urinare poate fi clasificat în:

Non-chirurgical: optimizarea ingestiei fluidelor, scădere ponderală, antrenamentul musculaturii pelvine (PFMT)<sup>104</sup>, dispozitive intravaginale.<sup>105</sup>

Medicamentos: estrogeni vaginali<sup>106</sup>, anticolinergice<sup>107</sup>, antagonisti beta 3 adrenergici, inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei<sup>108</sup>

Tratament invaziv: operația pentru incontinență de stres, neuromodularea și instilații intravezicale cu onabotulinumtoxin A.<sup>109</sup>

Scârneciu I, Brinză A, Bănuță AI, Scârneciu C, Porav HD, Todea MC, Ghirca V, Orsolya M, Maxim L. *Morbidity and efficiency of transobturator polypropylene mesh in treatment of urinary incontinence. A 12 year experience* REV.CHIM.(Bucharest). 2019;70(6):2261-2264

Banđeletele din polipropilena reprezintă, la momentul actual, prima linie de tratament chirurgical având o rată de success de peste 80% <sup>110</sup> cu o toleranță foarte bună.<sup>111</sup> Există la momentul actual două tehnici utilizate: transobturatorie TOT și TVT ce au la bază montarea unei banđelete din polypropilen.<sup>113</sup> Tehnica TOT a fost descrisă pentru prima dată în Olanda în 1998 ulterior fiind introdusă în Franța în 2001 și în SUA în 2003. <sup>113</sup>

Obiectivul principal al acestui studiu a fost să evalueze eficiența și morbiditatea asociată intervenției chirurgicale în maniera "in-out" TOT pentru incontinența urinară de efort și mixtă în cadrul secției de Urologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov.

Acest studiu a fost unul prospectiv și a inclus paciente care suferă de incontinență urinară de stres sau mixtă și care au fost supuse tratamentului chirurgical în manevra in-out TOT în perioada Ianuarie 2006 și Ianuarie 2018.

Toate pacientele au urmat o pregătire preoperatorie ce cuprinde: istoricul uroginecologic și obstetrical, examen clinic complet, probe uzuale de laborator, cistoscopie cu efectuarea manevrelor Marshall sau Ulmsteen, ecografie abdominală.

Criteriile de includere au fost reprezentate de diagnosticul de incontinență urinară pură de efort sau incontinență urinară mixtă. Criteriile de excludere au fost prolapsul vaginal mai mare de gradul 1 sau paciente ce suferă de dereglări psihiatrice sau neurologice.

Intervenția chirurgicală în manevra TOT a fost efectuată de către un singur medic urolog sub anestezie rahidiană.

Vizitele obligatorii în vederea reevaluării urologice au fost efectuate la 6 și 12 luni. În cazurile în care pacienta a prezentat complicații postoperatorii, aceasta se prezintă la consult în vederea reevaluării în afara programului prestabilit. Fiecare vizită includea: Ecografie Abdominală cu reziduu vezical postmicțional, evaluarea obiectivă și subiectivă a prezenței incontinenței urinare postoperatorii.

Am analizat, de asemenea, și incidența complicațiilor intraoperatorii, postoperatorii imediate și tardive.

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul EpiInfo Build 7.2.2.16 11/02/2018, cu un interval de încredere de 95%.

Din Ianuarie 2006 până în Ianuarie 2018, în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov, 301 paciente au urmat tratamentul chirurgical pentru incontinență urinară cu montarea bandetei în manevra TOT in-out. Toate intervențiile au fost efectuate sub anestezie rahidiană. În 86,38% (260) din cazuri, indicațiile în vederea tratamentului chirurgical au fost reprezentate de incontinență urinară pură de stres, iar în 13,62% de către incontinență urinară mixtă. Durata medie de spitalizare a fost de 4,7 zile, cu o durată minimă de 4 zile și maximă de 9 zile. Nu s-au efectuat alte intervenții chirurgicale concomitente.

În tabelul 1 sunt reprezentate caracteristicile generale ale grupului. Vârsta medie a pacientelor a fost  $57.9 \pm 10.4$  ani cu vârste cuprinse între 42 și 73 ani. Înălțimea medie a fost de 158 cm cu o deviație standard de 7 cm. Greutatea medie a pacientelor a fost de  $65,4 \text{ kg} \pm 10,8 \text{ kg}$  cu o medie a indicelui masei corporale de  $26,5 \pm 3,8$ . Dintre acestea, un număr de 46 paciente au prezentat un indice al masei corporale mai mare sau egal cu  $30 \text{ kg/m}^2$ . Statusul hormonal a indicat ca 70,43% dintre paciente sunt în perioada de menopauză, dintre care la 53 de paciente (17,6%) s-a evidențiat hormonoterapia de substituție. 210 de paciente au precizat ca sunt active sexual.

Istoricul obstetrical evidențiază că 293 de paciente au avut cel puțin o naștere dintre care: 81 paciente au specificat nașterea naturală a unui făt macrosom, la 48 s-a efectuat cezariană, iar la alte 15 au fost necesare manevre suplimentare precum extragerea fătului cu ajutorul forcepsului. Histerectomia pentru neoplasm de col a fost observată la 27 dintre paciente (8,97%).

Un număr total de 108 paciente au declarat ca sunt fumătoare. Aproximativ o treime dintre paciente suferă de alte patologii asociate precum hipertensiunea arterială (29.23%), diabetul de tip II (5,98%). ( Tabel 9)

Tabel 9 – Caracteristicile lotului de paciente

Caracteristici	Total N=301
Vârsta medie (ani si DS)	57.9 +- 10.4
Înălțimea medie (cm si DS)	158 +-7
Greutatea medie (kg si DS)	65,4 +-10.8
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) media (DS)	26,5+-3.8
Menopauza n (%)	212 (70,43)
Hormonoterapie n (%)	53 (17,6)
Incontinența urinară de stress (%)	260 (64,45)
Incontinența urinară mixtă (%)	41 (35,55)
Activ sexuali (%)	210 (69,67)

Nașteri	
Macrosome 4000 g n (%)	81 (26,91)
Cezariană n (%)	48 (15,94)
Forceps/vacuum n (%)	15 (4,98)
Hipertensiune	88 (29,23)
Diabet	18 (5,98)
Histerectomie	27 (8,97)
Fumătoare	108 (35,88)

Hemoragie intraoperatorie mai mare de 150 ml a apărut la un număr de 15 paciente (4,98%). În niciunul dintre cazuri nu a fost necesară transfuzia. Nu a avut loc nicio perforație vaginală sau vezicală intraoperatorie.

În perioada postoperatorie, 17 paciente au prezentat retenție de urină după suprimarea cateterului Foley. Un alt cateter Foley a fost montat pentru încă 5-7 zile și nu a fost necesară extragerea bandelei. Trei dintre paciente au prezentat hematom postoperator la nivelul coapsei ce s-a remis sub tratament conservator și nu a necesitat evacuarea. Nu s-a determinat nicio complicație septică.

O pacientă a prezentat eroziune vaginală; pacienta nu a respectat recomandările privind abținerea sexuală. La examinarea de 1 an, o pacientă a prezentat dispareunie instalată de novo pentru care a fost prescris tratament local estrogenic.

Vezica hiperreactivă (OAB) "de novo" a fost raportată la 70 dintre paciente (23,25%) la 1 lună. La 12 luni s-a determinat o scădere a simptomatologiei datorate OAB la 61 de



paciente (20.26%). Acestea au beneficiat de tratament antimuscarinic cu ameliorarea simptomatologiei la 6 luni la 40 dintre cazuri. Celorlalte paciente li s-a recomandat onabotulinumtoxin A intravezicală.

Durerea inghinală a fost prezentă la 32 de cazuri (10,63%) și a debutat la 12 ore postoperator. La vizita de o lună doar 9 paciente (2,99%) au mai prezentat dureri. Doar o pacientă a mai prezentat dureri la reevaluarea la 1 an. (Tabel 10)

Tabel 10 – Incidența complicațiilor apărute

<b>Intraoperatorii</b>	
Hemoragie >150ml	15 (4,98)
<b>Postoperatorii timpurii</b>	
Hematom	3 (0,99)
Retenție de urină	17 (6,64)
<b>Postoperatorie tardive</b>	
Eroziune vaginală	1 (0,33)
Dispareunie de novo	1 (0,33)
OAB de novo	61 (20,26)
Dureri perineale/inghinale	1 (0,33)

Din totalul de 301 paciente, la 6 luni, toate s-au prezentat la reevaluarea urologică; 11 dintre acestea (3,65%) au neglijat reevaluarea urologică la 12 luni. Subiectiv, la 6 luni, pacientele au prezentat o rată a satisfacției în urma intervenției chirurgicale de 95,02% (286 cazuri). Rata obiectivă a succesului tratamentului la 6 luni a fost de 97% (292) fără a se evidenția modificări la cistoscopie cu efectuarea concomitentă a manevrelor Marshall sau

Ulmsteen. Este de notat că 7 femei din cele 11 care ulterior au neglijat reevaluarea urologică la 12 luni au prezentat teste pozitive la manevrele efectuate.

La evaluarea urologică la 12 luni s-au prezentat 290 de paciente (96,35%). Datorită abandonării reevaluărilor urologice, rata obiectivă a succesului tratamentului chirurgical a crescut până la 97,8% (284/290). Rata subiectivă a fost de 93,68%.

Am analizat factorii potențiali care ar putea fi implicați în recurența subiectivă sau obiectivă a IU: vârsta, mai mult de 2 nașteri pe cale vaginală, statusul hormonal (menopauză), IMC, fumatul, făt macrosom, operația cezariană. Recurența subiectivă a UI a fost asociată cu numărul nașterilor pe cale vaginală, cu semnificație statistică  $p=0,034$  și  $OR=5,427$  (Fig. 10). Alte modificări ce ar putea influența rata recurenței nu au fost identificate în acest studiu.

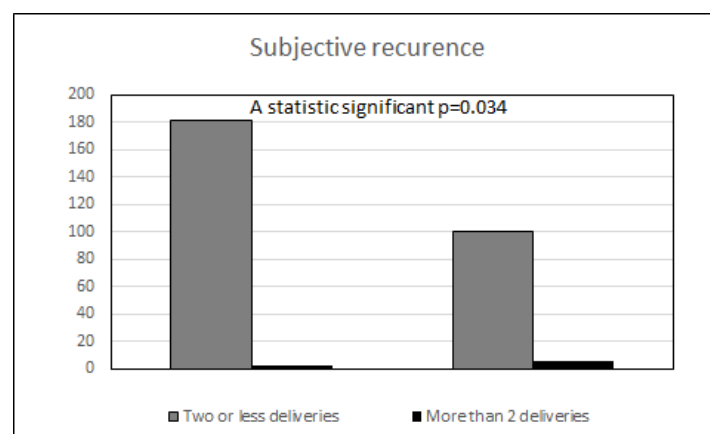


Fig. 10 - Subjective recurrence of UI associated with vaginal delivery

Am analizat de asemenea variabilele care pot fi implicate în OAB "de novo" la pacientele care au suferit intervenția chirurgicală. Nu au fost observate date semnificative din punct de vedere statistic.

Rata de vindecare subiectivă în acest studiu la reevaluarea la un an a fost 93,68%, în timp ce rata de vindecare obiectivă a fost 97,8%. Acest studiu are rezultate similare cu studiile descrise anterior de către Serrati M. et al<sup>114</sup> ce au prezentat rate de vindecare

subiectivă și obiectivă la 5 ani de 90,8% și 90,3%. Similar, Serrati M. et al într-un studiu prospectiv și follow-up de 10 ani au arătat o rată de vindecare de 95%.<sup>115</sup> În cazul studiilor menționate anterior, acestea prezentau studii multicentrice în care echipa operatorie a fost formată din mai mulți medici, inclusiv medici rezidenți. În acest studiu, a fost analizată experiența de peste 15 ani a unui singur medic în tratamentul incontinenței urinare. Rata complicațiilor intraoperatorii rămâne la valori minime, în acest studiu nefiind prezentă nicio perforație de vezică sau vagin. O metaanaliză Cochrane, efectuată în 2017 a demonstrat o rată de vindecare comparabilă a manevrei TOT cu TVT pe termen scurt. Abordarea în manevra TVT este asociată cu o rată a complicațiilor intraoperatorii mai mare decât TOT, ca urmare, bandelele transobturatorii reprezintă o variantă mai sigură cu rezultate comparabile cu TVT.<sup>110</sup>

Rata de vindecare mare a lotului de paciente inclus în studiu se explică printr-o selecție riguroasă a pacientelor și lipsa cazurilor care au suferit intervenții chirurgicale anterioare pentru IU.<sup>115</sup>

Singurul factor de risc identificat în cazul acestui studiu pentru recurența subiectivă IU a fost reprezentat de numărul de nașteri pe cale vaginală. Prezența unui număr mic de recurențe și a unui eșantion mic asociat cu o perioadă follow-up mică ar putea explica aceste rezultate. Vezica hiperactivă, instalată "de novo" după TOT, în literatura de specialitate este raportată de Serrati M. et al la 24% la un an, 19 % la 5 ani și 14 % la 10 ani.<sup>114,115</sup> Studiile arată rezultate similare cu cele descrise anterior, cu o rată a apariției OAB de 20,26 % la un an. Tratamentul antimuscarinic a ameliorat simptomatologia în 65,57 % din cazuri. Literatura de specialitate evidențiază fumatul ca factor care afectează direct severitatea simptomatologiei OAB.<sup>116,117</sup> Drept rezultat, schimbarea stilului de viață poate duce la ameliorarea simptomatologiei în OAB "de novo" instalată postoperator. Un follow-up mai îndelungat și studii multicentrice cu estantioane mai mari ar putea indica limitele și

indicațiile unui tratament chirurgical de succes pentru incontinența urinară de efort și mixtă.

Acest studiu a demonstrat că tratamentul chirurgical al incontinenței urinare de stres prin procedura TOT reprezintă o metoda sigură și cu complicații intraoperatorii minime. Cea mai mare problemă pare a fi vezica hiperactivă "de novo" ce se instalează postoperator, astfel reducând calitatea vieții pacientelor.

O altă cauză de incontinență urinară poate fi reprezentată de leziunea măduvei spinării care reprezintă o problemă majoră ce afectează calitatea vieții acestor pacienți. Pacienții care nu răspund la tratamentul medicamentos, pot beneficia de un tratament chirurgical cu rezultate bune.<sup>118</sup> Bandedeta suburetrală, în special din materiale sintetice, este utilizată cel mai frecvent la pacienții cu incontinență urinară de stres ca o complicație a prostatectomiei radicale. Ca opțiune tehnică, această procedură poate fi, de asemenea, utilizată la pacienții cu incontinență urinară după leziuni neurologice congenitale sau dobândite, fiind considerate a doua linie de tratament după eșecul metodelor non-chirurgicale.<sup>118,119</sup> Deși rata generală a succesului este apreciată între 50 și 85%, cu frecvență foarte mică de apariție a complicațiilor, aceste intervenții pot fi uneori redundante.<sup>119,120</sup>

Rata incontinenței urinare la bărbați este estimată să fie între 12 și 17% în populația SUA, cu creșterea prevalenței cu vârsta.<sup>121</sup> Incontinența urinară secundară traumatismului spinal este un subiect important care determină o deteriorare semnificativă a calității vieții pacientului. De asemenea, intervenția chirurgicală pentru incontinența urinară masculină reprezintă un aspect extrem de important, determinat de numărul mare de pacienți care rămân incontinenți datorită traumatismelor coloanei vertebrale (creșterea numărului de accidente) sau după proceduri chirurgicale urologice (după prostatectomie radicală sau rezecție transuretrală a prostatei).<sup>118,119,122</sup>

Se estimează că în SUA există mai mult de 250.000 de pacienți cu leziuni ale măduvei spinării și aproximativ 80% dintre aceștia au grade diferite de disfuncție a vezicii urinare.<sup>118</sup> Tehnicile intervenției chirurgicale și materialele folosite pentru operația de montare a bandelei sunt în mod constant în curs de dezvoltare. Tipul de tratament, medical sau chirurgical, trebuie să fie individualizat în funcție de gradul de incontinență, de contractilitatea detrusorului și de complianța uretrei pacientului.<sup>120</sup>

Metodele utilizate frecvent pentru operația de montare a bandelei la bărbați sunt ancorarea bandelei de os (BAS), montarea retroureterală transobturatorie a bandelei (RTS) și montarea ajustabilă retropubiană a acesteia (ARS). Identificarea celei mai eficiente metode este încă extrem de dificilă datorită lipsei unor studii comparative și a lipsei urmăririi pe termen lung a pacienților.<sup>121</sup>

Numeroși autori au publicat rezultate bune și foarte bune, în procente diferite, cu rate de apariție a complicațiilor severe mai mici de 1%.<sup>120,123,124</sup> Rezultatele mai slabe sunt direct dependente de tehnica chirurgicală, dar și de factori asociați; se apreciază că istoricul de radioterapie pelvină sau de operația de montare a unei bandelei ar putea fi factori de risc majori pentru eșecul operației.<sup>120</sup> Se apreciază că procedurile de montare a bandelei sunt mai puțin invazive decât cele de montare a sfincterelor artificiale. De asemenea, este luată în considerare varianta de bandeletă transobturatorie ca fiind mai sigură și însoțită de complicații mai puține comparativ cu varianta retropubiană.<sup>125</sup>

Scârneciu I, Cristian A, Scârneciu CC, Lupu AM, Bratu OG, Lupu S. *Voluminous Urethral Stone – A very rare complication after male suburethral sling surgery as a result of sling erosion into proximal urethra.* Urology Journal Iran. 2018; 15(5):297-299

Pacient în vârstă de 62 de ani a fost internat în clinica noastră pentru incontinență urinară severă (fără retenție de urină), disconfort permanent perineal și dureri perineale intermitente (în special în poziția șezandă). Simptomatologie cu debut de aproximativ 6 ani și accentuarea progresivă. Istoricul medical a arătat politraumă ca rezultat a unei căderi de la înălțime, cu fractură lombară a coloanei vertebrale și implicare medulară (în urmă cu 34 de ani). În 2010 a suferit o intervenție chirurgicală pentru incontinență urinară, într-o altă unitate de urologie, fără ameliorarea simptomelor. În 2011, pacientul este descoperit cu o mică calcificare în uretră atunci când este supus unei cistoscopi. Nu s-a efectuat niciun tratament pentru această condiție deoarece pacientul a refuzat acest lucru în acel moment și nici un alt control urologic nu a fost efectuat de atunci până la prezentarea în unitatea noastră. Examinarea fizică atentă a dezvăluit o masă rotundă, palpabilă în perineu, fără semne de inflamație, însoțite de disconfort și durere palpatorie. Radiografia pelviană și uretrocistografia retrogradă au arătat o radiopacitate voluminoasă și rotundă în zona de proiecție a perineului, cu implicare uretrală (Fig. 11).



Fig. 11 – A. Masă palpabilă dură și rotundă la nivelul perineului B. Imagine radioopacă voluminoasă și rotundă la nivelul perineului C. Imagine radioopacă voluminoasă și rotundă la nivelul perineului cu interesarea uretrei

Ecografia abdominală a fost neconcludentă. În timpul internării actuale, datele de laborator au arătat valori normale. Având în vedere gradul de incontinență urinară și impactul semnificativ asupra calității vieții pentru acest pacient, după discutarea cazului în clinică, s-a practicat cistostomie suprapubiană definitivă și chirurgie pentru îndepărtarea corpului străin perineal pentru a atenua simptomatologia dureroasă. După semnarea consimțământului informat și pregătirea preoperatorie adecvată, intervenția chirurgicală a fost efectuată. S-a efectuat montarea percutanată a unei cistostomii suprapubiene apoi s-a făcut o incizie în perineu, cu deschidere largă a uretrei. Uretra în sine a fost foarte dilatăată datorită prezenței unei litiaze voluminoase (nu a unui diverticul uretral).

Un calcul uretral de aproximativ 5 cm și alții mai mici au fost extrași cu rezecția parțială a excesului de perete uretral până la un țesut aparent sănătos uretral (pentru a preveni posibilitatea incontinenței severe ulterioare); orificiul proximal al uretrei a fost închis și suturat cu materiale resorbabile și planul parietal închis. La examinarea macroscopică am observat ca litiaza s-a format în jurul bandeletei de polipropilenă (bandeleta era în interiorul calculilor mari și au fost îndepărtate împreună) (Fig. 12).

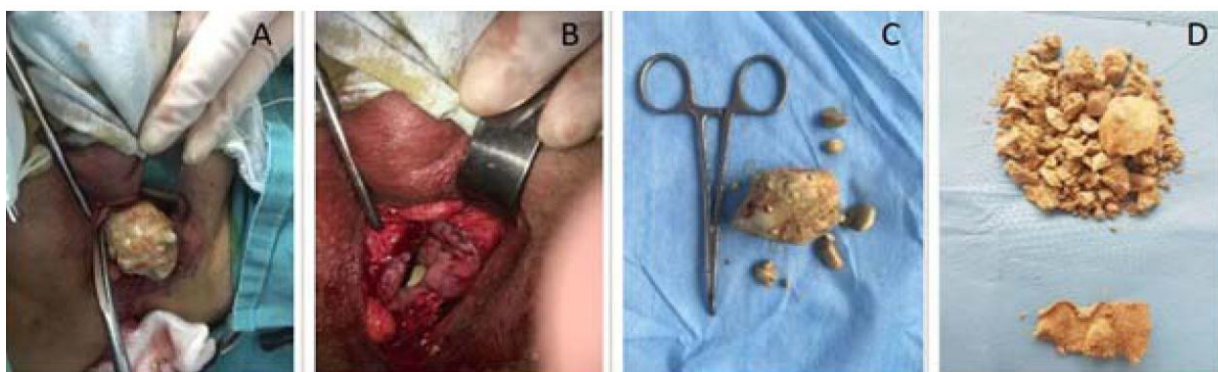


Fig. 12 – A. Aspect intraoperator – calcului a fost identificat după incizia uretrei B. Aspectul dilatat al uretrei cu un calcul profund C. Calculii extrași D. Calculii fragmentați și bandeleta extrasă

Evoluția după intervenția chirurgicală a fost fără complicații. A existat o ameliorare rapidă a durerii perineale. Pacientul a fost externat la 5 zile postoperator cu cateter

suprapubian permanent. Pacientul a fost reevaluat urologic la o lună și 3 luni. Au existat îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește calitatea vieții: lipsa durerii perineale, fără a fi nevoie să folosească tampoane.

Deși multe studii consideră că intervenția chirurgicală de montare a bandelei este extrem de sigură și rapidă, cu rezultate excelente, după aceasta pot să mai existe complicații. Cele mai frecvente complicații sunt: retenția urinară, complicațiile infecțioase, eroziune uretrală, durere sau amorțeală scrotală, hematom perineal, care pot merge până la necesitatea îndepărtării bandelei. Acestea sunt în general dependente de tipul metodei de montare a bandelei.<sup>118,119,120</sup>

Cu excepția îndepărtării bandelei, se estimează că restul complicațiilor sunt tranzitorii, apar într-un procent mic și dispar după maximum 4 luni. Eroziunea uretrală poate apărea imediat sau la ceva timp după intervenția chirurgicală, fiind secundară unei leziuni uretrale nerecunoscute în timpul intervenției chirurgicale. Soluția constă în îndepărtarea bandelei. De asemenea, se estimează că durerea perineală este aproape mereu prezentă la majoritatea cazurilor, dar se remite spontan în câteva luni.<sup>121,126</sup> Cu toate acestea, deși se crede că intervenția chirurgicală de montare a bandelei este foarte ușoară, rapidă și aproape fără complicații, există situații rare unde complicațiile sunt surprinzătoare.

În acest articol am prezentat o complicație foarte rară, și anume, apariția unui calcul voluminos uretral și a altora mai mici pe o bandeletă suburetrală montată transobturator. Cazul este spectaculos datorită faptului că pacientul a dezvoltat eroziune uretrală fără manifestări clinice care să sugereze această problemă, simptomatologia fiind absentă pentru o lungă perioadă de timp. De asemenea, pacientul nu a dezvoltat nicio fistulă evidentă sau complicații infecțioase pe o perioadă de mai mulți ani, deși în mod normal, acestea ar fi apărut într-o astfel de situație. Este ciudat că pacientul nu a avut manifestări



clinice ale eroziunii uretrale precum o posibilă infecție sau fistulă. Simptomatologia pacientului a fost total atipică, prezentând numai disconfort perineal, incontinență serveră și prezența unei mase palpabile dure și rotunde la nivelul perineului.

Cazul prezentat este o situație specială, excepțională, constând în formarea unei pietre voluminoase pe materialul sintetic utilizat în intervenția chirurgicală de montare a bandetei, prin eroziunea uretrei. Cel puțin în literatura studiată, autorii nu au mai întâlnit o prezentare de caz ca acesta. Pacienții care suferă astfel de intervenții ar trebui să fie informați în special cu privire la posibilele complicații, precum și la posibilitatea de eșec din punct de vedere funcțional. Chiar dacă operația de montare a bandetei la sexul masculin este considerată relativ simplă și cu o rată scăzută de apariție a complicațiilor, nu ar trebui să uităm că orice manevră poate fi însoțită de complicații care pot afecta calitatea vieții pacientul.

Cercetările privind incontinența urinară s-au materializat și prin publicarea altor articole pe aceasta tema, cele mai importante fiind :

**Scârneciu I, Lupu S, Scârneciu CC, Cocuz ME, Scârneciu V.** *The efficiency and tolerability of polypropylene suburethral strips in the treatment of stress urinary incontinence of women.* Metalurgia International.2014(9):43-45.

**Scârneciu I, Lupu S, Onisâi LL, Scârneciu CC, Lupu A, Scârneciu V, Greavu M.** *Suburethral Slings in the Treatment of Stress Urinary Incontinence in Women".* BUT. 2009;51(2);105-108.

**Scârneciu I, Maxim I, Bănuță A.** *Pharmacological Treatment Used in the Management of Overactive Bladder,* în: BUT 2015;57(8):39-54.

### I.1.3. Abordarea patologiei litiazice

Litiaza reno-ureterală este o afecțiune comună, dureroasă și reprezintă o cauză majoră de morbiditate cu o prevalență de aproximativ 10% la bărbați și 5% la femei [1].<sup>127</sup> În Statele Unite, țările europene și sud-estul Asiei, prevalența litiazei s-a dublat în ultimii treizeci de ani.<sup>128</sup> La bărbații caucazieni, incidența litiazei renale este mai mare și se ridică la aproximativ 3 din 1.000 de cazuri într-un an la persoanele cu vârsta cuprinsă între 40 și 60 de ani pentru ca apoi să scadă. La femei, rata de incidență este mai mare după 20 de ani și scade după vârsta de 50 de ani.<sup>129,130</sup>

Incidența crescută a litiazei este asociată cu rasa, etnia, reședința, standarde de viață îmbunătățite și a devenit recunoscut ca un factor de risc pentru boala cronică de rinichi, boala coronariană,<sup>99</sup> hipertensiunea arterială<sup>43</sup>, diselectrolitemiile,<sup>47,45</sup> diabetul zaharat de tip 2 și sindromul de răspuns inflamator sistemic. Fără tratament, litiaza renală poate deveni o boală cronică de rinichi în 10 ani, cu o rată de recurență de aproximativ 50%.<sup>131</sup>

Factorii de risc pentru dezvoltarea litiazei renale pot fi clasificați în trei grupe: endogeni (disfuncții metabolice, boli endocrine cum ar fi hiperparatiroidism, tumori,<sup>22</sup> hipoaciditate gastrică, etc), factori de cauză renală (disfuncție renală, tulburări tubulare) și factori de cauză post-renală (malformații de tract urinar, obstrucția prin comprimare sau invazie extrinsecă, patologia vezicii sau obstrucția subvezicală, proceduri post-chirurgicale, infecții bacteriene).<sup>132</sup> Nefrolitotomia percutanată (NPC) reprezintă o metodă de tratament chirurgical care permite fragmentarea și extragerea calculilor renali mari. Această procedură are o morbiditate mai mare decât litotritia extracorporeală (ESWL) sau ureterosopia și se utilizează numai în caz de litiaze complexe, care depășesc 2 - 2,5 cm.<sup>133</sup>

Progresul alternativelor de tratament minim invaziv a dus la dezvoltarea instrumentelor pentru a asigura ureteroscopiei atingerea unor performanțe mai mari, în special în cazul litiazei bilaterale ureterale și a litiazei renale.<sup>134,135</sup>

Patologia litiatică are un impact major asupra populației, având în vedere tulburările genetice, metabolice, infecțioase, dietetice, climatice și statutul socio-economic implicate, cu o incidență cu 10% mai mare în țările dezvoltate și cu o creștere semnificativă de 37% în ultimii 20 de ani.<sup>136-140</sup>

Tomografia computerizată (CT) fără administrarea de substanță de contrast este considerată investigația "gold standard" în patologia litiatică reno-ureterală<sup>141-143</sup>, oferind informații despre localizarea, densitatea și mărimea calculilor.<sup>144,145,146</sup>

Cuantificarea densității calculilor poate fi un instrument util în tratamentul litiazei reno-ureterale și este măsurată în Unități Hounsfield (HU). Valorile variază de la 200-400 HU în cazul litiazei de acid uric, în timp ce calculii de oxalat de calciu au aproximativ 600-1200 HU.<sup>147</sup> Metodele de tratament disponibile în prezent sunt litotriția extracorporeală (ESWL), ureterorenoscopia (URS) și nefrolitotomia percutanată (NPC), toate acestea fiind aplicate cu succes în urologie la pacienții cu litiază reno-ureterală.<sup>148</sup> Din cauza faptului că ESWL este non-invaziv și practic, este metoda preferată de tratament, dar succesul său depinde de localizarea calculilor<sup>149</sup>, densitatea și dimensiunile acestora.<sup>150,151</sup>

Factorii predictivi negativi ai succesului ESWL sunt reprezentați de modificări ale unghiul infundibulum-pelvis, îngustarea acestuia sau o lungime > 10 mm a calicelui inferior.<sup>152,153</sup>

Chirurgia deschisă sau chirurgia laparoscopică reprezintă tratamentul de ultimă intenție și se apelează la ele numai dacă metodele minim invazive nu sunt disponibile sau acestea nu au reușit. URS are șanse mai mari să distrugă calculul într-o singură sesiune, dar în același timp are rate mai mari de incidență ale complicațiilor.<sup>154</sup>

Scârneciu I, Bănuță A, Maxim L, Giordano S, Marcu DR, Bohiltea R, Ioniță RF, Turcu FL, Socea B, Isvoranu G, Scârneciu CC. *Non-Contrast Computed Tomography and the Impact of Stone Density to Choose Minimal Invasive Treatment*. REV.CHIM.(Bucharest) 2019; 70(3):946-949

Obiectivele acestui studiu au fost evaluarea densității calculilor pe tomografia computerizată fără administrare de substanță de contrast folosind Unitățile Hounsfield (UH) și alegerea unui tratament optim în funcție de aceste rezultate.

În acest studiu am inclus 364 pacienți cu litiază reno-ureterală simptomatică, supuși diferitor tipuri de tratament, în funcție de densitatea pietrei după examinarea CT fără contrast. Din lotul de studiu au făcut parte 224 bărbați și 140 de femei și s-a desfășurat pe o perioadă de doi ani, în perioada octombrie 2016 - octombrie 2018.

Un lot de pacienți diagnosticați cu litiază ureterală au fost tratați prin ureteroscopie semi-rigidă (URS) și litotritie balistică în Secția Clinică de Urologie din cadrul Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov. Toți ceilalți pacienți cu litiază renală și ureterală au fost îndrumați către Clinica Sf. Constantin Brașov pentru ESWL și alte centre pentru Ureteroscopie flexibilă și NPC.

După examinarea CT, am evaluat densitatea litiazei urinare folosind unitățile Hounsfield și am împărțit grupul în trei loturi: grupul A: 236 de pacienți care au avut o densitate a calculilor  $\leq 700$  HU, grupul B: 13 pacienți au avut o densitate a calculilor între 700 și 1000 HU și grupul C: 50 de pacienți care au avut calculi cu densitate  $> 1000$  HU.

S-a măsurat dimensiunea maximă a calculilor pe cea mai mare incidență, longitudinală sau transversală. Dimensiunea calculilor a fost cuprinsă între 8 și 35 mm, cu o medie de  $12,2 \pm 3,6$  mm. În ceea ce privește localizarea litiazei, 170 de pacienți au prezentat calculi în rinichiul stâng, 180 pacienții în rinichiului drept și 14 pacienți au avut litiază bilaterală.

Din totalul numărului de pacienți, 62 au prezentat calculi în pelvisul renal, 29 litiază caliceală și 273 litiază ureterală. Tuturor pacienților le-au fost recoltate probe hematologice, biochimice și urinare. (Tabel 11)

Tabel 11– Caracteristicile pacienților cu litiază renală

VARIABLES		NUMBER (%)
Number of patients		364
Gender	Male	224 (61.53%)
	Female	140 (38.46%)
Density of the stones		
	< 700 HU	120 (32.97%)
	700-1000 HU	194 (53.30%)
	> 1000 HU	50 (13.73%)
Stone dimensions		8-35 mm (average 18.2 ± 3.6)
Localization of the stones	Left	170 (46.70%)
	Right	180 (49.45%)
	Bilateral	14 (3.85%)
Topography of the stones	Renal pelvis	62 (17.03%)
	Caliceal	29 (7.97%)
	Ureteral	273 (75%)
	lumbar	170 (62.27%)
	pelvic	66 (37.73%)

Managementul cazurilor a depins de dimensiunea și densitatea calculilor (măsurată prin examinare CT). Pentru 235 pacienți cu densități ale calculilor între 200-700 HU managementul terapeutic a constat în ureteroscopie semirigidă, 13 pacienți cu densități ale calculilor între 700-1000 HU au beneficiat de ureteroscopie flexibilă și litotritie laser, la 64 pacienți cu densitatea calculilor între 400-700 HU a fost efectuată litotritia extracorporeală cu unde de șoc și la 50 de pacienți cu densitate calculilor > 1000 HU, a fost efectuată nefrolitotomia percutană (Tabel 12)

Tabel 12 – Tratamentul pacienților cu litiază renală în funcție de densitatea calculilor

<i>Density of the stone</i>	<i>Treatment applied</i>	<i>No. (%)</i>
200-700 UH	semi-rigid ureteroscopy and ballistic lithotripsy	236 (64.83%)
700-1000 UH	Flexible ureteroscopy + laser lithotripsy	13 (3.57%)
400-700 UH	ESWL	64 (17.58%)
> 1000	PCNL	50 (13.73%)

Pacienții care au prezentat litiază la nivel ureteral au avut, de asemenea, ureterohidronefroză de diferite grade și niveluri crescute ale creatininei în aproximativ 20 % din cazuri<sup>155-159</sup>, complicații care au necesitat un management terapeutic și perioperator mai complex, cum ar fi drenajul cu stent ureteral JJ pentru remisiunea ureterohidronefrozei și normalizarea nivelurilor creatininei.<sup>160-163</sup>

Cunoașterea radioopacității calculilor oferă urologului informații valoroase pentru alegerea metodei terapeutice pentru fiecare categorie, inclusiv monitorizarea post-procedurală imagistică pe termen lung.

CT-ul reprezintă un real avantaj în cazul pietrelor radiotransparente, care a dus la dispariția radiografiilor înseriate și expunerea inutilă la doze nejustificate de radiații.

Un studiu efectuat de Spettel et al. a subliniat importanța cunoașterii densității calculilor, lucru care poate influența și răspunsul la terapie. Astfel, pacienții care s-au prezentat cu calculi a căror densitate a fost mai mică de 500 HU, aceasta a plecat în peste 90% dintre cazuri pentru calculi cu compoziție de acid uric. De asemenea, în același studiu s-a demonstrat că majoritatea calculilor cu o densitate mai mică de 500 HU sunt radiotransparenți, fapt ce subliniază din nou necesitatea examinării CT.<sup>164</sup>

Terapia ESWL a fost efectuată sub ghidaj fluoroscopic cu o frecvență de 65 impulsuri / min și maxim 4000 șocuri / sesiune. Pacienții au fost monitorizați timp de cel puțin 2 ore după procedură și apoi externați în regim de îngrijire de zi. Pentru 40 de pacienți

o sesiune ESWL a fost suficientă; 20 de pacienți au beneficiat de două sesiuni și 4 pacienți de trei sesiuni ESWL care au trebuit efectuate la o distanță de 2 săptămâni, cu o durată maximă de terapie de 6 săptămâni. Pacienții incluși în lotul cu calculi din acid uric au fost tratați medicamentos pentru a elimina fragmentele după ESWL. Analiza biochimică a calculilor a fost efectuată în toate cazurile când au fost disponibile fragmente.

În grupul pacienților cu densități ale calculilor între 700 și 1000 HU, același studiu demonstrează că aceștia sunt vizibili radiologic la o densitate de peste 800 HU. La acești pacienți, terapia utilizată a fost ureterosopia și litotriția laser.

Utilizând litotriția laser, traumatismul uroteliului<sup>165-169</sup> este de obicei mai mic comparativ cu alte tipuri de litotriție,<sup>170</sup> dar având în vedere rata de fragmentare de 90-96% și costurile mai reduse comparativ cu fibrele laser,<sup>171</sup> am folosit litotriția balistică cu sonda 2.4 F care a fost introdusă prin ureteroscopul semi-rigid cu o rată de succes de 98% după montarea unui stent ureteral de 4,8-6-6 cu o lungime de 24-25 cm din material poliuretanic. Alegerea tipului de stent a fost făcută pe baza rezultatelor studiului prospectiv al lui Scârneciu et al. care demonstrează că alegerea tipului de stent în funcție de compoziție nu aduce beneficii în ceea ce privește calitatea vieții pacientului pe perioada stentării.<sup>172</sup>

Pacienții cu densitatea calculilor între 700-1000 HU au necesitat terapie minim invazivă cu litotriție laser utilizând o energie pulsatilă (PE) între 0,8 - 1,2 J , o frecvență a impulsului între 10 și 15 Hz și o fibră laser de 200 μm. În special, ne-am referit la pacienții pentru care ESWL a avut rezultate slabe datorită densității calculilor. Numeroase studii demonstrează eficacitatea litotriției laser cu Pulse Energy și pierderea din masă a calculului este direct proporțională cu creșterea PE.

De exemplu, într-un studiu realizat de Kuo et al. s-a constatat că fragmentele s-au dublat și s-au triplat când PE a crescut de la 0,5 la 1.0 și respectiv la 2.0 J, utilizând un laser

de 200  $\mu\text{m}$ , rezultând pierderea procentuală a masei calculului.<sup>173</sup> Un rezultat similar a fost, de asemenea observat într-un studiu realizat de Kronenberg și Traxer.<sup>174</sup> Fragmente mai mari sunt produse atunci când se utilizează PE mari în comparație cu utilizarea unui PE inferior.<sup>175</sup>

Pentru 50 de pacienți cu densități ale calculilor mai mari de 1000 HU (cu localizarea în calice sau în pelvisul renal), s-a utilizat NPC. Într-un studiu efectuat de Zhu et al pe 865 pacienți s-a constatat că rata de eliminare a calculilor a fost de 80,1%.<sup>176</sup>

Stentarea post-ureteroscopie reprezintă o problemă larg dezbătută în ultimul deceniu, fără să se ajungă la un consens.<sup>177</sup> Este acceptat faptul că un stent dublu J, după o procedură de litotritie, elimină riscul de hidronefroză datorată edemului mucoasei.

Pe de altă parte, stentul ureteral în sine este asociat cu un anumit grad de morbiditate, inclusiv eroziunea mucoasei ureterale, durerea din flanc și simptomatologie iritativă urinară, în special la pacienții cu comorbidități și resurse fiziologice reduse.<sup>178-181</sup> Studii comparative recente au arătat că și costurile pot fi reduse cu 30% dacă postoperator montarea de stent ureteral este evitată.<sup>182</sup> În prezent, cei mai mulți urologii evită montarea acestuia atâta timp cât pacientul supus ureteroscopiei nu suferă complicații.<sup>183</sup>

Tomografia computerizată fără contrast, poate prezice rata de vindecare a pacientului cu litiază urinară prin măsurarea densității calculului. Așa cum putem observa analizând succesul terapeutic al pacienților incluși în studiul nostru, pacienții cu calculi având densitatea de la 500 până la 800 HU ar putea fi tratați cu ESWL, în timp ce pacienții cu calculi cu o densitate mai mare de 800 HU pot fi tratați prin URS asociată cu litotritie cu laser Holmium.<sup>184</sup> Aceste informații pot fi benefice în alegerea opțiunilor de tratament pentru pacienții cu litiază urinară. ESWL nu este indicat pentru pacienții cu calculi ai tractului urinar superior ce prezintă valori ridicate HU.<sup>185</sup>



Maxim L, Lupu S, Bărbulescu R, Bănuță A, Lăculeanu AG, Brinză A, Scârneciu CC, Mișarca C, Scârneciu I. *Treatment of lower pole renal stones – Extracorporeal shock wave lithotripsy vs Endourology (RIRS or PNL): a literature review*. REV.CHIM.(Bucharest). 2019, acceptat spre publicare

În prezent, există numeroase metode de tratament al urolitiazii, incluzând managementul conservator, litotriția extracorporeală cu unde de șoc, tratamentul chirurgical endourologic sau prin abord deschis. Tratamentul de elecție al litiazii renale se stabilește în funcție de mai multe criterii printre care se numără dimensiunea, localizarea sau densitatea calculului.<sup>186</sup>

În momentul de față, conform ghidului Asociației Europene de Urologie (EAU), tratamentul litiazii renale se bazează pe NLP pentru calculi >20 mm, ESWL sau chirurgie endourologică pentru calculi de 10-20 mm și ESWL ca metodă de elecție pentru calculi < 10 mm.<sup>187</sup> În ceea ce privește tratamentul litiazii renale localizate la nivelul polului inferior renal există numeroase dezbateri, însă fără a se ajunge la un cosens. Ghidul EAU recomandă ca metode de tratament pentru calculii polului renal inferior cu dimensiuni între 10-20 mm, ESWL sau endourologia în funcție de factorii favorabili sau nefavorabili pentru ESWL.

Tratamentul prin litotriție extracorporeală cu unde de șoc în majoritatea cazurilor este cel de primă intenție datorită noninvazivității, lipsa necesității internării sau a anesteziei, rata de succes fiind raportată în literatură la 80%–90%.<sup>185,186</sup>

O altă metodă mult mai eficientă pentru tratamentul litiazii renale este reprezentată de nefrolitotomia percutanată (NLP), o metoda mai invazivă, cu dezavantajul morbidității crescute, riscului de sângerare, extravazare urinară, timp lung de spitalizare și cu un risc crescut de injurie al organelor învecinate, însă cu avantajul unei rate de stone free de peste 90%<sup>187,188</sup>

În ciuda ratei de succes crescute, metoda nu este preferată pentru pacienții cu obezitate morbidă sau coagulopatii severe, de aceea se optează pentru metode mult mai puțin invazive, precum chirurgia intrarenală retrogradă, o metodă foarte eficientă mai ales în managementul calculilor renali localizați la nivelul polului inferior.<sup>189,190</sup>

Chirurgia intrarenală retrogradă (RIRS) sau ureterosopia flexibilă este o metoda minim invazivă care a devenit tot mai cunoscută și utilizată în ultima decadă, putând fi folosită atât în diagnosticul și tratamentul litiazei reno-ureterale, cât și a altor patologii precum tumorile uroteliale înalte, stenozele uretrale, etc.<sup>191,192</sup> Avantajele ureteroscopiei ce fac ca această metodă să fie mult mai preferată de către chirurgii urologi, se referă la riscurile mult mai mici față de nefrolitotomia percutanată, având o rată de stone-free aproximativ la fel de mare: de la 77% la >90% pentru calculii renali (alții decât cei localizați la nivelul polului inferior) și 62% - 85% pentru tratamentul litiazei caliceale inferioare.<sup>193,194</sup>

Tratamentul litiazei urinare s-a schimbat foarte mult în ultima perioadă prin evoluția tehnologiei și din dorința unui tratament cât mai puțin invaziv precum ESWL, o metodă ce se bucură de o popularitate deosebită, folosită în 80-90% din cazurile de litiază renală și ureterală datorită asocierii ei cu o rată mică de complicații (12).<sup>195,196</sup> De asemenea, ureterosopia flexibilă și nefrolitotomia percutanată au luat amploare în defavoarea chirurgiei deschise care în zilele noastre este folosită în mai puțin de 5% din cazurile de urolitiază (13,14).<sup>197</sup>

Se cunoaște foarte bine faptul că anatomia căilor urinare joacă un rol important în rata de succes a tratamentului litiazei renale în general, dar mai ales în cazul litiazei caliceale inferioare, unde calculul este mai greu de abordat, iar eliminarea fragmentelor litiazice restante se face cu dificultate. Din acest motiv, numeroase studii au încercat să evalueze atent anatomia aparatului urinar superior în funcție de mai multe criterii, precum: unghiul infundibulo-pelvic (IPA), lățimea infundibulară (IW) și lungime infundibulară (IL),

aceste măsurători fiind realizate pe uropielografia intravenoasă. Astfel s-a încercat alegerea metodei optime pentru rezolvarea litiazei polului inferior. Într-un studiu efectuat de Sampaio et al. s-a observat faptul că atât IPA cât și diametrul infundibulului calicelui inferior și dispunerea calicelor au un rol important în drenajul sistemului caliceal inferior.<sup>198</sup> Ulterior aceiași autori au demonstrat după evaluarea măsurătorilor radiologice, că aceste valori au o importanță deosebită în eliminarea fragmentelor litiazice restante după litotriția extracorporeală cu unde de șoc.<sup>199</sup> Tot în ceea ce privește tratamentul litiazei renale de pol inferior prin ESWL, un studiu efectuat de Ruggera et al. pe un lot de 107 pacienți demonstrează faptul că cei cu IPA, IL, IW cu valori medii de 54°, 34 mm, respectiv 5.5 mm au rămas cu fragmente reziduale la trei luni post tratament, spre deosebire de pacienții cu IPA, IL, IW de 65°, 32 mm, respectiv 7 mm unde succesul a fost de 100%.<sup>200</sup> În aceste cazuri, când pacienții rămân cu litiază reziduală post ESWL se pot aborda alte metode adjuvante de tratament, precum punerea bolnavului în poziția Trendelenburg în timpul procedurii ESWL<sup>201</sup> sau irigarea percutantă sau retrogradă cu soluții litolitice.<sup>202,203</sup>

În ceea ce privește tratamentul litiazei polului renal inferior prin ureteroscopie flexibilă s-a demonstrat că unghiul infundibulopelvic sau lungimea infundibulară sunt factori ce nu influențează succesul metodei, dar lățimea mai  $\geq 5$  mm este un factor de prognostic pozitiv.<sup>204</sup> Pe de altă parte într-un studiu efectuat de Resorlu. B. s-a demonstrat faptul că deși anatomia sistemului pielocaliceal nu influențează manevra operatorie, un posibil factor nefavorabil pentru eliminarea fragmentelor restante este ca și în cazul ESWL, dimensiunea unghiului infundibulo-pelvic. Astfel, un unghi mai mic este un factor negativ pentru rata de succes postoperatorie.<sup>205</sup>

Cel mai important criteriu de alegere între cele trei metode de tratament, este de departe cel al eficacității. Astfel s-au efectuat numeroase studii care compară ESWL cu tratamentul endourologic. De asemenea, a fost comparată eficacitatea terapiei ESWL

singură și ESWL împreună cu tratament adjuvant (acesta constând în terapia PDI: percuție mecanică, diureză și inversiune). În urma acestei comparații s-a ajuns la concluzia că tratamentul adjuvant în ESWL pentru litiaza polului renal inferior este benefic și favorizează eliminarea fragmentelor litiace.<sup>206</sup>

În ceea ce privește compararea litotritiei extracorporeale cu unde de șoc cu ureteroscopia flexibilă există multiple discuții. Din punct de vedere al eficacității, numeroase studii au demonstrat faptul că URS are o rată de stone-free mai mare decât ESWL, atât în cazul calculilor cu dimensiuni <10 mm, dar și în cazul calculilor de 10-20 mm. Într-un singur studiu, efectuat de Kumar A. et al., eficacitatea ESWL a fost asemănătoare cu a URS, însă pentru tratamentul litiarei ureterale proximale <10 mm (26%).<sup>207,208</sup>

La fel ca și în cazul ureteroscopiei flexibile, a fost foarte evidentă eficacitatea nefrolitotomiei percutanate atât pentru calculi de dimensiuni mari cât și pentru cei cu dimensiuni mici. În studiul efectuat de Albala DM pe un lot de 128 de pacienți cu litiază renală caliceală inferioară, s-a observat o eficacitate deosebită a tratamentului prin NLP, cu rată de stone free de 95% la 3 luni postoperator, față de lotul de pacienți tratați cu ESWL (37%).<sup>188</sup> De aceea, este de preferat ca pentru managementul calculilor polului inferior cu dimensiuni mai mari de 14 mm să se informeze bine pacientul și să fie îndrumat către NLP în detrimentul ESWL, mai ales pentru că în cazul nefrolitotomiei percutanate s-a observat o injurie mai mică a parenchimului renal față de ESWL.<sup>209</sup>

Unul dintre avantajele terapiei prin ESWL se referă la rata și frecvența complicațiilor care deseori pot fi mai reduse decât cele apărute în urma manevrelor endourologice. Ca și efecte adverse ce pot apărea post-ESWL se numără colica renală apărută din cauza obstrucției ureterului de către un fragment restant sau steinstrasse, complicații ce pot fi evitate prin montarea în prealabil inițierii sedințelor de ESWL, a unui stent ureteral. De asemenea, amplasarea stentului ureteral are ca efecte adverse apariția unor simptome

supărătoare precum disurie, polakiurie, imperiozitate sau hematurie macroscopică, toate acestea ducând la alterarea calității vieții pacientului.<sup>172</sup> În cazul cateterizărilor dificile se pot produce leziuni asupra joncțiunii uretero-vezicale cu apariția ulterioară a refluxului vezico-ureteral și chiar a pielonefritei acute de reflux<sup>210</sup>. Toate aceste efecte adverse nu sunt însă într-o proporție semnificativ mai mare în cazul tratamentului endourologic. În urma tratamentului litiazei polului inferior prin ureteroscopie flexibilă sau prin nefrolitotomie percutanată, convalescența este mai mare față de ESWL, ceea ce este de multe ori un factor determinant în alegerea metodei terapeutice de către pacient.<sup>211</sup> Pe lângă dezavantajul invazivității și riscului mai mare al efectelor adverse, ureterosopia flexibilă are dezavantajul necesității unor instrumente fragile și scumpe, necesitând frecvent reparare din cauza mecanismului de deflexiune activă care se deteriorează rapid.<sup>212</sup> Comparând litotriția intracorporeală prin ureteroscopie flexibilă cu NLP din punct de vedere al riscului eventualelor complicații precum sângerarea, lezarea pleurei sau a organelor din vecinătate sau perforarea căilor urinare, cu siguranță prima este preferată, cu atât mai mult cu cât oferă o rată la fel de mare de stone-free.<sup>172</sup>

Din punct de vedere al timpilor operatori, ESWL are din nou un avantaj, timpul mediu fiind de aproximativ 44.7 minute, comparativ cu 106.2 minute în cazul URS sau 84.6 minute în cazul PNL.<sup>210</sup> De asemenea, în favoarea litotriției extracorporeale se află și curba rapidă de învățare, ceea ce face ca metoda să fie din ce în ce mai atractivă pentru medici.<sup>213,214</sup> Pe de altă parte tratamentul endourologic, deși are o durată operatorie mai îndelungată, oferă o rată de stone-free mai mare în urma unei singure ședințe, ceea ce creează un confort atât pacientului, cât și medicului.

Managementul litiazei polului inferior trebuie atent ales în funcție de criterii precum anatomia sistemului pielocaliceal, dimensiunea și duritatea calculilor, riscul de apariție al complicațiilor și multe altele, dar nu în ultimul rând, de a ține cont de preferința pacientului

și de a-i oferi acestuia posibilitatea de a alege terapia care să îl avantajeze.<sup>215</sup>

Tratamentul calculilor renali situați la nivelul polului inferior este un subiect amplu dezbătut la nivel internațional, având scopul de a alege cea mai eficientă metoda de tratament pentru pacient, dar în același timp să ofere siguranță medicului curant. O multitudine de factori precum anatomia tractului urinar, dimensiunea calcului, rata de stone-free după procedură, necesitatea unei reintervenții, trebuie luați în considerare pentru a alege metoda optimă de tratament al litiazei polului renal inferior.

Din punct de vedere al eficacității celor trei metode de tratament este foarte evident faptul că terapia endourologica (NLP și RIRS) are o rată mult mai mare de eliminare completă a calculilor la 3 luni și o rată mai mică a reintervențiilor față de ESWL, însă pentru calculii polului renal inferior cu dimensiuni <10 mm, managementul ideal este reprezentat de ESWL împreună cu o terapie adjuvantă, atât din punct de vedere al ratei de stone free, cât și din punct de vedere al timpului operator și efectelor adverse apărute. Astfel putem afirma faptul că ESWL este metoda de primă intenție pentru managementul calculilor de dimensiuni mici. De asemenea, s-a constatat faptul că între ESWL și ureteroscopia flexibilă nu există diferențe semnificative în ceea ce privește rata de eliminare completă a calculilor în cazul unui unghi infundibulo-pelvin >40 de grade. Referitor la rata complicațiilor postprocedurale este evident că URS și NLP fiind metode de tratament invazive au și un risc mai crescut de a dezvolta complicații. În cazul ureteroscopiei flexibile, incidența complicațiilor este nesemnificativ mai mare în comparație cu ESWL. În final, se poate concluziona faptul că fiecare metodă de tratament are avantajele ei, totul ținând de alegerea metodei optime pentru pentru fiecare caz în parte.

Todea MC, Orsolya M, Scârneciu I, Scârneciu CC, Maxim L, Anastasiu CV, Bănuță AI, Ghirca V, Mischianu DL, Porav-Hodade D. *Does the Composition of the Stones Counts in Patients Who Underwent Percutaneous Nephrolithotomy?*. REV.CHIM.(Bucharest)2019; 70(3):1023-1025.

Am inclus în acest studiu 200 de pacienți cu diferite compoziții chimice ale calculilor renali care au fost tratați chirurgical prin efectuarea nefrolitotomiei percutanate (NPC) pe o perioadă de 10 luni (iunie 2016 - aprilie 2017).

Criterii de includere și clasificarea rezultatelor obținute din acest studiu au fost:

- pacienți cu vârsta peste 18 ani cu litiază renală situată în calicele inferior, în bazinetul renal și în joncțiunea ureteropelvină.
- dimensiunea calculilor renali este de 20 mm; (dimensiunea calculului a fost calculată prin luarea în considerare a sumei diametre maxime) și litiază multiplă.
- compoziția chimică a calculului

Nu avem toate datele referitoare la compoziția chimică a calculilor (cea mai mare parte din motive financiare), dar în majoritatea cazurilor au fost calculi compuși din calciu, (de obicei oxalat de calciu) urmat de calculi de struvit și acid uric.

Protocolul utilizat pentru selectarea pacienților a constat în: anamneză, examen obiectiv, ultrasonografie abdominală, urografie intravenoasă (UIV) și / sau tomografie computerizată (CT); hemoleucogramă completă, biochimie, probe de coagulare, sumar de urină și urocultură.

Am folosit SPSS, versiunea 22, pentru a efectua analiza statistică. Datele au fost clasificate ca fiind nominale sau cantitative variabile. Frecvențele variabilelor nominale au fost comparate folosind testul chi-pătrat sau testul Fisher, iar nivelul semnificației statistice a fost stabilit la  $p < 0,05$ .

În total, au fost investigați 200 de pacienți, 106 dintre aceștia (53%) fiind bărbați și 94 dintre aceștia femei (47%). În ceea ce privește vârsta, am observat că la majoritatea pacienților aceasta era mai mică de 70 de ani (178 de cazuri) și la 22 dintre aceștia vârsta de peste 70 de ani. Vârsta medie a pacienților a fost de 53,65 ani ( $\pm 12,18$  deviația standard - SD) cu limite între 25 - 81 de ani.

Prevalența litiazei renale este mai mică înainte de vârsta de 20 de ani, fiind mai frecventă după vârsta de 40 și 60 de ani. S-a considerat că saturația urinară a oxalatului de calciu și a brusitei este mai mică la femei și la bărbați până la vârsta de 50 de ani.<sup>216</sup> Acest lucru poate fi datorat modificărilor nivelurilor de oxalat urinar și seric care pot fi crescute de androgeni și scăzute de estrogeni, lucru demonstrat experimental pe șoarecii de laborator<sup>216</sup>.

Calculii au fost în mare parte localizați în pelvisul renal (142), calicele inferior (46) și joncțiunea ureterovezicală (4) iar 28 de cazuri au fost cu litiază coraliformă. Litiiza renală a fost mai mare de 2 cm în 76% dintre cazuri, mai mică de 2 cm în 13% din cazuri și 11% dintre pacienți au prezentat litiază multiplă.

Cea mai des întâlnită componentă a litiazei urinare este calciu, care se găsește în aproximativ 75% din calculi.<sup>216</sup> Cel mai frecvent component chimic al calculilor este oxalatul de calciu (60% din cazuri), hidroxiapatită amestecată cu oxalat de calciu și struvită (2%) . Calculii de acid uric și struvit (fosfat de amoniu de magneziu) pot fi găsiți în 10% din cazuri, în timp ce calculii din cistină sunt mai rari (1-3%).<sup>217</sup>

Expunerea la căldură și deshidratarea pot determina un volum urinar scăzut, modificări ale pH-ului, nivel ridicat al acidului uric care reprezintă factori de risc pentru formarea de calculi în 8% din pacienții care sunt expuși la aceștia, comparativ cu pacienții care nu sunt expuși (0,9%).<sup>218</sup> Greutatea și indicele de masă corporală reprezintă factori de risc pentru formarea calculilor în majoritate celor care conțin calciu, în 80% din cazuri.<sup>219</sup>



Obezitatea determină rezistență la insulină, hiperinsulinemie și sindrom metabolic care pot crește riscul de formare a calculilor de calciu. Indicele de masă corporală crescut este asociat cu niveluri crescute ale acidului uric și excreția de oxalat, lucru ce poate determina modificări în sinteza oxalatului endogen și poate favoriza formarea de calculi de oxalat de calciu.<sup>220</sup>

Formarea de calculi de oxalat de calciu poate fi influențată și de istoricul familial, de volumul urinar, de concentrația urinară de calciu, oxalat, acid uric și citrat, de dieta, de medicamente, etc.<sup>221</sup> O dietă bazată pe aportul de purine reprezintă un factor de risc pentru producția de acid uric care poate duce la formarea de calculi de oxalat de calciu.<sup>222</sup>

Hipertensiunea arterială reprezintă, de asemenea, un factor de risc pentru formarea calculilor, fapt care poate fi explicat prin creșterea excreției urinare de calciu. Aceasta are o prevalență de 23,3% comparativ cu 13,4% la pacienți cu tensiunea normală.<sup>223,224</sup>

Un aport ridicat de lichide, deshidratare și conținutul de electroliți și minerale al apei poate influența prevalența litiazei.<sup>216</sup>

Infecțiilor tractului urinar le sunt atribuite calculii formați predominant din fosfat de amoniu de magneziu ( $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$ ), fosfat de calciu sau apatită carbonică ( $Ca_{10}[PO_4]_6CO_3$ ).<sup>216</sup> Cei mai întâlniți agenți patogeni producători de urează care sunt asociați cu calculii infecțioși sunt Proteus, Klebsiella, Pseudomonas și Staphylococcus.<sup>216</sup> Litiiza renală asociată cu infecții este reprezentată în majoritatea cazurilor de către calculi cu origine metabolică, compuși din fosfat de calciu sau oxalat de calciu, având o prevalență raportată de 35% din cazuri.<sup>224</sup> Bacteriile pot produce modificări ale pH-ului, stimulând producerea de proteine care constituie viitoarea matrice sau cristaline struvite care precipită și care pot influența procesul de formare al calculilor.<sup>154,189</sup>

Principalii factori de risc pentru formarea de calculi de acid uric pot fi volumul mic urinar, valoarea scăzută a pH-ului și hiperuricemia,<sup>216</sup> dar și aderența cristalelor de acid uric

la celulele renale și inhibitori precum glicozamino-glicani care pot crește riscul de formare a calculilor de acid uric.<sup>225</sup>

Evaluarea compoziției chimice a calculilor este foarte importantă pentru stabilirea unei bune conduite terapeutice (conservatoare și / sau chirurgicală) și pentru a preveni reapariția bolii. Analiza chimică a calculului este o metodă calitativă de determinare a substanțelor constitutive ale acestuia.<sup>225</sup> Metodele moderne includ difracția cu raze X, spectroscopie în lumină infraroșie, microscopie optică polarizantă, microscopie electronică și altele.<sup>226</sup> În toate cazurile incluse în studiul nostru, am efectuat tratamentul chirurgical percutanat, nefrolitotomie (NLP).

În ceea ce privește complicațiile intraoperatorii în majoritatea cazurilor (44 dintre acestea) au fost reprezentate de migrarea calculului sau de fragmente. Hemoragia a apărut la 24 de cazuri, imposibilitatea accesului percutanat în calicele inferior sau incapacitatea/dificultatea dilatării traiectului de nefrostomie în 10 cazuri, dificultatea cateterizării ureterale în 6 cazuri, leziuni ale orificiului ureteral în 4 cazuri și leziuni ale pelvisului renal în 2 cazuri. Compoziția chimică a calculilor nu a putut fi corelată cu apariția complicațiilor intraoperatorii,  $p > 0,05$ .

Cele mai frecvente complicații postoperatorii observate în studiul nostru au fost prezența fragmentelor reziduale în 45 de cazuri, hemoragia în 40 de cazuri, hidronefroză postoperatorie în 36 de cazuri și fistula lombară în 26 de cazuri, după migrația unui fragment de calcul în ureter. Compoziția chimică a calculilor nu a putut fi corelată cu apariția complicațiilor postoperatorii,  $p > 0,05$ .

Durata medie de spitalizare după operație a fost de 5,58 zile ( $\pm 2,69$  DS). În majoritatea cazurilor, spitalizarea prelungită a fost datorată hematuriei și complicațiilor de natură obstructivă (hidronefroză, fragmente reziduale, fistulă). Rata de eliminare completă

a calculilor, stabilită postoperator cu ajutorul ultrasonografiei abdominale și a examinării radiologice, a fost de 77,5%.

În concluzie, NLP este o metodă sigură și eficientă de tratament pentru pacienții cu litiaze mari și complexe. Pot apărea complicații intra și postoperatorii fără ca apariția acestora să fie influențată direct de compoziția chimică a calculilor, iar acest lucru nu a fost un factor decisiv în alegerea tipului de tratament chirurgical.

Este important să se evalueze compoziția chimică a calculilor pentru a stabili gestionarea tratamentului și să recomandăm un tratament conservator adecvat pentru a preveni reapariția bolii.

Stentul ureteral JJ este un cateter care se plasează în lumenul ureterului pentru a menține permeabilitatea căii urinare. Inserția stenturilor ureterale JJ reprezintă o metodă frecvent utilizată în practica curentă urologică pentru a asigura drenajul urinei din tractul urinar superior.<sup>227</sup> De la prima descriere în practica urologică a stenturilor ureterale JJ și de la prima utilizare a acestora de către Finney și Hepperlen în anul 1978, acestea au suferit modificări în ceea ce privește forma și structura materialului din care sunt făcute.<sup>228</sup> Recent, se pot utiliza stenturi cu inserții metalice, stenturi acoperite cu geluri speciale sau substanțe bioactive, precum antibiotice, antifungicide sau heparină. Utilizarea unor materiale biodegradabile în structura stenturilor a fost de asemenea luată în considerare, pentru a evita repetarea procedurilor de montare endoscopică, precum și cea de suprimare a acestora.<sup>229,230</sup> Stentul ideal, care ar trebui să ofere un drenaj optim al urinei, eficiență pe termen lung și tolerabilitate maximă pentru pacient nu este încă disponibil.<sup>231,232</sup>

Scârneciu I, Lupu S, Pricop C, Scârneciu CC. *Morbidity and impact on quality of life in patients with indwelling ureteral stents: a 10-year clinical experience.* Pakistan Journal of Medical Sciences.2015;31(3): 522-526

Studiul se bazează pe analiza prospectivă a 2200 de cazuri în care au fost plasate stenturi ureterale JJ, toate intervențiile desfășurându-se în cadrul Clinicii de Urologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov, în perioada 2003 - 2012. Pacienții care au necesitat plasarea stenturi JJ au avut vârsta cuprinsă între 18 și 84 de ani.

În toate cazurile, consimțământul informat a fost obținut înainte de a efectua orice manevră urologică iar toate procedurile etice și protocoalele din spitalul nostru au fost respectate. Modul de plasare a stenturi JJ a fost, în general, retrograd folosind cistoscopul sau ulterior efectuării ureteroscopiei retrograde. În unele cazuri, plasarea stentului a fost făcută prin chirurgie deschisă. Am încercat să menținem stentul pentru o perioadă de timp cât mai scurtă, luând în considerare posibilele complicații a drenajului urinar intern.

În cadrul studiului am inclus scala Flanagan (QOLS) privind calitatea vieții și un chestionar nevalidat dezvoltat de membrii echipei, care a urmărit parametri cu semnificație urologică în ceea ce privește prezența și gradul de gravitate al acestora. În cadrul acestui chestionar, au fost urmărite gradele de severitate ale următorilor parametrii clinici: frecvența urinară, disuria, urgența urinară, durerea suprapubiană, durerea lombară cu iradiere, hematuria macroscopică. Semnele și simptomele au fost cotate de la 1 (absent/minim) până la 5 (intensitate maximă).

Chestionarele au fost oferite pacienților în trei momente distincte: înainte de plasarea stentului ureteral, la 7 zile de la plasarea acestuia și la 14 zile după extragerea stentului, iar rezultatele au fost analizate în conformitate cu materialul din compoziția fiecărui stent utilizat.

După aplicarea QOLS intervalul scorurilor este între 16 și 112 (media pentru o populație sănătoasă este de 90). Scoruri mari reflectă o calitate a vieții îmbunătățită.

În evaluarea calității vieții (QoL) pentru lotul de pacienți incluși în studiu nu am utilizat chestionarul privind simptomatologia la pacienții cu stent ureteral validat de Joshi et al. în martie 2003, deoarece la începutul studiului nostru acesta nu a fost disponibil. Pentru o analiză corectă a rezultatelor am luat în considerare numai cazurile în care am putea aplica protocolul pe care l-am propus (1520 de pacienți). (Tabel 13) Toți pacienții care au fost incluși în studiu au fost urmăriți prospectiv iar pentru analiza datelor statistice am folosit softul SPSS.

Tabel 13 – Distribuția cazurilor în funcție de indicația de montare a stentului

<i>Placement indication</i>	<i>No. of patients</i>	<i>Percentage</i>
Obstructive anuria	264	12%
After ureteroscopy	748	34%
Push-back of superior ureteral stones	176	8%
DJS in open surgery procedures:		
- Pyeloplasty	132	6%
- Pielolitotomy	154	7%
- Ureterolithotomy	44	2%
Oncologic diseases	418	19%
Before performing ESWL	66	3%
Emergency internal urinary drainage	198	9%

Din cei 2.200 de pacienți cu stent ureteral montat, 61,63% (n = 1356) au fost bărbați și 38,36% (n = 844) au fost femei. Perioada de menținere a stentului a fost între 5 și 218 de zile, cu o medie de 31 de zile. Am folosit stenturi de 6-7 Ch, cu o lungime de 24-28cm. Distribuția cazurilor în funcție de compoziția stentului a fost: poliuretan alifatic (40,98%), acoperire poliuretanică hidrofilă (20,72%), carbothane (17,82%), silicon (20,46%).

Alegerea stentului a fost aleatorie, în funcție de stenturi disponibile în clinica noastră la acel moment, excepție făcând pacienți care au necesitat drenaj urinar intern de

lungă durată și pentru care s-a luat în considerație utilizarea de stenturi "long life" (Carbothane). În Tabelele 14,15 și 16 sunt prezentate rezultatele tuturor datelor.

Tabel 14 – Rezultatele obținute după aplicarea chestionarului nevalidat

	<i>Before stent indwelling</i>				<i>At 7 days after the indwelling of stent</i>				<i>After removal of the stent (14 days)</i>			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Urinary frequency	0.48%	0.95%	1.47%	0.64%	63,24%*	53.65%*	52.02%*	46.62%*	10.91%	5.71%	6.27%	4.82%
Dysuria	2.24%	3.17%	2.21%	2.89%	59.55%*	57.46%*	44.64%*	55.94%*	21.82%	9.2%	7.01%	6.75%
Suprapubic pain	5.77%	8.88%	5.16%	9.32%	30.17%	30.47%	33.94%	36.65%	3.85%	1.26%	2.21%	1.92%
Urgency	1.92%	1.9%	2.95%	2.89%	60.35%*	44.12%*	46.49%*	45.98%*	10.27%	8.57%	6.27%	7.71%
Lumbar pain	13.8%	18.4%	18.81%	15.75%	20.06%	24.44%	26.19%	24.75%	1.12%	0.95%	1.1%	2.57%
Macroscopic haematuria	1.92%	2.22%	3.32%	2.25%	64.68%*	51.42%*	54.98%*	45.98%*	5.77%	4.76%	4.05%	3.85%
Persistent macroscopic haematuria	1.28%	1.58%	5.16%	1.92%	29.53%*	23.8%*	23.61%	18%*	1.44%	0.63%	0.73%	0.96%

Legend: A - aliphatic polyurethane; B - hydrophilic polyurethane coating; C - carbothane; D - silicone; \* p<0.05

Tabel 15 – Rezultatele obținute după aplicarea QOLS

	<i>Before indwelling stent</i>		<i>At 7 days after the indwelling of stent</i>		<i>After removal of the stent (14 days)</i>	
	<i>Mean (average)</i>	<i>Standard deviation</i>	<i>Mean (average)</i>	<i>Standard deviation</i>	<i>Mean (average)</i>	<i>Standard deviation</i>
Aliphatic polyurethane (n=623)	88,74	19,24	68,03	22,83	81,3	21,32
Hydrophilic polyurethane coating (n=315)	88,24	16,85	69,13	20,9	81,04	16,9
Carbothane (n=271)	62,89	14,65	59,67	16,79	64,33	18,93
Silicone (n=311)	86,98	16,73	79,67	14,34	86,32	20,3

În acest studiu prospectiv pe 10 ani, este evident că prezența stenturilor ureterale provoacă diferite grade de disconfort pentru pacienți. Analiza datelor arată diferențe, dar ne semnificative din punct de vedere statistic între cele 4 tipuri de stent utilizate. Niciunul dintre materiale nu s-a dovedit a fi superior în ceea ce privește efectele secundare ale unui corp străin în tractul urinar.

Frecvența urinară crescută și urgența micțională sunt simptome cauzate direct de factorul mecanic.<sup>228</sup> Majoritatea pacienților care prezintă aceste simptome spun că au

intensitate și frecvență crescute semnificativ în timpul zilei, evidențiind dependența de activitatea fizică. Hiperreactivitatea excesivă a detrusorului vezical este în mod clar sporită de prezența stentului ureteral. Frecvența urinară crescută și urgența micțională au fost prezente în procent semnificativ statistic la 7 zile după plasarea stentului ( $p < 0,05$ ).

Disuria pare să fie mai frecventă atunci când sunt utilizate stenturi cu lungime excesivă, iar în acest studiu a apărut în proporție semnificativă din punct de vedere statistic ( $p < 0,05$ ) la 7 zile după instalarea stentului și a persistat după îndepărtarea sa, dar fără să mai aibă semnificație statistică în aceste cazuri. Durerea suprapubiană este cauzată de iritarea directă a mucoasei vezicii urinare de către stent, dar poate fi exacerbată în cazul infecției secundare sau calculilor în voluta distală.<sup>228,233</sup> În studiul nostru, acest lucru este evident mai frecvent după montarea stentului, dar statistic ne semnificativ în acest grup, și relativ similar cu valoarea de bază la 14 zile după îndepărtarea stentului. (Tabel 15)

Tabel 16 – Distribuția cazurilor în funcție de complicațiile apărute după montarea stentului

<i>Complication</i>	<i>Percentage</i>	<i>Comments</i>
Urinary tract infection	9,01% (n=137)	no severe
Fever	6.11% (n=93)	evolution favorable
Malposition	(0.98%) (n=15)	solved by removing stent
Superior or inferior ureteral migration	4.01% (n=61)	no
Inadequate relief of obstruction	20.72% (n=315)	17.82% stent replacement was required
Encrustation (See Fig. 1, 2 and 3)	15% (n=228)	4 cases (0,92%) - ESWL 6 cases (0,39%) ureteroscopy or cystolitholapaxy
Stent fracture	1,11% (n=17)	removal of stent fragments
Ureteral erosion or fistulization	no	no
Forgotten stent	0,19% (n=3)	no
Stenturia	no	no

Durerea lombară este cauzată de refluxul vezicoureteral, fiind secundară anulării temporare a mecanismului antireflux intramural.<sup>228,233</sup> Am observat o creștere clară, dar

ne semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește incidența durerilor lombare.

Hematuria este un semn foarte comun, fiind dependentă în principal de activitatea fizică prin microtrauma mucoasei. Episoade unice de hematurie sau hematuria intermitentă au fost prezente la un procent statistic semnificativ dintre pacienții cu stenturi ureterale și a persistat la 14 zile după îndepărtarea stentului (dar ne semnificativă). Hematuria persistentă a înregistrat o creștere semnificativă statistic la pacienții cu stenturi ureterale, iar după suprimarea drenajului intern procentajul apropiindu-se de valoarea de bază.

Rezultatele sunt în mare parte în concordanță cu literatura, mulți autori menționând astfel de efecte secundare care persistă de-a lungul întregului timp de stentare. Ilkram Ullah și colab. au arătat că frecvența urinară și urgența micțională apar în 68% dintre cazuri, disurie la 70% dintre pacienți, hematurie în 53,4% și durere lombară în cel puțin o treime dintre aceștia. Chew BH et al<sup>234</sup>, Haleblan G și colab.<sup>235</sup>, Sur RL et al.<sup>236</sup>, Lingeman JE și colab.,<sup>237</sup> Leibovici D și co.<sup>238</sup> arată frecvența, urgența urinară și disuria în 50-60% din cazuri, dureri lombare scăzute în procente de 19-32% din cazuri, dureri suprapubiene în 30% și hematurie la 25% dintre pacienți. Joshi și colab., folosind chestionarul validat USSQ au arătat că în aproximativ 80% din cazuri stentul a provocat un grad de durere care a afectat buna desfășurare a activităților zilnice, inclusiv a capacității de muncă.<sup>239,240</sup> Totuși, există autori care au prezentat rezultate diferite: Damiano și colab. au raportat simptome iritative la 37% dintre pacienți și hematurie macroscopică la 18%; mult mai puțin frecvent decât cele evidențiate la analiza datelor din grupul nostru.<sup>241,242</sup>

În ceea ce privește complicațiile asociate stentului, cum ar fi infecția tractului urinar, încrustarea, migrație, ruptura spontană, malpoziția sau dezobstrucția inadecvata, rezultatele noastre sunt relativ similare cu cele din literatura de specialitate. În ceea ce privește rezultatele din QOLS, scorurile medii înainte de utilizarea stentului au fost relativ



similare, aproape de 90, cu excepția cazurilor în care a fost utilizat un stent long life Carbonhan (majoritatea pacienți cu cancer), cazuri în care calitatea vieții este profund afectată datorită bolii de bază. La 7 zile după plasarea stentului, scorurile medii arată o reducere clară a QoL la acești pacienți, dar la 14 zile după suprimarea stenturilor, scorurilor medii sunt ceva mai aproape de linia de bază.

În toate cazurile deviația standard a indicat o variabilitate ridicată care reflectă capacitatea diferită a pacienților de a face față diferitelor simptome cauzate de corpul străin, consolidând și mai mult ideea că "nu există boli, ci oameni bolnavi". Rezultatele noastre contribuie la rezultatele altor studii ale altor autori. Astfel, în timpul perioadei de stentare, Leibovici D et Al. arată apariția unui procent semnificativ de tulburări de somn, anxietate, scăderea libidoului și a altor disfuncții sexuale, 45% dintre pacienți raportând o reducere a calității vieții, iar Joshi a observat o reducere cu 80% a calității vieții la pacienții cu stenturi ureterale.<sup>240,243</sup>

Știința modernă oferă încă multe alternative pentru a inventa "stentul ideal". Stenturile termoexpandabile, stenturi fabricate din materiale biodegradabile sau bioabsorbabile, acoperite cu diverse substanțe cum ar fi heparina, diverse enzime, hidrogel, antibiotice și medicamente antifungice sau medicamente antiinflamatorii sunt din ce în ce mai studiate.<sup>244, 245</sup>

Deși reprezintă un adevărat succes al tehnologiei moderne și elementul care, în multe cazuri, ne ajută să preservăm rinichiul, stenturile ureterale pot provoca unele reacții adverse și afectează calitatea vieții pacienților, lucruri care nu sunt de neglijat. Studiul nostru, care a fost efectuat pe un lot mare de pacienți, urmărită prospectiv, aduce multe elemente care arată o creștere cu semnificație statistică a numeroaselor efecte secundare și afectarea QoL, contribuind la cunoștințele existente deja în literatură în ceea ce privește patologia determinată de prezența corpului străin în tractul urinar. Deși majoritatea

complicațiilor cauzate de stentul ureteral nu amenință viața pacientului, este datorită acelor implicații în îngrijirea pacienților să aducă informații și rezultate ale experiențelor lor și să contribuie la găsirea unor soluții inovatoare pentru identificarea unor biomateriale mai eficiente, deoarece utilizarea stenturilor ureterale, chiar dacă acestea nu sunt ideale, este indispensabilă în urologia modernă.

Obstrucția ureterală cauzată de comprimarea extrinsecă este adesea asociată cu tumori intra-abdominale și prin urmare se efectuează drenajul intern cu stenturi ureterale în vederea ameliorării acestei obstrucții. În 1978, Finney și Hepperlen a introdus stentul ureteral dublu J.<sup>246</sup> De atunci proiectarea și compoziția stenturilor au fost îmbunătățite și, prin urmare, debutul asociat tipic complicațiilor a scăzut (riscul de infecții, depozite pe stentul ureteral, migrația, hiperplazia reactivă urotelială, disconfortul pacientului).<sup>247</sup> Prin urmare, caracteristicile stentului ideal includ, pe lângă absența afectării renale, o plasare și îndepărtare mai ușoară, absența simptomatologiei iritative și a infecțiilor de tract urinar superior sau inferior, menținerea unui flux normal al urinei.<sup>248,249</sup>

Indicația curentă pentru plasarea stentului este reprezentată de dezobstrucția ureterală, indiferent dacă cauza este intrinsecă (calcul, cheag, carcinomul urotelial sau metastaze) sau extrinsecă (datorată compresiei exterioare sau efectului de masă).<sup>58,59,250</sup>

Majoritatea acestor stenturi sunt menținute timp de 2-3 săptămâni, dar există situații care necesită stentare o perioadă mai lungă, care poate ajunge până la ani. De obicei, pacienții cu stent ureteral pe termen scurt prezintă durere și disconfort în timpul activității și urinării, care necesită medicație analgezică sau alte tipuri de proceduri.<sup>115,252</sup>

Există trei clase principale de materiale folosite pentru fabricarea stenturilor ureterale: metale, polimeri și materiale biodegradabile/bioabsorbabile. În comparație cu stenturile metalice (introduse de Gort et al.) care sunt mult mai rezistente, stenturile polimerice (termoplastice, pe bază de elastomeri și pe bază de silicon) sunt mai bine

tolerate de către pacienți.<sup>252</sup> Stenturile biodegradabile/bioabsorbabile sunt mai recente și s-a dovedit că reduc necesitatea procedurilor secundare (îndepărtarea stentului). Timpul necesar pentru absorbția stentului depinde de tipul materialului și de substanța care îl acoperă la suprafață.

Acoperirea la exterior a stentului ureteral prezintă multe îmbunătățiri, cum ar fi scăderea debutului biofilmului, a inflamației și a forței de frecare, deci prin urmare a dus la scăderea riscului de infecții și la un pasaj mai ușor al stentului pe ghid. Numeroase strategii au fost dezvoltate și testate, în mare măsură bazate pe aplicarea antiadezivilor și a compușilor antimicrobieni.<sup>115</sup>

Heparina este un glicozaminoglican utilizat pe scară largă în medicină, cu o serie de indicații clinice, predominant în anticoagulare. Datorită siguranței relative, încărcăturii negative ridicate și utilizării deja existente ca înveliș antiadeziv, aceasta a fost folosită și la fabricarea stenturilor ureterale pentru a reduce formarea biofilmelor și apariția încrustațiilor (Endo-Sof, Radiance, Cook Urologic). În plus, aceste stenturi sunt termosensibile și permit o maleabilitate mai mare odată expuse la temperatura corpului, crescând astfel calitatea vieții și confortul.

În 2004, Norbert Laube și colab. au introdus acest tip de dispozitiv pentru a reduce frecarea prin aplicarea unor depozite de plasmă, asemănătoare diamantului, din material carbonic amorf.<sup>253</sup> În plus, aceștia au dovedit o scădere a biofilmului și a ratei de apariție a încrustațiilor.

Tefloul - politetrafluoretilena (PTFE) - a fost descoperit în anul 1938 de dr. Roy Plunkett. Deși are o gamă largă de utilizări (de la tigăi la lubrifianți sau în rezervoarele rachetelor și telescoape folosite de NASA) a fost dovedit și rolul său în reducerea dezvoltării rezistenței la antibiotice a bacteriilor și reducerea biofilmului datorită rezistenței la forțele

van der Waals și probabil pentru că este substanța cu cel mai mic coeficient de frecare (0.05e0.1).<sup>254</sup>

Învelișurile hidrofile - din polietilenglicol (PEG) - sunt o altă alternativă, care acționează precum detergenții asupra suprafeței membranare bacteriene, care este hidrofobă și asupra depozitelor sau încrustațiilor prezente în urină.

Argintul a fost folosit pe scară largă ca substanță antimicrobiană timp de secole, în principal din cauza lipsei toxicității în comparație cu alți compuși ce conțin metale grele. Mecanismul exact nu este încă pe deplin cunoscut, dar datele au dovedit capacitatea acestuia de a inhiba activitatea a numeroase enzime bacteriene.<sup>255</sup>

Un grup de cercetători israelieni au evaluat materialul C-flex (Cook Medical, Bloomington, IN) acoperit cu un antiseptic medical (clorhexidina 1% sau 2% ca principal compus activ) într-un studiu in vitro împotriva Enterococcus, Escherichia și Pseudomonas prevenind colonizarea bacteriană. În plus, rezultatele au arătat o eliberare constantă și controlată a antisepticului, menținând stentul steril.<sup>254</sup>

Spinu AD, Marcu RD, Socea B, Diaconu CC, Scârneciu I , Scârneciu CC, Bodean OM, Dragomirescu RI, Stănescu AM. Mischianu DL, Bratu OG. *Ureteral JJ Stent – Which One is Better?* REV.CHIM.(Bucharest) 2018 ;69(8):2061-2063.

În acest studiu, am încercat să comparăm diferitele materiale din compoziția stenturilor ureterale, să observăm care sunt avantajele și dezavantajele fiecărui tip de material utilizat.

Design-ul stentului trebuie să permită o montare rapidă și ușoară, fără să permită migrare și prin urmare structura stenturilor JJ reprezintă modelul pentru aproape toate celelalte stenturi. Un alt aspect important este capacitatea de drenaj a stentului și, recent au fost introduse câteva îmbunătățiri: găuri laterale, stenturi spiralate, stenturi cu plasă, stenturi cu variații de proiectare ale cozii și diferite metode de îndepărtare.<sup>255</sup>

Stentul Percuflex™ Helical (Boston Scientific) este o realizare a materialului Percuflex™. Acest stent este modificat după forma ureterului și în acest fel crește flexibilitatea ureterală fără să scadă fluxul urinar. Performanța acestui tip de stent a fost analizată de Mucksavage et Al. care a comparat răspunsul ureteral la stentul Helical în cazuri diferite: ureter neobstrucționat, ureter stentat, stent extraluminal obstrucționat și stent obturat intraluminal.<sup>256,257</sup>

După cum am menționat, cel mai frecvent utilizat tip de stent este stentul ureteral JJ standard, numit astfel datorită capetelor în formă de J curbate. Fabricat din poliuretan, silicon sau diferiți polimeri, stentul JJ se schimbă frecvent, la intervale de aproximativ 3-6 luni, deoarece sunt predispuse în crustării, obstrucției, migrației sau rupturii. În plus, una dintre principalele probleme asociate stentului JJ este apariția în crustațiilor pe suprafața stentului. Stenturile polimerice s-au dovedit a fi inferioare în cazul drenajului pe termen lung în comparație cu stenturile metalice în restabilirea fluxului urinar din obstrucțiile ureterale maligne.<sup>258</sup>

Rosman și colab. descriu un stent pe bază de gel și este compus din poliacrilonitril hidratat, parțial hidrolizat (pAguaMedicina™ UreteralStent pediatric (pAMS), Q Urologic, Natick, MA). Observațiile lor au fost încurajatoare prin scăderea aderenței bacteriene (până la 70%). Formarea biofilmului a fost încă prezentă, dar timpul până la acumularea lui a fost prelungit comparativ cu grupul de control. În concluzie, acest stent poate reduce riscurile de infecție.<sup>258</sup>

Stenturile metalice reprezintă o alternativă bună. Există diferite tipuri de stenturi metalice: metalice cu spirală și neexpandabile, metalice de tip Resonance (Cook Medical, Bloomington, IN, USA), stentul din aliaj de metalic termoexpandabil de tip Memokath 051 (PNN Medical, Glostrup, Danemarca) și stenturi autoexpandabile acoperite de un strat metalic tip UVENTA (Taewoong Medical, Gojeong-ro, Wolgot-myeon, Gimposi, Gyeonggi-do, Sud Coreea).<sup>259</sup>

Stentul Resonance® a fost inițial dezvoltat de către CookUrological pentru obstrucția ureterală malignă; stentul este compus dintr-un fir bine încolăcit din aliaj nichel-cobalt-crom-molibden. În mare parte, este asemănător cu stentul JJ, dar capetele sale sunt ocluzate. Noutatea acestui stent este compatibilitatea RMN.<sup>253</sup> Un studiu realizat de Christman et al. a arătat că Stentul Resonance® poate menține diametrul de 50% cu peste 31 lb de forță de compresie plasată pe centrul său sau pe porțiunile distale.<sup>260</sup>

Un alt tip de stent ureteral este stentul UVENTA, realizat din două straturi autoexpandabile de aliaj nichel-titan acoperind un strat de politetrafluoretină (PTFE). Stratul exterior conține un schelet de nichel-titan care previne migrația stentului. Stratul interior de PTFE împiedică țesutul să pătrundă în lumenul stentului și menține permeabilitatea acestuia.<sup>261</sup>

Un studiu al lui Chow și colab. a evidențiat o creștere în ceea ce privește durata de funcționare a stentului cu 4 luni folosind stentul de metal comparativ cu un stent polimeric

obișnuit la pacienții cu MUO (obstrucție malignă ureterală). Hidronefroza și creatinina serică s-au diminuat sau au rămas la aceeași nivel la 90% dintre pacienți, iar durata de viață a stentului nu a fost afectată de hidronefroză severă. În concluzie, stentul metalic a fost mai eficient în cazurile de obstrucție severă. Au fost raportate numai complicații minore (disurie, febră, frecvență urinară crescută, durere la nivelul flancului și hematuria), similar cu cele observate la pacienții cu stenturi polimerice.<sup>262</sup>

Chung și colab. a comparat stentul UVENTA (la 32 de pacienți) cu stentul standard JJ din polimer (în 56 de cazuri). Ambele stenturi au fost plasate pentru OMU cauzată de diferite forme de cancer și numai complicații minore au fost observate în ambele grupuri (durere ușoară, hematurie și ITU). Migrația a apărut numai la un pacient cu stent UVENTA. Acest studiu a demonstrat că stentul UVENTA a fost sigur și eficient în tratamentul paliativ al OMU.<sup>263</sup>

Una dintre cele mai recente descoperiri este reprezentată de stenturile ureterale biodegradabile care pot elimina complicațiile legate de răspunsul organismului la montarea stentului, procedura de extragere sau înlocuirea acestuia (încrustatii, apariția litiazei, infecții urinare). Stentul uitat reprezintă o complicație de care urologii se tem putând fi asociat cu potențiala pierdere a rinichiului și uneori chiar moartea pacientului.

În 2008, un studiu efectuat in vivo pe animale (porci) a comparat drenajul, gradul de hidronefroză, dilatația ureterală și riscul de infecție a tractului urinar între stentul degradabil de acid L-glicolic (Uriprene™, Poly-Med Inc., Anderson, SC) și un stent standard. Rezultatele au arătat că stenturile Uriprene au început să se degradeze la 3 săptămâni, ajungând la degradare completă în 10 săptămâni. În plus, acest stent nou produce o dilatație mai mică a ureterului și cu o rată mai mică de apariție a infecțiilor. Principalele probleme ale acestui tip de stent au fost perioada lungă de degradare (7-10

săptămâni) și rigiditatea axială prea slabă (prin urmare a prezentat dificultăți în avansarea stentului pe firul de ghidaj).<sup>264</sup>

O a doua generație de stenturi a fost dezvoltată pentru a se degrada mai repede iar studiul lui Chew și colab. a prezentat rezultate satisfăcătoare: rigiditate axială îmbunătățită iar 80% din stenturi se degradează în 2-3 săptămâni eliminându-se complet până în săptămâna 4.<sup>263</sup>

Dezvoltarea stentului ureteral se concentrează în prezent pe îmbunătățirea și evoluția designului, compoziția materialului și suprafața acestuia. Fiecare tip de stent ureteral are avantajele și dezavantaje sale. Cercetarea și dezvoltarea stenturilor ureterului necesită o înțelegere amplă a mecanismele implicate în eșecul stentului ureteral, în special la pacienții cu mai multe comorbidități (boală cronică de rinichi, diabet zaharat, malnutriție etc.).<sup>265</sup> Hiperplazia urotelială, formarea biofilmului și încrustarea stentului, mobilitatea ureterală și răspunsul la corpul străin intraluminal reprezintă încă niște complicații majore care nu sunt pe deplin înțelese.

Deși nu există stentul ureteral perfect, aceste dispozitive continuă să fie îmbunătățite. În cele din urmă, succesul poate consta în dezvoltarea de multiple dispozitive, fiecare având o țintă clinică proprie sau în dezvoltarea unui singur dispozitiv care să fie capabil să încorporeze simultan mai multe strategii terapeutice.

Deși Finney și Hepperlen au folosit stentul ureteral modern JJ în 1978 pentru prima dată, primul stent ureteral plasat prin cistoscopie a fost montat de către Zimskind și asociații în 1967.<sup>266,267</sup> Aceste două evenimente au marcat o nouă eră în gestionarea urolitiazii acute obstructive cu insuficiență și colică renală, în special în cazurile unde terapia ESWL sau managementul farmaceutic au fost ineficiente.<sup>149,268</sup> Astfel, montarea de stent ureteral a devenit una dintre cele mai utilizate proceduri endoscopice.<sup>268</sup> Aceste cazuri speciale sunt în pericol de a dezvolta insuficiență renală cronică, datorită permanenței



obstrucție și hidronefrozei.<sup>269</sup> De-a lungul timpului, stentul ureteral a suferit schimbări semnificative cu privire la design și material, cu toate acestea stentul ureteral ideal nu a fost încă dezvoltat.<sup>148,</sup>

Când stenturile intră în contact cu urina, biomaterialul interacționează cu materialele organice, uropatogeni și săruri urinare.<sup>270</sup> Cauza principală care duce la apariția de încrustații este reprezentată de infecții ale tractului urinar care formează un strat organic pe suprafața stenturilor. Majoritatea rapoartelor arată că stenturile sunt colonizate cu bacterii (68%-90%), chiar dacă bacteriuria este prezentă în 27-30% din cazuri.<sup>271</sup>

Scârneciu I, Bratu OG, Cobelschi CP, Neculoiu CD, Scârneciu CC, Lupu S, Brinză A, Marcu D, Socea B, Maxim L. *The Risk Factors and Chemical Composition of Encrustation of Ureteral Double J Stents in Patients with Urolithiasis*. REV.CHIM.(Bucharest);2018;69(12):3406-3409.

Scopul principal al acestui studiu a fost evaluarea factorilor de risc în apariția de încrustații la nivelul stenturilor ureterale la pacienții cu litiază reno-ureterală. Al doilea obiectiv a fost reprezentat de evaluarea compoziției chimice a depozitelor apărute.

Un total de 134 stenturi ureterale de la 83 de pacienți cunoscuți cu urolitiază au fost investigate în centrul nostru în perioada septembrie 2017 - august 2018. Consimțământul informat a fost obținut de la toți pacienții. Stenturile au fost extrase cu următoarele tipuri de anestezie: locală, sedoanalgezie sau anestezie generală. După extragerea stenturilor, au fost examinate gradul de încrustație și modificarea culorii. De asemenea, a fost examinat locul de apariție al încrustației (voluta proximală / distală sau corpul stentului ureteral). În cazul prezenței unei încrustații, stenturile au fost trimise la laborator pentru examenul mineralogic (FT-IR) iar rezultatele examenului de laborator au fost împărțite în două mari categorii: litiază dintr-un singur compus și litiază mixtă. Încrustațiile au fost împărțite în două grupe: încrustații severe și încrustații moderate.

Nivelul de dificultate necesar pentru extragerea stentului a fost împărțit în 3 clase. Ușor de extras – nu a existat nicio rezistență în extracție. Rezistență moderată - stent care a necesitat mai mult timp pentru extragere cistoscopică. Imposibil de extras - stenturile care au necesitat alte intervenții și care nu au putut fi extrase cistoscopic. Modificarea culorii a fost împărțită în două grupe: stenturi cu o modificare minimă a culorii pe cel puțin ½ din lungime și stenturi cu modificări esențiale ale culorii pe cel puțin ½ din lungime. Analiza statistică a datelor a fost realizată cu ajutorul Epilnfo 7.2.2.6.

Toate cele 134 stenturi ureterale extrase de la 83 pacienți au fost plasate cistoscopic pentru litiază ureterală sau renală. Din totalul de 134 de stenturi: 20 de pacienți au suferit 2 înlocuiri iar 9 pacienți au fost supuși la 3 sau mai multe înlocuiri. Toate stenturile ureterale au fost fabricate din poliuretan.(Tabel 17)

Tabel 17 – Caracteristicile lotului de pacienți și ale stenturilor ureterale

Variables	Number (% or range)
No. of stents	134
No. of patients	83
Median age	53.6 (19-78)
Sex	
Male	47 (56.62%)
Female	36 (43.38%)
Side	
Left	72 (53.73%)
Right	62 (46.27%)
Median indwelling time (d)	49.7 (4-278)
Stent caliber	
4.8 Ch	18 (13.43%)
6 Ch	116 (86.57%)
Stent length	26 cm

Din 134 de stenturi, apariția încrustațiilor a fost observată în 57 de cazuri (42,5%). Dintre acestea, 32 de cazuri (23,36%) au avut mai mult de un situs de încrustație.(Tabel 18)

Tabel 18 – Localizarea și gradul de încrustații apărute la stenturile ureterale

Encrustation	Proximal	Body	Distal
Encrusted	31	13	23
Moderate encrustation	26	10	19
Sever encrustation	5	3	4

Stenturile de calibru mai mic (4,8 CH) au prezentat mai frecvent încrustații în comparație cu stenturile de calibru mai mare (6 CH) rezultatele putând fi semnificativ corelate ( $p = 0,031$ ) (Fig. 13).

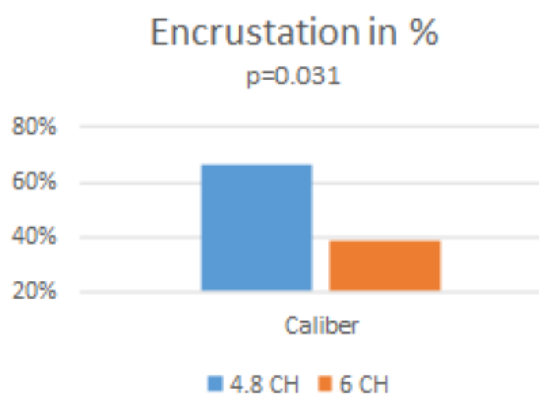


Fig. 13 – Corelația dintre calibrul stentului și gradul de încrustare

Din cele 134 de stenturi ureterale, 20 de stenturi (14,92%) au avut nevoie de mai mult timp de extracție, iar 4 dintre acestea (2,98%) au fost imposibil de extras și au necesitat alte proceduri urologice pentru extracție.

Timpul de stentare este un factor de risc primordial în apariția încrustărilor. Pacienții cu un timp mai mare de stentare au avut o șansă mai mare ca acestea să prezinte încrustații cu o corelație semnificativ importantă ( $p = 0.000000669$ ). (Fig. 14)

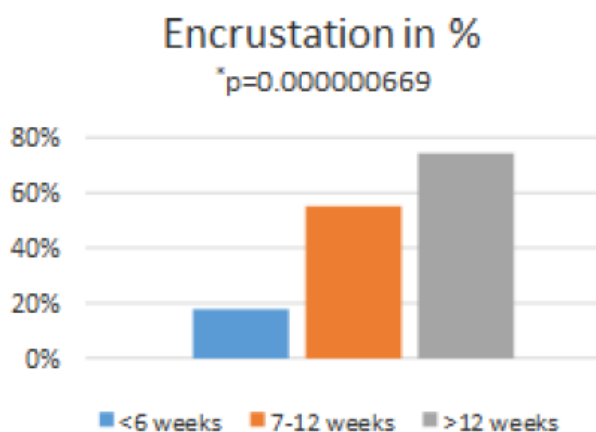


Fig. 14 – Corelația dintre timpul de stentare și gradul de încrustare

În același timp, stenturile cu un timp de înlocuire mare au o rată mai mare de modificare a culorii față de cele extrase în primele 5 săptămâni ( $p = 0,003293$ ), (Fig. 15)

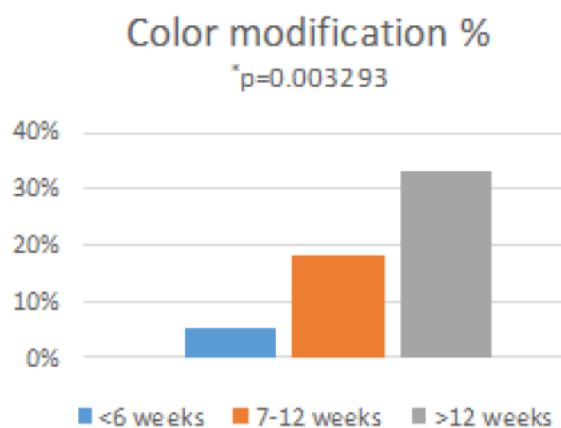


Fig. 15 – Corelația dintre timpul de stentare și gradul de modificare al culorii

Chiar dacă nu există o corelație semnificativă între dificultatea la extragerea stentului și timpul de stentare, se pare că o perioadă de stentare mai mare poate fi asociată cu un efort mai mare care va fi necesar la extragerea stentului (8,33% în primele 5 săptămâni vs 18% în săptămânile 7-12 vs 25% după săptămâna 12).(Tabel 19)

Tabel 19 – Gradul de încrustare, colorare și rezistență la extragere în funcție de timpul de stentare

Characteristics	<6 weeks	6-12 weeks	> 12 weeks
No. of stents	60	50	24
Encrusted stents	11 (18.33%)	28 (56%)	18 (75%)
Moderate encrustation	8 (13.33%)	20 (40%)	11 (45.83%)
Severe encrustation	3 (5%)	8 (10%)	7 (29.17%)
Color changes	3 (5%)	9 (18%)	8 (33.3%)
Minor changes	2 (3.33%)	7 (14%)	6 (25%)
Essential modification	1 (1.67%)	2 (4%)	2 (8.3%)
Resistance at the extraction	5 (8.33%)	9 (18%)	6 (25%)
Moderate resistance	4 (6.66%)	8 (16%)	4 (16.66%)
Irremovable	1 (1.66%)	1 (2%)	2 (8.33%)

Spectroscopia infraroșie a determinat că cele mai multe încrustații au fost reprezentate de litiaza mixtă (64,91%). Oxalatul de calciu monohidrat (22,81%) a fost cel mai frecvent în grupul cu un singur compus. (Tabel 20). Urocultura a fost pozitivă la un număr de 33 de pacienți, reprezentând 24,63%.

Tabel 20 – Tipuri de încrustații

Encrustation compound	No.	Rate (%)
Calcium Oxalate Monohidrat (COM)	13	22.81
Apatite	1	1.75
Uric acid	3	5.27
Struvite	2	3.51
Cystine	1	1.75
Mix	37	64.91
COM+Calcium Oxalate Dihydrate (COD)	1	1.75
COM+hydroxyapatite	25	43.86
COM+uric acid	4	7.03
COM+apatite	3	5.27
COM+struvite	1	1.75
Hydroxyapatite+struvite	1	1.75
Struvite+CO	1	1.75
Others	1	1.75
TOTAL	57	100

El-Faqih și Kawahara au arătat o rată de apariție a încrustărilor stenturilor ureterale de 9,2-26,8% în primele 5 săptămâni, 47,5- 56,9% între săptămânile 6-12 și 75,9-76 % după 12 săptămâni.<sup>278</sup> Cercetarea noastră susține aceste date: încrustarea stentului ureteral la pacienții cu timp de stentare mai mic de 6 săptămâni a fost 18,33%, 56% între săptămâna 7- 12 și 75% după săptămâna 12.

Cel mai încrustat situs a fost capătul proximal (voluta superioară) urmate de capătul distal (voluta inferioară) și corpul stentului (Tabel 17). Singh et al. a raportat că cel mai încrustat situs este reprezentat de voluta superioară.<sup>279</sup> Prezența de încrustare în partea superioară a stentului poate fi mai frecventă datorită faptului că partea inferioară a stentului și corpul sunt afectate de un peristaltism mai mare care poate curăța depunerile.<sup>280</sup>

Calibrul stentului este o altă variabilă importantă care afectează apariția încrustării. Un stent cu un calibrul mai mare va permite urinei să curgă pentru o perioadă mai mare de timp și va avea nevoie de mai mult timp pentru ca lumenul său să fie obturat, fapt ce va determina ca încrustarea să apară mult mai târziu. El-Faqih și Kawahara au descris că un stent de calibrul mai mic are o valoare mai mare a ratei de încrustație decât un stent cu calibrul mai mare.

Mecanismul care afectează colorarea stentului nu este pe deplin elucidat. Cu toate acestea, există speculații despre aceste modificări: stenturile conțin fier (folosit pentru radiopacitate) care intră în reacție chimică cu hidrogenul sulfurat produs de unele bacterii. Ca rezultat al reacției chimice se produce sulfurat de fier care modifică culoarea stentului. Analiza FT-IR a încrustărilor din studiul nostru a stabilit că oxalatul de calciu este principalul element al încrustării stentului și care nu diferă de cel implicat în apariția litiazei ureterale și renale. Drept urmare, fiziopatologia încrustării stentului ureteral este foarte asemănătoare cu cea a litiazei tractului urinar.<sup>278,280</sup>

Studiul nostru a arătat că timpul de stentare este principalul factor de risc pentru apariția încrustării stentului. Nu putem sugera cel mai bun moment în care stentul trebuie extras / schimbat, acest lucru făcându-se în funcție de caz. Cu toate acestea, rata complicațiilor este mai mică atunci când extracția / înlocuirea se face în primele 5 săptămâni față de cazurile care necesită un timp mai mare de stentare.

Litiaza urinară este o boală frecvent întâlnită, având incidența maximă în jurul vârstei de 30 sau respective 40 de ani, cu o prevalență de 2% până la 3% în cadrul populației generale. Au trecut 34 de ani de la tratarea primului pacient prin litotriție extracorporeală cu undă de șoc la începutul anilor 1980, la clinica de urologie Grosshardern, din cadrul Universității de medicină din München (Germania). Fiind o metodă neinvazivă, a devenit cunoscută datorită simplității, eficacității și ratei scăzute de mortalitate.<sup>281,282</sup> Undele de șoc sunt impulsuri foarte scurte cu puncte de presiune de aproximativ 10 până la peste 150 MPa, echivalentul a 100-1500 de ori presiune atmosferică. Metoda se bazează pe dezintegrarea calculilor prin undele de șoc produse în afara corpului, care penetrează țesuturile fără să le afecteze, acționând prin diverse mecanisme și forțe dinamice, dintre care cel mai important este cavitația.<sup>283,284</sup>

De la început până în prezent, s-a observat un progres al echipamentului pentru ESWL, în prezent aproape 90% din calculi renoureterali au indicație de tratament cu ESWL. Potrivit Asociației Europene de Urologie din 2014, litotriția cu undă extracorporeală rămâne prima metodă de intenție pentru calculi <2 cm situați în pelvisul renal și calicele superioare și inferioare, succesul procedurii depinzând de mai mulți factori, cum ar fi tipul de litotriptor folosit, dimensiunea calculului, poziția calculului, compoziția sa, dar și experiența medicului în efectuarea procedurii. Datorită progresului tehnologiei prezent în momentul de față în litotriția extracorporeală, dar și în tehnicile endoscopice, litiaza tractului urinar superior poate fi tratată cu succes folosind proceduri minim invazive.<sup>285,286</sup>



Scârneciu I, Maxim L, Lupu S, Mogoreanu V, Nagy B, Scârneciu CC. *Non-invasive treatment of renoureteral lithiasis. extracorporeal shock wave lithotripsy the report of first 1000 cases.* Bulletin of the *Transilvania University* 2014;56(7):7-16

Distrugerea calculilor prin procedura de litotritie extracorporeală este o procedură neinvazivă pentru tratarea pacienților cu litiază renală și ureterală, eficiența procedurii determinând fragmentarea calculului în fragmente de diferite dimensiuni care ulterior sunt eliminate de către pacient. Recent, tratamentul a fost extins și pentru rezolvarea calculilor de dimensiuni mai mari.<sup>287,288</sup>

Obiectivul studiului a fost să demonstreze eficiența și siguranța procedurii de ESWL. De asemenea, au fost urmărite asociațiile dintre genul pacientului, vârsta, poziția calculului, compoziția calculului, dimensiunea calcului, numărul de proceduri necesare pentru fragmentarea completă a calcului și prezența sau absența unui stent ureteral. Procedurile de litotritie extracorporeala au fost efectuate folosind un litotritor Modulith SLK de generația a III-a.

În perioada mai 2011 - ianuarie 2014 în Spitalul "Sfântul Constantin" din Brașov, am evaluat retrospectiv 1000 de pacienți cu vârste cuprinse între 15 și 85 de ani, cu litiază renală și ureterală simptomatică sau asimptomatică care au fost tratați neinvaziv prin ESWL. Pacienții au fost diagnosticați imagistic cu calculi renali și ureterali, radioopaci sau radiotransparenți, solitari sau multipli, cu dimensiuni de până la 2,5 cm.

Au fost investigate vârsta, sexul, dimensiunea calculului, poziția și partea pe care se afla calculul, precum și prezența sau absența unui stent ureteral dublu J, dacă calculul este radiopac sau radiotransparent, numărul de sesiuni necesare pentru fragmentarea completă, numărul de impulsuri utilizate, intensitatea și frecvența de fragmentare.

Procedura a fost practică fie "in situ" la calculii aflați în rinichi sau ureter, fie după „push back” efectuat prin ureteroscopie semirigidă retrogradă.

Protocolul de diagnosticare imagistic a inclus, pentru toți pacienții care au fost diagnosticați cu litiază renală sau ureterală, simptomatică sau nu, unul sau mai multe dintre următoarele metode: ultrasonografie a tractului urinar superior și inferior, radiografia rinichilor și a vezicii urinare, urografie intravenoasă, CT, RMN.

Pacienții cu calculi la nivelul grupului caliceal inferior au fost de asemenea investigați prin urografie intravenoasă (UIV), pentru a vedea anatomia grupului caliceal inferior și posibilitățile de îndepărtare a calculului.

Tuturor pacienților li s-au efectuat sumar de urină și urocultură înainte de procedură. Pacienții aflați sub terapie anticoagulantă pe termen lung au fost programați după întreruperea anterioară a terapiei anticoagulante timp de șapte zile și înlocuirea acesteia cu heparine cu greutate moleculară mică, administrate subcutanat. Pregătirea intestinului a fost făcută cu dieta specifică și Simeticone, cu 3 zile înainte de procedură.

Procedura nu a necesitat anestezie generală, analgosedarea fiind suficientă, fiecare pacient a primit medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și analgezice prin perfuzie lentă pe tot parcursul procedurii. Un pacient relaxat și cooperant în timpul procedurii asigură menținerea calculului într-o poziție stabilă pentru o fragmentare optimă.

Energia undei de șoc a fost crescută progresiv până la valoarea standard a procedurii (până la 65 în cazul calculilor renali și până la 85 pentru calculii ureterali), dar luând în considerare și pragul de durere al pacientului. Creșterea progresivă a energiei undei de șoc împiedică fragmentarea, de la începutul procedurii, în fragmente mari care pot migra către cavitățile renale sau ureter, declanșând colică renală.

Pentru procedura de litotriție extracorporeală cu ultrasunete, s-a folosit un litotritor Modulith SLK de generația a III-a (Storz Medical AG, Tagerwilen, Elveția), care combină o

adâncime focală mare cu o deschidere largă a dispozitivului, proiectat special pentru intervențiile urologice, cu un larg spectru de acțiune și care poate fi utilizat pentru distrugerea calculilor în gastroenterologie și otolaringologie, precum și pentru diverse proceduri ortopedice. În litotriția calculilor renali, o profunzime focală mare este foarte importantă pentru a ajunge la calcul, mai ales la pacienții obezi.

Litotritorul Modulith SLK este echipat cu o sursă cilindrică, de dimensiuni medii, flexibilă, montată pe un braț articulat care ajută poziționarea intuitivă și ușoară a pacientului și oferă o gamă largă de energie pentru toate indicațiile ESWL.

Calculul a fost localizat folosind sistemul dual de imagistică (localizarea simultană cu ajutorul razelor X și ultrasunetele). Pentru poziționarea calculului a fost utilizat sistemul de navigație care completează dispozitivul de litotriție (sistemul Lithotrack), un sistem revoluționar pentru localizarea precisă a calculului. Litotrackul Polaris Vicra este utilizat pentru alinierea sursei terapeutice în poziția de tratament determinată în prealabil prin două proiecții cu raze X.

Monitorizarea fragmentării a fost efectuată pe parcursul procedurii, fie prin ultrasunete, fie radiologic, în funcție de compoziția calculului (radioopac sau radiotransparent). Urmărirea radiologică mixtă (Raze X și ultrasunete) mărește sfera de aplicare a ESWL la întregul ureter, cu toate că rezultatele sunt încă mai puțin satisfăcătoare la nivelul ureterului iliac datorită identificării și focalizării mai dificile a calculilor.

Pentru calculii renali și ureterali lombari superiori, procedura a fost efectuată cu pacientul în poziție înclinată, iar pentru calculii situați în zona ureterală lombară și pelvină, pacientul este poziționat pe spate. Poziția calculului a fost calculată atât la 0, cât și la 30 de grade, prin rotirea sursei de impulsuri.

Toate procedurile au fost făcute în conformitate cu principiile morale și etice stabilite în Declarația de la Helsinki privind drepturile omului, cel mai important factor luat

În considerare fiind siguranța pacienților în timpul procedurii. Înainte de procedură, toți pacienții au semnat un consimțământ informat, înțelegând modul în care se va desfășura procedura, posibilitățile de tratament disponibile și eventualele complicații care ar putea apărea în timpul sau după intervenție, complicații care pot implica anestezie generală, manipulări endoscopice la nivelul tractului urinar superior și plasarea unui stent ureteral JJ. Pacienții au fost informați despre obligația lor de a veni la control după procedură în conformitate cu instrucțiunile primite și că există posibilitatea unei fragmentări incomplete a calculului, care implică costuri suplimentare pentru alte proceduri ulterioare.

Femeile care se află în perioada lor fertilă au semnat pe propria răspundere că nu sunt însărcinate atunci când procedura a fost efectuată. Pacienții au fost internați timp de o zi. După procedură, au rămas în spital aproximativ două ore, pentru monitorizare, după care au fost externați.

Toți pacienții au primit terapie de expulzie a fragmentelor la externare. La sfârșitul procedurii, pacienții au fost informați cu privire la momentul în care trebuie să vină pentru control și să se prezinte de urgență în caz de hematurie macroscopică, colică renală, febra sau frison. Controlul a fost efectuat după 3-4 săptămâni prin ultrasonografie sau alte mijloace radiologice, în funcție de fiecare caz, pentru a evalua gradul de fragmentare și fragmentele reziduale. Pacienții care au necesitat o nouă sesiune de ESWL, aceasta a fost efectuată imediat sau într-o perioadă scurtă de timp după urmărire. Fragmentele reziduale mai mici de 5 mm au fost considerate ca fiind un succes al procedurii și au fost în toate cazurile eliminate spontan.

Datele colectate de la pacienți au fost prelucrate statistic utilizând SPSS 20.0. Criteriile, cum ar fi: sexul, vârsta, tipul de calcul, poziția calculului, partea pe care se află calculul și numărul sesiunilor au fost luate în considerare. S-au folosit teste specifice: testul

T al studenților, coeficientul de corelație, testul Mann Whitney, testul Kruskal Wallis, Pearson's Chi Square. Valoarea  $P < .05$  a fost considerată statistic semnificativă.

Lotul de pacienți a inclus un total de 1000 de participanți, cu vârste între 15 și 85 de ani, cu o vârstă medie de 47 de ani. Distribuția în funcție de gen a fost: 530 bărbați (53%) și 470 femei (47%). Un total de 810 de pacienți (81%) au fost diagnosticați cu litiază renală și 186 de pacienții (18,6%) au avut calculi la nivelul ureterului (superior, mijlociu și pelvin).

Ambele grupe de pacienți cu calculi renali și ureterali au fost împărțite în subcategorii, în funcție de localizarea calculului. Pentru calculi renali, 136 de pacienții (13,6%) au avut calculul situat în grupul caliceal superior, 199 pacienți (19,9%) a avut calculul situat în grupul caliceal mijloc, 209 pacienți (20,9%) au avut calculul situat în grupul caliceal inferior și 449 pacienți (44,9%) au avut calculi la nivelul pelvisul renal. Un număr de 7 pacienți (0,7%) au avut calcul în diverticulul caliceal sau în rinichi în potcoavă. Litotriția ESWL a fost efectuată la patru pacienți la care stentul ureteral nu a putut fi extras deoarece fragmentele de calculi s-au fixat la nivelul volutei distale și proximale (la 3 pacienții la nivelul volutei distale și la un pacient pe ambele volute). După procedura ESWL, stenturile ureterale au fost extrase cu succes.

Dintre pacienții care au efectuat ESWL, la 752 pacienți (75%) nu au fost montate stenturi ureterale JJ înainte de procedură, iar la 248 de pacienți (24,7%) au fost montate stenturi ureterale JJ. Calculii radiopaci au fost mult mai frecvenți la 619 pacienți (61,9%) comparativ cu 381 pacienți (38,1%) care au prezentat calculi radiotransparenți.

În funcție de mărimea calculului, au fost create 4 grupuri: calculi cu dimensiuni între 5 mm și 1 cm, identificați la 369 pacienți (36,8%), calculi între 1 cm și 1,5 cm, identificați la 388 pacienți (38,7%), calculi între 1,5-2 cm, identificați la 215 pacienții (21,4%) și calculii între 2 și 2,5 cm, identificați la 27 de pacienți (2,7%). Din numărul total de 1000 de pacienți, 930 (93%) au reușit să elimine complet fragmentele de calculul și au fost declarați

„stone free” după maxim 6 sesiuni de ESWL. Ceilalți 90 de pacienți (9%), pentru care procedura ESWL a eșuat, au suferit proceduri chirurgicale minim invazive pentru extragerea calculului: nefrolitotomie percutanată sau ureteroscopie retrogradă, semirigidă sau flexibilă. În ceea ce privește genul, am examinat asocierea dintre variabila "sex" și următoarele: tipul de calcul, poziția de calcul, partea pe care se află calculul identificat.(Tabel 21)

Tabel 21 – Relația de asociere între gen și localizarea calculului

		Gender		Significance test
		Male N (%)	Female N(%)	
Calculus type	Radiopaque	312(31,2%)	307(21,8%)	$\chi^2(1)=4.39, p = .036.$
	Radiolucent	218 (30,7%)	63 (16,3%)	
Position	Renal	411 (41,3%)	399 (40,1%)	$\chi^2(1)=7.46, p =.006$
	Ureteral	115 (11,5%)	71 (7,1%)	
Calculus Side	Left	236 (23.6%)	209 (20.9%)	$\chi^2(1) =.001, p= .985$
	Right	294 (29.4%)	261 (26.1%)	

Testul  $\chi^2$  a dezvăluit existența unor asocieri semnificative din punct de vedere statistic pentru tipul de calcul și poziția sa. Acest lucru arată că există o asociere între sexul pacientului și tipul de calcul, anumite tipuri de calculi fiind diferiți ca și compoziție pentru bărbați comparativ cu femeile:  $\chi^2(1) = 4,39, p = 0,036$ . Astfel, subliniem faptul că există o diferență în distribuția calculilor pe gen, cei mai mulți calculi radiopaci fiind identificați la pacienții de sex masculin.

Există o relație de asociere între sexul pacientului și poziția calculului,  $\chi^2(1) = 7,46, p = 0,006$ .

În ceea ce privește vârsta, testul "t" dezvăluie diferențe statistic semnificative pentru vârstă, în funcție de tipul de calcul. Pacienții cu calculul radiopac au o medie de vârstă  $M = 47,95, SD = 14,591$ , în timp ce pacienții cu calculul radiotransparent au o medie de vârstă  $M = 46,25, DS = 15,29, t = 1,742, p = 0,85$ . Mai mult decât atât, relația dintre vârstă și dimensiunea calculului nu este statistic semnificativă: corelația Spearman nu a

arătat asocieri statistic semnificative între vârstă și dimensiunea calculului,  $r(997) = -0,02$ ,  $p = 0,099$ .

Numărul variabil de sesiuni nu este distribuit în mod egal (Skewness = 2.29, Kurtosis = -83), de aceea un test nonparametric a fost folosit pentru a arăta dacă numărul sesiunilor necesare pentru fragmentare calculului este diferit, în funcție de tipul de calcul. Testul Mann Whitney a arătat că nu există diferențe semnificative statistic, în funcție de tipul de calcul,  $z = -0,39$ ,  $p = .969$  (ambii pacienți cu calculul radiopac, precum și cei cu calculul radiotransparent) necesită, în medie, o sesiune de ESWL.

În ceea ce privește relația dintre numărul de sesiuni în funcție de localizarea calculului, testul Mann Whitney nu a arătat diferențe semnificative statistic,  $z = -944$ ,  $p = .345$ , ambele grupe de pacienți (atât cei cu litiază renală cât și cei cu calculi la nivelul ureterului) necesită, în medie, o sesiune de ESWL.

În ceea ce privește relația dintre numărul de sesiuni și subcategoria calculului, a fost obținută o asociere fără semnificație statistică: Testul Kruskal Wallis care nu a arătat diferențele cu semnificație statistică în ceea ce privește numărul sesiunilor în funcție de subcategoria de calcul:  $\chi^2(7) = 3,007$ ,  $p = 0,884$ . Cu toate acestea, rezultatul nu este concludent, deoarece, pentru anumite subcategorii, numărul cazurilor a fost prea mare pentru a evidenția diferențe semnificativ statistice. Incidența mare a calculilor a fost observată, atât la bărbați cât și la femei, la calculii situați la nivelul pelvisului renal.

Testul de asociere " $\chi^2$ " indică o semnificație statistică între variabila stent (Da / Nu) și poziția calculului (renal / ureteral),  $\chi^2(1) = 4,12$ ,  $p = 0,42$ .

În ceea ce privește relația dintre subcategoria calculului și prezența stentului, asociația nu este statistic semnificativă, dar este irelevantă pentru că există multe categorii cu un număr mic de cazuri:  $\chi^2(7) = 3,15$ ,  $p = 0,871$ .

Tabel 22 – Relația dintre numărul de sesiuni și localizarea calculului

	N	%	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum
upper-calyceal	136	13.6	1.42	.83	.07	1	5
middle-calyceal	199	19.8	1.37	.68	.04	1	4
lower-calyceal	209	20.8	1.40	.70	.04	1	4
pelvic	448	44.8	1.38	.77	.03	1	6
calculus in the right middle calyceal diverticulum	2	0.2	1.50	.70	.50	1	2
Bassinet calculus in the right radiopaque hemi-kidney. Horseshoe kidney	2	0.2	2.00	1.41	1	1	3
Calyceal calculus in the right lower hemi-kidney	2	0.2	1.00	.00	.00	1	1
Ureteral lithiasis in the upper right radiopaque hemi-kidney	1	0.1	1.00	.	.	1	1

Tabel 23 – Asocierea dintre variabila stent și localizarea calculului

		Stent		Significance test
		YES N (%)	NO N (%)	
Position	Renal	210 (21.10%)	600 (60.24%)	$\chi^2 (1) = 4.12, p = .042$
	Ureteral	35 (3.5%)	151 (15.16%)	

Timpu mediu ai procedurii a variat între 40-45 de minute, în timp ce numărul total de impulsuri într-o ședință de ESWL a variat de la 3000 la 4000, cu un număr mediu de impulsuri de 3200, la o tensiune situată între 11 și 20kV. Nivelul de energie a fost de până la 65 pentru calculii renali și până la 85 pentru cei ureterali. Frecvența undelor de șoc care au fost folosite a fost în principal de 2 Hz, precizând că, pentru 30 de pacienți (3%), frecvențele de 2 Hz cât și 1 Hz au fost utilizate alternativ. Procedura a fost abandonată pentru 2 dintre pacienți datorită durerii cauzate de procedură și pentru un pacient obez, datorită imposibilității de localizare a calculului. Nu au fost prezente complicații grave care



să determine intervenția chirurgicală sau care să pună în pericol viața pacienților. Complicațiile au fost întâlnite la 134 pacienți (13,4%) cu litiază renală și ureterală. Cea mai frecvent întâlnită complicație a fost hematuria macroscopică prezentă la 80 pacienți (59,7%) cu litiază renală și la 22 pacienți (16,4%) cu litiază ureterală; durerea lombară de diferite intensități până la colică renală rezistentă la tratament antialgic a fost identificată la 19 pacienți (14,1%) cu litiază renală și la 7 pacienți (5,2%) cu litiază ureterală; Blocarea fragmentelor de calcul la nivelul ureterului (Steinstrasse) a fost evidențiată la 4 pacienți (2,9%) cu litiază ureterală, care au necesitat ureteroscopie retrogradă pentru îndepărtarea endoscopică a fragmentelor. Un număr total de 6 pacienți, 4,4%, pacienții au fost internați cu febră peste 38 ° C. Nu au fost cazuri cu complicații majore (hematoame renale sau perirenale, pielonefrite acute).

Rata de succes a procedurii pentru calculii renali și ureterali a fost de 93%. Datele sunt comparabile cu cele din literatură, care prezintă o rată de succes a procedurii de peste 90%.<sup>284,289</sup> Studiul retrospectiv a arătat existența asocierii semnificativă statistic dintre sexul pacientului și tipul de calcul, dar și pentru poziționarea calculului (renal sau ureteral) și între variabila stent (Da / Nu) și poziția de calcul (renal / ureteral).

Doar la o parte dintre pacienți a fost necesară montarea unui stent ureteral JJ înainte de efectuarea procedurii, iar majoritatea dintre aceștia au avut colică renală rezistentă la tratament, febră și insuficiență renală datorată obstrucției. Unii autori raportează o rată mai mică de fragmentarea după introducerea unui stent ureteral, cel mai probabil din cauza unor probleme în identificarea calculului sau stentul care interferează cu undele de șoc.<sup>280,289,290</sup>

Există studii care arată că inserarea unui stent ureteral înainte de efectuarea procedurii nu influențează rata de eliminare completă a calculilor, dar reduce riscul de colică renală.<sup>291,292</sup>

Conform studiilor efectuate pe modele animale, procedura de litotritie extracorporeală poate provoca injurie acută a rinichiului. În 2009, Navarro a remarcat în 4819 cazuri de litotritie extracorporeală efectuate în clinica sa, în Mexic, 6 cazuri de hematom subcapsular și perirenal (<1%).<sup>293,294</sup> După 1000 de ESWL efectuate, nu am avut niciun caz de hematom renal sau perirenal. În 2002, Madbouly a concluzionat că riscul de dezvoltare a unei obstrucții ureterale Steinstrasse este mai mare pentru calculii mai mari de 2 cm, și când se utilizează în timpul procedurii energii mai mari (> 22kV). Există încă controverse cu privire la complicațiile pe termen lung ale ESWL-ului, inclusiv risc crescut de dezvoltare a hipertensiunii arteriale și a diabetului zaharat de tip II la pacienții vârstnici<sup>286,295</sup>. Cu toate acestea, în 2008, Sato a comparat pacienții cu hipertensiunea arterială și debutul precoce al diabetului zaharat, care au avut litiază renală sau litiază ureterală tratați prin ESWL și nu a arătat nicio diferență legată de procedură.<sup>296,297</sup> Pacienții obezi ar trebui să fie informați, înainte de procedură, despre cele mai mici rate de succes ale procedurii, datorită distanței mai mari dintre tegument și calcul.

Un număr total de 248 pacienți au avut stent ureteral JJ înainte de procedură, stentul a fost montat la pacienții cu calculi mai mari de 2 cm, la pacienții cu calculi la nivelul ureterului, și la pacienții cu colică renală febrilă sau colică renală care nu au răspuns la medicație. Date din literatura științifică spun că stentul ureteral nu aduce beneficii reale în rata de eliminare a calcului sau de evitare a steinstrasse, dar are semnificație statistică în scăderea ratei colicii renale.<sup>298,299</sup>

Prezentarea celor mai noi generații de aparate ESWL, care sunt ușor de folosit și au o rată mai mică de apariție a durerii, a crescut succesul terapeutic, dar pentru a minimiza apariția efectelor secundare ale procedurii, este totuși necesară selectarea atentă a pacienților candidați pentru această procedură.

Alte articole publicate cu relevanță în tratamentul litiazei urinare:

Maxim L, Banuta IA, Scârneciu I. *Ureterorenoscopy: Indications and Complications*  
– *A Retrospective Study*. BUT 2016;54(2):17-22

Scârneciu I, Lupu S, Onisai L, Scârneciu C, Lupu A, Scârneciu V. *Extracorporeal  
shockwave lithotripsy(ESWL) as a mean of treatment in urinary lithiasis*. BUT  
2014;50(2):139-141

### I.1.4. Abordare multidisciplinară a patologiilor asociate

Proporția indivizilor obezi și supraponderali a crescut dramatic în ultimele două decenii. Este estimat că în 2030 numărul total de indivizii supraponderali vor reprezenta 38% din populația lumii și persoanele obeze vor reprezenta 20% din populația totală a lumii.<sup>300</sup> O posibilă cauză a acestei epidemii este creșterea consumului total de calorii, în principal datorită creșterii consumului de carbohidrați, ca zaharuri adăugate. Se estimează că în Statele Unite ale Americii 15,8% din consumul total de calorii provine din zaharuri adăugate și 47% din aceste zaharuri sunt provenite de la îndulcitorii din băuturi.<sup>301</sup> Efectele aportului crescut de sucuri îndulcite, pe indicele de masă corporală au fost demonstrate în numeroase studii, de exemplu în studiul Framingham Offspring, consumul de mai mult de o băutură îndulcită / zi a fost asociată cu o prevalență a obezității mai mare cu 37% decât la persoanele care au consumat mai puțin de o băutură îndulcită pe zi.<sup>302</sup>

În populația europeană, într-un studiu prospectiv realizat în Spania, care a inclus 7000 de participanți, consumul crescut de sucuri a fost asociat cu o creștere cu 3 kg sau mai mult în greutate, după o perioadă medie de urmărire de 28,5 luni. Consumul de sucuri îndulcite este asociat cu numeroase probleme de sănătate, fiind demonstrat că sporește riscul de apariție al diabetului de tip 2 și a bolilor cardiovasculare.<sup>303-306</sup>

O altă observație este că aportul crescut de sucuri nu este asociat cu o scădere compensatorie a consumului de alimente solide bogate în calorii. Consumul în cantitate mare de băuturi îndulcite este asociat cu un aport crescut de grăsimi și o frecvență mai mare a gustărilor, prin urmare, indivizii tind să fie împărțiți în grupuri cu obiceiuri alimentare nesănătoase sau sănătoase.<sup>307</sup>

Deși aparent nu reprezintă o patologie de o importanță deosebită pentru medicul urolog, obezitatea poate duce la complicații atât intraoperatorii cât și postoperatorii imediate și tardive neașteptate. Tocmai de aceea, pentru a înțelege mai bine aceasta patologie și legatura dintre hiperglicemie, hipertensiune și aportul de glucide sau mâncare de tip fast food am efectuat un studiu pe aceasta tema ( Isvoranu G, Socea B, Stanescu AM, Iancu MA, Scârneciu I : *Cross Sectional Study Regarding the Association Between Sweetened Beverages Intake, Fast-food Products, Body Mass Index, Fasting Blood Glucose and Blood Pressure in the Young Adults from North-western Romania*. Rev. Chim.(Bucharest) 2018;34(3):583-589).

Studiul a investigat asocierea dintre frecvența aportului de băuturi îndulcite și a indicelui de masă corporală, alegerile alimentare, hipertensiunea și glicemia la 1158 persoane din nord-vestul României, cu vârsta cuprinsă între 20 și 39 de ani. Am constatat o prevalență ridicată (87,48%) a consumului de sucuri acidulate. S-a constatat o corelație de tip liniar între numărul de porții de băutură îndulcită / săptămână și stilul de viață nesănătos exprimat ca frecvență a consumului de fast-food. O asociație statistică semnificativă a fost găsită între consumul de sucuri și prevalența tensiunii arteriale crescute și a glicemiei bazale. Persoanele care nu au consumat băuturi îndulcite, au avut o prevalență a hiperglicemiei și a hipertensiunii arteriale de 6% și respectiv 13%; cei care au consumat mai mult de 8 porții pe săptămână au prezentat o prevalență a toleranței alterate la glucoză și a hipertensiunii arteriale de 19%.

Nutriția necorespunzătoare (lipsa de fructe și legume în alimentație, consumul de grăsimi și zaharuri prelucrate sau băuturi cu zahăr adăugat) au crescut incidența bolilor cronice. Considerăm că sunt necesare politici de sănătate publică adecvate privind consumul de sucuri îndulcite.

Fumatul, deși reprezintă un factor de risc pentru bolile neoplazice și cardiovasculare, este și un factor risc în apariția disfuncțiilor erectile și infertilității. Infertilitatea cuplului și disfuncția erectilă sunt probleme reale, cu o creștere alarmantă a incidenței la nivel mondial, cu creșterea speranței de viață și a multiplicării factorilor de risc.

De asemenea, sexualitatea este o componentă fundamentală a comportamentului uman. Frecvența disfuncției erectile (DE) și a infertilității este în creștere în jurul lumii. Ambele pot avea efecte psihologice profunde.

Pentru a observa ce impact are fumatul asupra apariției disfuncțiilor erectile și infertilității în funcție de nivelul de anxietate al fiecărui pacient am publicat un studiu în acest sens (Scârneciu I, Lupu S, Scârneciu CC. *Smoking as a risk factor for the development of Erectile Dysfunction and Infertility in Men; evaluation depending on the anxiety levels of these patients*, in: *Procedia Social and Behavioral Sciences* 2014;127(1):442-447.)

Scopul acestui studiu a fost de a verifica ipoteza că fumatul favorizează apariția DE și modificarea parametrilor spermei la bărbații tineri. Am încercat să observăm dacă eficiența unui mesaj puternic încărcat emoțional este mai scăzută pentru subiecții anxioși comparativ cu cei mai puțin anxioși, deoarece anxietatea este un factor de risc suplimentar pentru apariția DE și una dintre complicațiile emoționale ale DE.

În ceea ce privește implicarea fumatului ca factor de risc pentru apariția disfuncției sexuale, analiza datelor a arătat:  $p < 0,01$ , OR = 1,2200 cu CI95% (0,5209-0,6875). OR = 1.2200 ceea ce demonstrează că fumatul favorizează apariția disfuncției sexuale la bărbații din studiul nostru. Din total pacienților (176), au apărut modificări la 123 (69,88%) în grade diferite, majoritatea cu azoospermie sau astenozoospermie. Dintre acești pacienți, 62,6% (n = 77) sunt fumători sau foști fumători, incidența este mai mare, în special în asocieră cu varicocelul (37 dintre fumători au avut varicocel). Rezultatul a fost semnificativ din punct de vedere statistic, cu  $p = 0,03$ , dar trebuie să menționăm că prezența altor factori de risc,

cum ar fi varicocelul, nu a fost luată în considerare separat, acestea din urmă reprezentând un factor de risc aditional în infertilitatea masculină.

Prin urmare, prin acest studiu recunoaștem că este posibil ca DE să nu fie un rezultat direct al fumatului ca factor de risc.

Este cunoscut faptul că obezitatea și fumatul reprezintă factori de risc pentru bolile cardiovasculare. Una dintre bolile cardiovasculare care au ajuns în atenția mea și asupra căreia m-am concentrat a fost hipertensiunea pulmonară. Am abordat această patologie la pacienții cu boală Graves.

Ultimele ghiduri de diagnostic și tratament al hipertensiunii pulmonare încadrează hipertensiunea pulmonară din hipertiroidism în clasa 5, cu mecanism multifactorial, sau care nu este bine determinat. În acest ghid se precizează faptul că examinarea ecografică poate ridica suspiciunea existenței HTP, aceasta urmând a fi confirmată prin cateterizarea cordului drept.<sup>308</sup>

Principalii determinanți hemodinamici cunoscuți pentru producerea hipertensiunii pulmonare în hipertiroidism sunt nivelurile crescute ale hormonilor tiroidieni, ale rezistenței vasculare pulmonare și ale debitului cardiac. Excesul de hormoni tiroidieni duce la creșterea contractilității cardiace, a debitului cardiac și a tensiunii arteriale sistolice și la scăderea rezistenței vasculare sistemice.<sup>309,310,311</sup>

În această direcție am încercat, împreună cu colegii interniști, cardiologi, endocrinologi și colegii de la Facultatea de Matematică-Informatică să stabilim o posibilă relație de dependență între hipertensiunea pulmonară (HTP) și factorii determinanți ai acesteia, depistați într-un studiu prospectiv cu evaluarea potențialului lor predictiv, în boala Graves. (Scârneciu CC, Sangeorzan L, Popescu M, Scârneciu VD, Scârneciu I. *The Relation of Dependency and the Predictive Potential of Several Factors Possibly Involved in*

*Determining Pulmonary Hypertension in Graves' Disease.* Pak J Med Sci. 2018;34(3):583-589.)

Într-o primă etapă am identificat factorii implicați în producerea HTP, ulterior am evaluat reversibilitatea hipertensiunii pulmonare. Pentru aceasta am efectuat examene ecocardiografice (2D, examen Doppler pulsat și continuu și examen Doppler tisular), monitorizarea holter a tensiunii arteriale în decurs de 24 de ore și teste biologice la un lot de 42 de pacienți cu boală Graves (Grup H), comparându-i cu un lot de eutiroidieni (Grup E, N=25) și cu un lot de control (Grup C, n=25). Pentru a analiza relația de dependență între HTP și factorii identificați în etapa întâi, am utilizat coeficientul de corelație  $r$  (Pearson), precum și coeficientul de regresie  $R^2$  rezultat din metoda de regresie liniară (polinomul de gradul 1) și din metoda de regresie neliniară (polinomul de gradul 2 și 3). Pentru a stabili gradul de dependență, am folosit coeficientul de corelație  $r$ , iar pentru a stabili tipul dependenței am folosit coeficienții de determinare  $R^2$ . Astfel am stabilit existența unei dependențe funcționale între HTP și factorii identificați în etapa întâi. Pentru alegerea celui mai adecvat model de determinare (cu potențialul predictiv cel mai ridicat), am utilizat teste statistice ca: testul F, criteriul AIC și testul t. Am identificat HTP la 47,6% dintre pacienții cu boală Graves. Am demonstrat reversibilitatea completă a acesteia în momentul obținerii eutiroidismului clinic. Am identificat o relație puternică de dependență cu factorii deja cunoscuți: nivelul crescut de hormoni tiroidieni, nivelul DC crescut și rezistența vasculară pulmonară crescută, dar am identificat și câțiva factori noi, cum ar fi: durata de evoluție a bolii, de la declanșarea bolii până la diagnostic și tratament (denumită de noi perioadă de pretratament), vârsta pacienților, valorile tensiunii arteriale sistolice dar și nivelul anticorpilor anti-TRAB. Modelul obținut prin regresie neliniară explică cel mai bine relația funcțională de determinare între factorii depistați și HTP, având și potențialul predictiv cel mai bun comparativ cu modelul linear, deși în multe situații, ambele modele par a fi



adecvate. Având aceste rezultate încurajatoare pentru o situație particulară de hipertiroidism (boala Graves) la care mecanismul imun s-a dovedit a avea un rol important în producerea HTP, am extins studiul pentru toate situațiile de hipertiroidism clinic, intuind faptul că hipertiroidismul are rol important în producerea HTP.

În completarea acestui studiu am elaborat un altul (Scârneciu CC, Sangeorzan L, Rus H, Scârneciu V, Varcui M, Andreescu O, Scârneciu I. *Comparison of Linear and Non-linear Regression Analysis to Determine Pulmonary Pressure in Hyperthyroidism*. Pak J Med Sci. 2018;34(1):111-120.) pe un lot de 53 de pacienți hipertiroidieni și care a urmărit evaluarea incidenței hipertensiunii pulmonare (HTP) la pacienții nou diagnosticați cu hipertiroidie și prin care am încercat să găsim un model simplu care să demonstreze relația funcțională complexă dintre hipertensiunea pulmonară în hipertiroidism și factorii care o determină.

Lotul de studiu este reprezentat de un grup de 53 de pacienți hipertiroidieni (grupa H) care au fost evaluați în principal utilizând metode ecocardiografice (eco 2D, examen Doppler pulsat și tisular) și care au fost comparați cu un lot de 35 de pacienți eutiroidieni (grupul E) și un grup de control (grupul C), compus din 25 de persoane. Pentru a identifica factorii care cauzează hipertensiune pulmonară s-au folosit metode statistice de comparare a mediilor aritmetice și de calcul a deviației standard, test t, metoda regresiei. Relația funcțională dintre cele două variabile aleatoare (PAP și fiecare factor care o determină în parte) poate fi exprimată printr-o funcție liniară sau neliniară. Prin aplicarea metodei de regresie liniară (descrisă ca o ecuație de gradul întâi), se determină o linie de regresie, iar prin aplicarea metodei de regresie neliniară (descrisă ca o ecuație de gradul doi), se determină curbă de regresie de tip parabolic. Pentru validare și alegerea celui mai bun model se folosesc 4 criterii: coeficientului de determinare (criteriul 1), compararea reziduurilor (criteriul 2), criteriul AIC (criteriul 3) și testului F (criteriul 4). Conform celor 4

criterii și a raționamentului clinic considerăm că modelul neliniar cu expresie grafică tip parabola este mai bun decât cel linear. Toate rezultatele în ceea ce privește prevalența HTP, reversibilitatea ei și factorii determinanți sunt similare primului studiu. Considerăm această patologie importată deoarece județul Brașov este situat într-o zonă gușogenă, unde prevalența hipertiroidismului este de 3.8%.

Alte articole relevante din practica curentă, cu posibile implicații la pacienții urologici :

1. Scârneciu C, Nedelcu L, Scârneciu I, Scârneciu V. *Hyperthyroidism at debut and the left ventricle mass*. Bulletin of the University Transilvania 2008;50(2):67-74
2. Pascu AM, Scârneciu V, Idomir M, Balescu A, Rosianu-Muresan A, Scârneciu C, Scârneciu I. *Is brain natriuretic peptide (BNP) molecule a reliable diagnostic tool in acute right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism?*, 11th CEEPUS Biomedicus Students Council Summer University, 28.07-04.08.2008, Zadar, Croația, pg.24.
3. Scârneciu C, Nedelcu L, Andreescu O, Scârneciu I, Scârneciu V, Leasu T. *Hipertiroidismul și Funcția cardiacă-studiu hemodinamic*. Simpozionul Național cu Participare internațională, 90 ani de semiologie românească, Cluj-Napoca, 23-24 Octombrie 2009, pg.327-338.

## Capitol II. Evoluție și realizări profesionale

### II.1. Dezvoltarea carierei profesionale

Analiza dezvoltării carierei academice este realizată dependent de contextele actuale și viitoare din domeniul educațional și științific, bazându-se pe întreaga carieră, pe oportunitățile dar și ameintările legislative, social-politice și economice în care mi-am desfășurat activitatea.

Am absolvit Facultatea de Medicină din cadrul Universității de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie Târgu Mureș în anul 1983 și astfel mi-am început cariera medicală ca medic stagiar în cadrul Spitalului Județean Brașov.

În anul 1986 am fost angajat la DMT Rupea ca medic de Medicină generală. După susținerea examenului de secundariat în anul 1990, între anii 1991-1994 mi-am desfășurat activitatea de medic secundar în Urologie cu pregătirea în cadrul Universității de Medicină și Farmacie Carol Davila București, sub coordonarea Prof. dr. Proca Eugen și Acad. Sinescu Ioanel.

În anul 1994 am revenit în cadrul Spitalului Județean de Urgență Brașov, unde am ocupat un post de medic specialist Urologie. În urma susținerii și promovării examenului de primariat în specialitatea Urologie, în anul 1998 am devenit medic primar urolog.

De atunci și până în prezent îmi desfășor activitatea ca medic primar în Secția Clinică de Urologie din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov, al cărei medic Șef de secție am devenit în anul 2004.

Educația medicală continuă ce a implicat perfecționarea pe diverse ramuri ale urologiei prin participarea la diverse cursuri, congrese și module practice s-a finalizat prin

atestate care să certifice aceste competențe: competență în ultrasonografie generală, laparoscopie urologică, endourologie, litotriție extracorporeală, tulburări de dinamică sexuală, competență în Management-ul Serviciilor de Sănătate.

Sunt membru în diverse asociații științifice și profesionale, precum Asociația Română de Urologie (unde sunt și membru al board-ului de conducere din anul 2008), Asociația pentru medicina sexualității din România, Asociația Europeană de Urologie.

## II.2. Teza de doctorat, proiecte de cercetare și educaționale

Studiile doctorale s-au desfășurat sub îndrumarea Prof.dr.med. Dorin Nicolescu, în cadrul Școlii doctorale a Universității de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie Târgu Mureș. În anul 2006 am obținut titlul de Doctor în științe medicale cu lucrarea „Tratamentul instilațional cu BGC în tumorile superficiale vezicale”, cercetările fiind centrate pe evoluția și prognosticul pacienților diagnosticați cu tumori superficiale vezicale (non-musculoinvazive) care după tratamentul chirurgical au primit tratament adjuvant instilațional cu BCG, o temă de actualitate la momentul respectiv.

Am fost implicat în granturi și contracte de cercetare științifică, unele studii prin atribuire directă, la care am participat ca investigator principal:

- Trialul SP583 de faza 3 Parallel group, randomized, double-blind, double-dummy, placebo and active-controlled multicenter trial to investigate the efficacy, tolerability and safety of fesoterodine sustained release in subjects with overreactive bladder syndrome. A prospective post marketing non-interventional study to evaluate the presence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in prostate cancer patients scheduled to receive triptorelin ( DIPHERELIN PR 11,25 mg) and to evaluate the effect of triptorelin on lower urinary tract symptoms (LUTS)

IPSEN, Protocol A-38-52014-164

- A phase 3, randomized, controlled, multi-center, open-label study to compare Tivozanib (AV-951) to Sorafenib in subjects with advanced renal cell carcinoma  
AVEO PHARMACEUTICALS, INC, Protocol AV-951-09-301
- An extension treatment protocol for subjects who have participated in a Phase 3 study of Tivozanib vs. Sorafenib in renal cell carcinoma  
AVEO PHARMACEUTICALS, INC, Protocol AV-951-09-902
- An open-label, multicenter, randomised, parallel-arm one-year trial, comparing the efficacy and safety of Degarelix three-month dosing regimen with Goserelin Acetate in patients with prostate cancer requiring androgen deprivation therapy  
FERRING PHARMACEUTICALS, Protocol FE 200486 CS35
- An open-label, multi-center, extension trial, evaluating the long-term progression-free survival of Degarelix or Goserelin three-month dosing regimens in patients with prostate cancer requiring androgen deprivation therapy  
FERRING PHARMACEUTICALS, Protocol FE 200486 CS35A
- A phase 2A, multicenter, parallel-group, randomized, double blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of 2 doses of XEN-D0501 in the treatment of idiopathic overactive bladder (OAB)  
XENTION, Protocol XEN-D0501-CL-03
- A randomized, double-blind, factorial, parallel-group, active and placebo-controlled, multicenter dose-ranging study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of six dose combinations of Solifenacin Succinate and Mirabegron compared to Mirabegron and Solifenacin Succinate monotherapies in the treatment of overactive bladder  
ATELLAS PHARMA EUROPE B.V.( SYMPHONY )

- A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, adaptive, combined proof of concept and dose-findings study to investigate efficacy, safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics of ASP3652 in the treatment of female subjects with bladder pain syndrome / interstitial cystitis  
ATELLAS PHARMA EUROPE B.V.( AMARANTH )
- A multicenter, double-blind, randomized, phase 3 study to compare the safety and efficacy of intravenous CXA-201 and intravenous levofloxacin in complicated urinary tract infection, including pyelonephritis  
CUBIST PHARMACEUTICALS, Inc (CUBIST)
- A phase III, randomized, multicenter, double-blind, double-dummy, parallel-group, comparative study to determine the efficacy, safety and tolerability of Ceftazidime Avibactam (CAZ-AVI, formerly CAZ104) versus Doripenem followed by appropriate oral therapy in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, with gram negative pathogen in hospitalized adults  
ASTRA ZENECA AB ( RECAPTURE 1)
- A randomized, double-blind, parallel-group, placebo and active-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of combination of Solifenacin succinate and Mirabegron compared to Solifenacin succinate and Mirabegron monotherapy in the treatment of overactive bladder (SYNERGY)
- A phase 2 study multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled, forced titration proof of concept study to assess efficacy, safety, tolerability and the therapeutic ratio of ASP7035 in patients with nocturia associated with nocturnal polyuria

- A phase 3, randomized, double-blind, double dummy, multicenter, prospective study to assess the efficacy and safety of Eravacycline compared with Levofloxacin in the complicated urinary tract infections

TP-434-010, IGNITE 2

Am fost membru în proiecte educaționale, un exemplu fiind proiectul CEEPUS – New technologies in the undergraduate and postgraduate education of medical biochemists – CII-HR-0045-04-0809, care a avut coordonator de rețea pe doamna Prof. Karmella Barisic din partea Facultății de Farmacie și Biochimie din Zagreb, Croația, iar coordonator din partea Universității Transilvania Brașov pe doamna Conf. Dr. Mihaela Badea.

De asemenea, am elaborat în calitate de Director de proiect și proiecte pentru comunitatea locală, unul dintre acestea fiind: Implicarea medicilor de familie în vederea creșterii adresabilității pacienților în depistarea precoce a cancerului de prostată. (2010-2012).

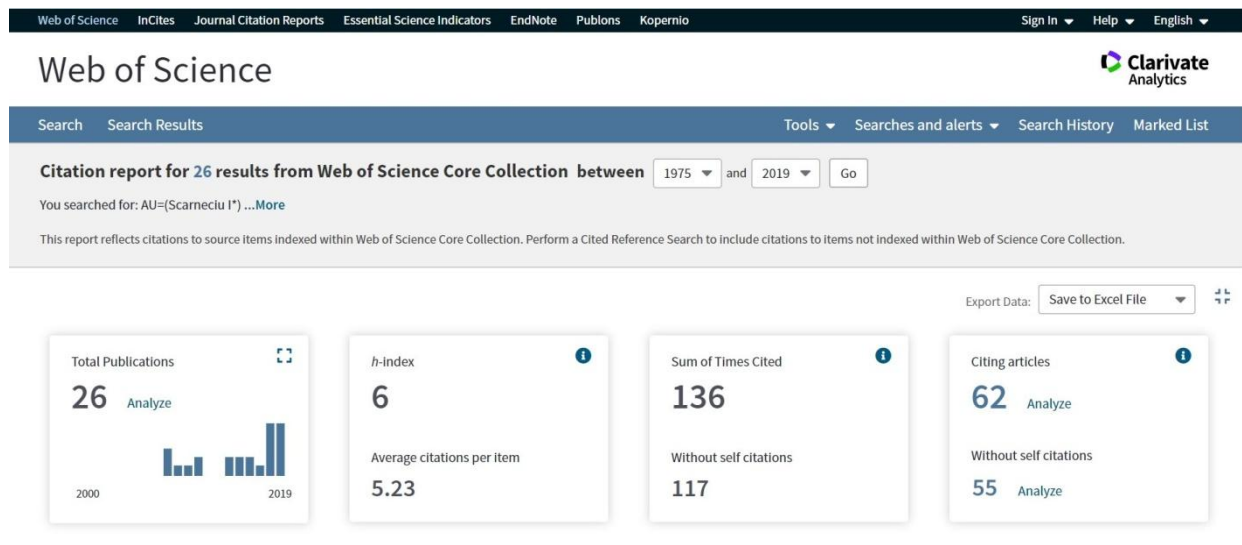
### **II.3. Dezvoltare profesională și recunoaștere internațională**

După susținerea tezei de doctorat, cu titlul „Terapia instilationala cu BGC in tumorile vezicale superficiale” domeniile de cercetare s-au axat pe mai multe direcții și s-au concretizat sub forma cărților și articolelor publicate.

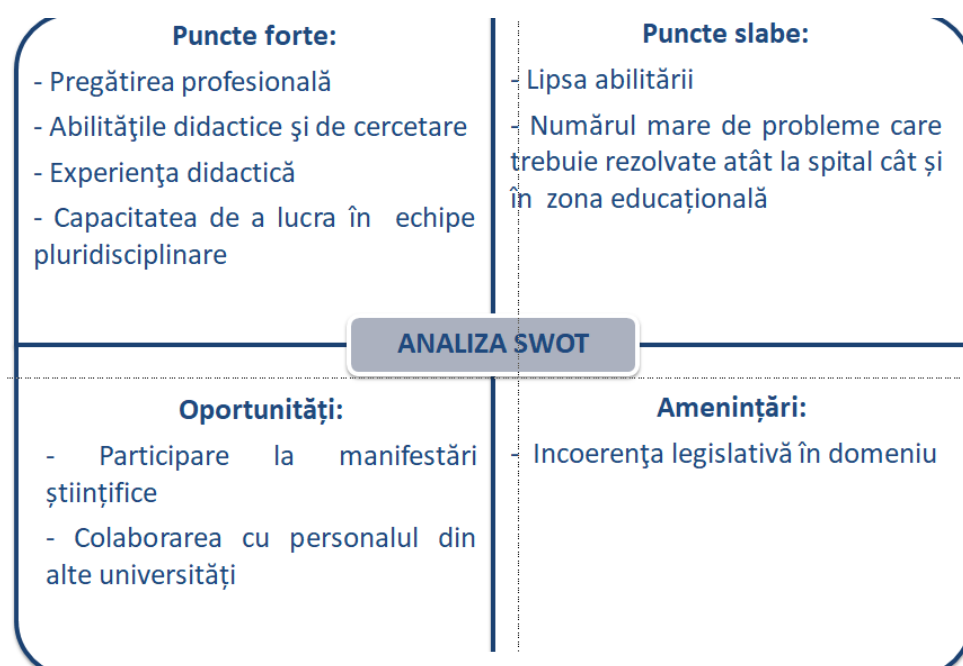
Astfel, am publicat peste 45 de lucrări științifice în domeniile principale ale patologiei din sfera urologică și nu numai, care demonstrează încadrarea în conceptul științific, precum și nivelul științific, 22 dintre acestea fiind publicate în reviste indexate ISI Thomson Reuters atât ca prim autor cât și în colaborare cu alții.

Am susținut un număr important de prezentări la simpozioane și manifestări științifice naționale și internaționale.

Publicațiile de până acum din diverse reviste și jurnale au acumulat un număr de 117 citări și un h-index în Web of Science de 6, după cum se poate observa mai jos.



Educația medicală continuă ce a implicat perfecționarea pe diverse ramuri ale urologiei, prin participarea la diverse cursuri, congrese și module practice s-a finalizat prin atestate care să certifice aceste competențe: competență în ultrasonografie generală, laparoscopie urologică, endourologie, litotritie extracorporeală, tulburări de dinamică sexuală, competență în Managementul Serviciilor de Sănătate.





## Capitol III. Evoluție și realizări academice

În anul 1996 mi-am început cariera didactică ocupând postul de Asistent universitar la disciplina Urologie din catedra de Specialități Chirurgicale a Facultății de Medicină din cadrul Universității Transilvania Brașov.

Am urmat etapele avansării academice, și astfel, în anul 2004 am ocupat postul de Șef de lucrări, iar din anul 2015 până în prezent pe cel de Conferențiar în cadrul aceleiași discipline.

În prezent, sunt cadru didactic titular de curs la disciplina Urologie aparținând Departamentului de Specialități Medicale și Chirurgicale al Facultății de Medicină din cadrul Universității Transilvania din Brașov.

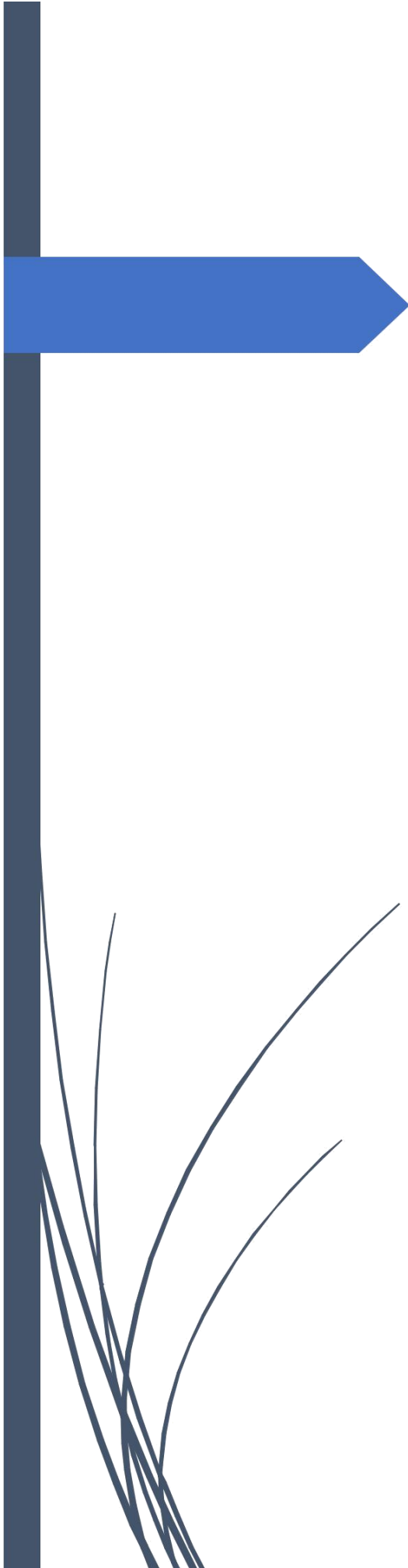
Apropierea față de studenți m-a făcut să ocup și postul de Prodecan responsabil cu activitatea studenților și legatura cu mediul economic și socio-cultural și internaționalizarea în cadrul Facultății de Medicină începând cu anul 2014.

Am coordonat numeroase proiecte de diplomă, cu studenți de la diverse programe de studiu din cadrul Facultății de Medicină, am coordonat stagii de practică de vară pentru studenții de la toate programele de studiu din cadrul facultății și de asemenea, coordonez pregătirea în rezidențiat în specialitatea Urologie pentru medicii rezidenți care au dorit să urmeze această specializare.

Am făcut parte din diverse comisii de examen pentru ocuparea de posturi în domeniul sanitar, din comisii pentru examenul de medic specialist, din comisii pentru ocuparea posturilor didactice și din comisii de susținere a tezelor de doctorat în vederea acordării titlurilor de doctor în medicină.

Am publicat un capitol în *Tratatul de Urologie* ( Sinescu I, Gluck G, &colab. Scârneciu, I. *Tratat de Urologie*, Editura Medicală, București, 2008, vol.1, cap. *Malformațiile aparatului genital masculin*, pg.769-810), cartea care reprezintă curricula de pregătire pentru examenele de medic specialist în specialitatea urologie.

De asemenea, în calitate de prim autor, am publicat 4 cărți (Scârneciu I, Lupu S, Scârneciu CC. *Urologie Clinică*, Ed. Universității Transilvania din Brașov.2006; Scârneciu I. *BCG în tumorile vezicale superficiale*, Ed. Universității Transilvania din Brașov, 2007; Scârneciu I, Lupu S, Scârneciu CC. *Disfuncții sexuale masculine*, Ed. Universității Transilvania din Brașov, 2011; și Scârneciu, I. Scârneciu, C. C. *Examinarea clinică a sistemelor locomotor, respirator și urinar*, Ed. Lux Libris, Brașov, 2015), iar în calitate de co-autor sau colaborator încă 3 (Scârneciu CC, Scârneciu I, Nedelcu L, Andreescu O. *Aparatul urinar- simptome, semne, investigații*, Ed. Lux Libris, Brașov, 2009; Rusu ML, Dumitrascu DL & colaboratorii (Scârneciu I.). *Probleme actuale de patologie internă*, Editura Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca, 2009, și Popescu LM, Sinescu I, Tode V.& colaboratorii Scârneciu I. *Istoria urologiei românești*, Editura Universitară Carol Davila București, 2009).



## **(B-ii) Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei**

## 1. Plan de dezvoltare al carierei profesionale

Unul dintre obiectivele fundamentale pe care mi le propun este acela de angajare intelectuală și instruire permanentă, formare continuă pentru dobândirea de noi aptitudini, cunoștințe și competențe necesare desfășurării activității didactice, de cercetare.

Urmăresc să dezvolt în continuare urologia brașoveană prin instruirea rezidenților și prin introducerea unor cursuri de formare postuniversitară în domeniul urologiei.

Astfel, dotarea secției cu instrumentar, aparatură medicală și simulatoare cu scopul organizării de demonstrații practice în cadrul cursului și al laboratoarelor practice reprezintă un obiectiv important de viitor.

Intenționez să organizez workshop-uri în cadrul cărora studenții și medicii rezidenți să dobândească noi aptitudini, care să îi ajute în viitoarea lor carieră profesională. De asemenea, intenționez să organizez un Workshop anual cu tema Puncția biopsie prostatică transperineală pentru medicii specialiști și primari urologi, deoarece suntem singurul centru urologic din țară care efectuăm această procedură.

Am început deja introducerea unor noi proceduri de terapie urologică, precum cea laparoscopică și intenționez să introduc altele precum ESWL, NLP și endourologia laser de pe urma cărora să beneficieze atât pacienții cât și studenții și medicii rezidenți în procesul de formare profesională.

## 2. Plan de dezvoltare al activității didactice

Ideea centrală a planului de dezvoltare al activității didactice se bazează pe susținerea tezei de abilitare și obținerea dreptului de a coordona lucrări de doctorat, fapt ce presupune o mai bună corelare între activitatea de cercetare-inovare și cea didactică, atât prin implicarea activă a studenților și doctoranzilor în procesul de cercetare, cât și prin implicarea doctoranzilor în procesul didactic.

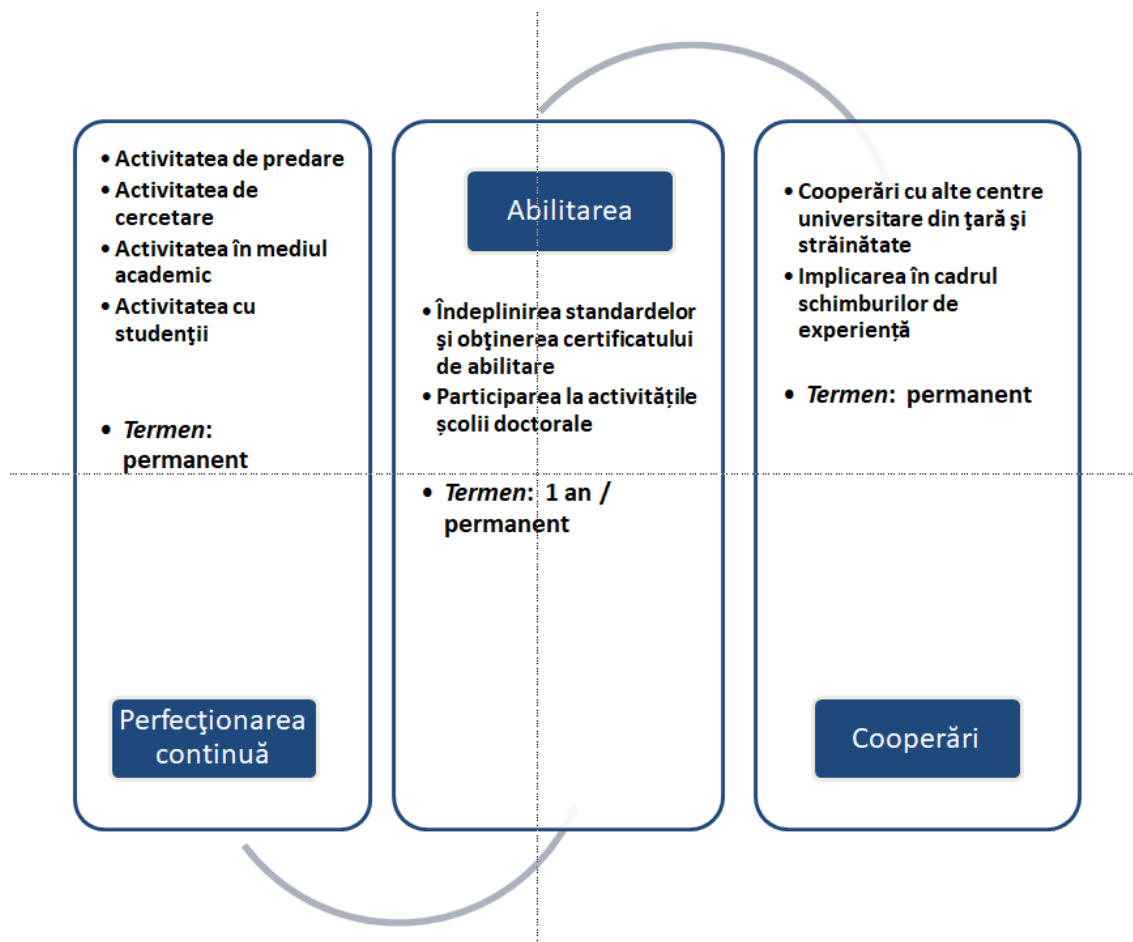
Un alt obiectiv în dezvoltarea activității didactice ar fi reprezentat de identificare unor personalități în domeniul Urologiei pe care să le invit, în calitate de lectori, să le vorbească studenților, medicilor rezidenți și doctoranzilor, lucru care poate duce la dezvoltarea de parteneriate între universități.

Prin adoptarea unei metodologii de predare moderne, care să îmbine noțiunile teoretice cu cele practice și aplicarea acestora prin organizarea de workshop-uri desfășurate pe simulatoare, pe lângă orele convenționale de curs și lucrări practice.

Introducerea unor aspecte interdisciplinare în activitatea didactică de predare care să facă studenții să privească cu interes domeniile respective.

Coordonarea unor lucrări de licență/doctorat inovative în domeniul urologiei, în special cu abordare interdisciplinară și facilitarea diseminării rezultatelor cercetării lor în mediul academic și la diverse evenimente științifice.

Doresc să introduc noi cursuri / discipline de exemplu urologie pediatrică, uroginecologie, care să ajute studenții să dobândească competențe suplimentare.



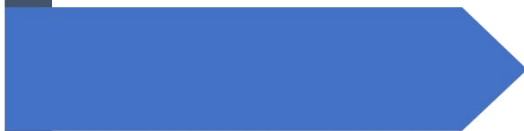
### 3. Plan de dezvoltare al activității de cercetare

Principala direcție de cercetare este reprezentată de patologia urologică care necesită abordare multidisciplinară. Studiile efectuate până acum în această direcție au contribuit la înțelegerea anumitor aspecte importante, dar a și adus în prim plan problematica legată de limitarea anumitor aspecte ale cercetării și probleme nerezolvate până acum în diagnosticul, tratamentul și urmărirea pacienților cu astfel de afecțiuni.

Principalul obiectiv este stabilirea unor teme de cercetare interdisciplinară care să asigure dezvoltarea relațiilor de lucru în echipe multidisciplinare, care să poată dezvolta și accesa diverse proiecte de cercetare.

Având în vedere că activitatea de cercetare este strâns legată de activitatea didactică, urmăresc să realizez, împreună cu medicii rezidenți, doctoranzii, masteranzii și studenții, studii extensive și comparative asupra modului de diagnostic, tratament și urmărire al pacienților urologici, urmărind posibilitatea de a contribui la elaborarea / dezvoltarea ghidurilor de diagnostic și tratament al acestor patologii și diseminarea rezultatelor cercetărilor prin lucrări științifice în reviste de specialitate, în cadrul congreselor medicale sau a conferințelor științifice.

Doresc să identific burse de cercetare pentru doctoranzi, masteranzi și studenți interesați de acest domeniu și de noile tendințe de abordare a unor patologii complexe.



## Bibliografie



1. Nechita AM, Pituru S, Radulescu D, Peride I, Negreanu L, Niculae A, Ferechide D, Checherita IA, Sinescu RD. *Influence of residual diuresis on cardiac biomarker NTproBNP in chronic hemodialysis patients*. Farmacia 2016;64(3):348–357
2. Niculae A, David C, Dragomirescu RFI, Peride I, Turcu FL, Petcu LC, Covic A, Checherita IA. *Correlation between recombinant human erythropoietin dose and inflammatory status in dialysed patients*. Rev. Chim.(Bucharest). 2017;68(2):354–357.
3. Geavlete BF, Brinzea A, Checherita IA, Zurac SA, Georgescu DA, Bastian AE, Ene CV, Bulai CA, Geavlete DO, Zaharia MR, Geavlete PA. *Carcinoma in situ of the urinary bladder - from pathology to narrow band imaging*. Rom. J. Morphol. Embryol. 2015;56(3):1069-1076
4. Niculae A, Jinga M, Ciocalteu A, Lascar I, Jinga V, Checherita IA. *Correlation between albuminemia, natremia and survival rates in patients with hepatorenal syndrome*. Rom. J. Morphol. Embryol. 2011;52(3):863-866.
5. Manda G, Checherita AI, Comanescu MV, Hinescu ME. *Redox Signaling in Diabetic Nephropathy: Hypertrophy versus Death Choices in Mesangial Cells and Podocytes*. Mediators Inflamm. 2015;60(4):208-213
6. Mitoiu D, David C, Peride I, Niculae A, Mureșan A, Ciocâlțeu A, Geavlete BF, Checheriță IA. *Intra-peritoneal chronic loculation in peritoneal dialysis patients - a new medical management approach*. Rom J Morphol Embryol. 2014;55(4):1409-1413.
7. Tiglis M, Grintescu IC, Neagu TP, Turcu FL, Cocolos AM, Grintescu IM. *Sugammadex: what to know for your daily practice*. Rev Chim (Bucharest) 2018;69(2):391-395
8. Checheriță IA, David C, Ciocâlțeu A, Lascăr I. *Management of the chronic renal patient undergoing surgery*. Chirurgia (Bucur). 2009;104(5):525–530.
9. Poiana CA, Neamtu MC, Avramescu ET, Carsote M, Trifanescu R, Terezea D, Neamtu OM, Ferechide D, Danculescu Miulescu R. *The dedifferentiation of neuroendocrine tumor metastases: myth or reality* Rom. J. Morphol Embryol., 2013;54(3): 717-721
10. Neagu TP, Tigles M, Botezatu D, Enache V, Cobilnischi C, Valcea-Precup MS, Ghintescu IM. *Clinical, histological and therapeutic features of Bowen's disease*. Rom. J. Morphol. Embryol, 2017;58(1): 33-39
11. Albers P, Albrecht W. *Guidelines on testicular cancer: 2015 update*. European urology 2015; 68(6):1054–1068.
12. Barlow LJ, Badalato GM. *Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors*. Nature Reviews Urology 2010;7(11):610–617
13. European Network of Cancer Registries. Prostate (PRC) Cancer Factsheet (2014) disponibil: <https://www.enr.eu/factsheets>
14. Heijmink SW, van Moerkerk H, Kiemeneij LA, Witjes JA, Frauscher F, Barentsz JO. *A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer*. Eur Radiol. 2006;16(4):927-938.
15. Radavoi GD, Pricop C, Junga V, Mates D, Radio VE, Jinga M, Ursu RI, Bratu OG, Mischianu DL, Iordache P. *A comprehensive analysis of genome-wide association studies to identify prostate cancer susceptibility loci for the Romanian population*. Rom J Morphol Embryol 2016;57(2):467–475.
16. Nam RK., Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, Narod SA. *Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biops*. J. Urol. 2013;189(1):12-18.
17. Weidner W, Perepanova T, Pilatz A, Wullt B, Wagenhner FME, Bjerklund Johansen T, Naber K.. *Infective Complications After Prostate Biopsy: Outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, A Prospective Multinational Multicentre Prostate Biopsy Study* Eur. Urol. 2012;63(3):521-525
18. Davidson P, Malament M. *Urinary contamination as a result of transrectal biopsy of the prostate* J. Urol. 1971;105(4):545-550.
19. Tiglis M, Neagu TP, Elfara M, Diaconu CC, Bratu OG, Vacarioiu IA, Grintescu IM. *Nefopam and its role in modulating acute and chronic pain*. Rev. Chim. 2018;69(10):2877-2880
20. Ciuhu AN, Rahnea Nita RA, Popescu M, Dumitru Badiu CD, Pantea Stoian AM, Lupuliasa D, Gherghiceanu F, Diaconu CC, Rahnea Nita G. *Cross sectional study regarding the association between sweetened beverages intake, fast-food products, body mass index, fasting blood glucose and blood pressure in the young adults from North-western Romania*. Farmacia. 2017;65(2) :173-178.

21. Galfano A, Novara G, Iafrate M, Cosentino M, Cavalleri S, Artinani W, Ficarra V, Eau-Ebu . *Prostate Biopsy: The Transperineal Approach*. Update Series. 2007;5(6): 241-244
22. Demura T, Hioka T, Furuno T, Kaneta T, Gotoda H, Muraoka S, Sato T, Mochizuki T, Nagamori S, Shinohara N. *Differences in tumor core distribution between palpable and nonpalpable prostate tumors in patients diagnosed using extensive transperineal ultrasound-guided template prostate biopsy*. Cancer. 2005;103(9):1826-1829.
23. Furuno T, Demura T, Kaneta T, Gotoda H, Muraoka S, Sato T, Nagamori S, Shinohara N, Koyanagi T. *Difference of cancer core distribution between first and repeat biopsy: In patients diagnosed by extensive transperineal ultrasound guided template prostate biopsy*. Prostate 2004;58(1):76-79.
24. Al-Khalil S, Boothe D, Durdin T, Sunkara S, Watkins P, Yang S, Haynes A, de Riese W. *Interactions between benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer in large prostates: a retrospective data review*. Int Urol Nephrol 2016;48(1):91-94.
25. Kim JS, Ryu JG, Kim JW, Hwang EC, Jung SI, Kang TW, Kwon D, Park K. *Prostate-Specific Antigen fluctuation: what does it mean in diagnosis of prostate cancer?* Int Braz J Urol. 2015;41(2):258-264.
26. Pepe P, Aragona F. *Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores*. Urology 2013;81(6):1142-1145.
27. Spînu D, Bratu O, Marcu D, Mischianu D, Huica R, Surcel M, Munteanu A, Socea B, Bodean O, Ursaciuc C. *The use of elisa and pcr in identifying correlations between viral infection and benign prostatic hypertrophy*. Rev. Chim. 2018;69(3):645-646.
28. Marcu D, Spînu D, Mischianu D, Socea B, Oprea I, Bratu O. *Oncological follow-up after radical prostatectomy*. Romanian Journal of Military Medicine. 2017;120(3):39-43
29. Popescu R, Bratu O, Spînu D, Marcu D, Farcaș, C, Dinu M, Mischianu D. *Neuroendocrine differentiation in prostate cancer –a review*. Romanian Journal of Military Medicine. 2015;118(3):16-21
30. Bratu O, Spînu D, Oprea I, Popescu R, Marcu D, Farcaș C, Dinu M, Mischianu D. *Complications of radical retropubic prostatectomy-our experience*. Romanian Journal of Military Medicine. 2015;118(3): 23-25
31. Bratu O, Mischianu D, Constantinoiu S. *Transobturator urethral suspension surgical treatment of urinary incontinence in men*. Chirurgia 2013;108(2):250.
32. Scarneci I, Andrei C, Scarneci C, Lupu A.M., Bratu O, Lupu S. *Voluminous urethral stone-a very rare complication after male suburethral sling surgery as a result of sling erosion into proximal urethra*. Urol J 2018;15(5): 297-299.
33. Țica OA, Țica O, Antal L, Hatos A, Popescu MI, Pantea Stoian A, Bratu OG, Găman MA, Pițuru SM, Diaconu CC. *Modern oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from the clinical practice*. Farmacia. 2018;66(6):972-976.
34. Rădulescu A, Mădan V, Aungurenci A, Bratu O, Farcaș C, Dinu M, Mischianu D. *Antibiotic resistant urinary tract infections in an urology ward*. Romanian Journal of Military Medicine, 2015;118(3):20-22.
35. Spînu D, Bratu O, Popescu R, Marcu D, Rădulescu A, Mischianu D. *Clostridium difficile-an emerging plague*. Romanian Journal of Military Medicine, 2015;118(3):12-15
36. Vyas L, Acher P, Kinsella J, Challacombe B, Chang RT, Sturch P, Cahill D, Chandra A, Popert R. *Indications, results and safety profile of transperineal sector biopsies (TPSB) of the prostate: a single centre experience of 634 cases*. BJU Int. 2014;114(1):32-37
37. Ayala AG, Ro JY, Babaian R, Troncoso P, Grignon DJ. *The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma*. Am. J. Surg. Pathol., 1989;13(1):21-26
38. Pinkstaff DM, Igel TC, Petrou SP, Broderick GA, Wehle MJ, Young PR. *Systematic transperineal ultrasound-guided template biopsy of the prostate: three-year experience*. Urology 2005;65(4): 735-74 1
39. Satoh T, Matsumoto K, Fujita T, Tabata K, Okusa H, Tsuboi T, Arakawa T, Irie A, Egawa S and Baba S. *Cancer core distribution in patients diagnosed by extended transperineal prostate biopsy*. Urology 2005;66(1):114-118.
40. Bott SR, Henderson A, Halls JE, Montgomery BS, Laing R and Langley SE. *Extensive transperineal template biopsies of prostate: Modified technique and results*. Urology 2006;68(5):1037- 1041.
41. Diaconu C, Balaceanu A, Morosan E. *Sepsis biomarkers: past, present and future*. Farmacia 2015;63(6):811-815.
42. Aben KKH, Witjes JA, Schoenberg MP. *Familial aggregation of urothelial cell carcinoma*. Int J Cancer. 2002;98(8):274.
43. American Cancer Society. *Cancer facts and figures 2006*. Atlanta, Georgia. American Cancer Society, 2006.
44. Andersson L, Droller M. *WHO Conference on Bladder Cancer resounding success*. Eur Urol Today 2008;20(3):4-12.

45. Brosnan AS. *Carcinoma in Situ of the Urinary Bladder*. eMedicine2007, WebMD.
46. Colombel M, Soloway M, Akaza H. *Epidemiology, Staging, Grading and Risk Stratification of Bladder Cancer*. Eur Urol Suppl 2008;10 (7): 618-624.
47. Grossfeld G, Carroll P. *Urothelial Carcinoma: cancers of the bladder, ureter and renal pelvis*. Mc Annich J, Tanagho E (editors), *Smith's General Urology*, 16th edition, McGraw-Hill-Appleton & Lange 2002, CD-ROM edition.
48. Johansson SL, Cohen SM. *Epidemiology and etiology of bladder cancer*. Semin Surg Oncol. 1997;13(5):291-298.
49. Kogevinas M, Mannetje A, Cordier S. *Occupation and bladder cancer among men in Western Europe*. Cancer Causes Control 2003;14:907-14.
50. European Network of Cancer Registries. Bladder Cancer (BLC) Cancer Factsheet (2016) disponibil: <https://www.enrcr.eu/factsheets>
51. Levy D, Jones JS. *Surveillance for Recurrent Bladder Cancer*. eMedicine 2008, WebMD.
52. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB. *Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers*. Urology 2005;66:35-63.
53. Messing E: *Urothelial Tumors of the Bladder*. Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C (editors), *Campbell-Walsh Urology*, 9th edition, Saunders Elsevier, Philadelphia 2007; 2407-244.
54. Silverman DT, Devesa SS, Moore LE. *Bladder Cancer*. Schottenfeld D, Fraumeni J (editors), *Cancer epidemiology and prevention*, 3rd edition, New York, Oxford University Press, 2006.
55. Sinescu I, Glück G, Angelescu E, Mihai M, Hortopan M. *Tumorile vezicii urinare*. Urologie Oncologică, sub redacția I. Sinescu, G. Glück, M. Hârza, Editura „Carol Davila” București, 2006, p. 121-293.
56. Sinescu I, Glück G, Mihai M. *Tumorile vezicale*. In: *Tratat de Urologie*, Ed. I, vol. III, sub redacția Sinescu, I., Glück, G., Editura Medicală, București 2008; 1949-2114.
57. Steinberg GD et al.: *Bladder Cancer*. In: eMedicine 2008, WebMD.
58. Woolcot C, King WD, Marrett LD. *Coffee and tea consumption and cancers of the bladder, colon and rectum*. In: Eur J Cancer 2002; 11:137-45.
59. Zeegers MP, Goldbohm RA, van der Brandt P. *A prospective study on active and environmental tobacco smoking and bladder cancer risk*. In: Cancer Causes Control 2002; 13:83-90.
60. Akaza H, Koiso K, Ozono S. *A clinical study of PMJ-9 (Bacillus Calmette-Guérin Connaught strain) treatment of superficial bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder*. Jap J Clin Oncol 2003;33:382-390
61. Durek C, Rüscher-Gerdes S, Jocham D, Böhle A. *Sensitivity of BCG to modern antibiotics*. Eur Urol Suppl 2003; 37(1):21-25
62. Geavlete P. *Urologie*, vol. I, sub redacția Geavlete P, Ed. Copertex, București, 1999; 33-51
63. Han RF, Pan JG. *Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials*. Urology 2006; 67:1216-1223
64. Lamm DL, Colombel M, Persad J, et al, *Clinical Practice Recommendations for the management of non-muscle invasive bladder cancer*. Eur Urol Suppl 2008;7;10: 651-666.
65. Lamm DL. *Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy*. Urol Clin North Am 1992;19:565-572
66. Manoharan M, Soloway MS. *Optimal management of the T1G3 bladder cancer*. Urol Clin North Am. May 2005;32(2): 133-45.
67. Scârneciu I. *BCG în tumorile vezicale superficiale*, Ed. Universității Transilvania Brașov, 2007
68. Sinescu I. *Tumorile vezicii urinare*, în Urologie Clinică, sub redacția I. Sinescu, Ed. Medicală Amaltea, București 1998;226-239
69. Socea LI, Visan DC, Barbuceanu SF, Apostol TV, Bratu OG, Socea B. *The antioxidant activity of some acylhydrazones with dibenzo[a,d][7]annulene moiety*. Rev Chim (Bucharest) 2018;69(4): 795-797
70. Jones JS, Campbell SC, *Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, Tis)*, in Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C (editors), *Campbell-Walsh Urology*, 9th edition, Saunders Elsevier, Philadelphia 2007; 2447-2467.
71. Lamm DL, Blumenstein B, Crissman JD, et al, *Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study*. J Urol 2000;163:1124-9.
72. Herr H, Donat M, Dalbagni G, Taylor J. *Narrow-band imaging cystoscopy to evaluate bladder tumours: individual surgeon variability*. BJU Int. 2010;106:53-5.

73. American Urological Association, *Guidelines for the management of non-muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, Tis): 2007 update*. Linthicum, MD: AUA, 2007.
74. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al, *EAU Guidelines on TaT1 (non-muscle invasive) bladder cancer*. European Association of Urology;2009;7-17.
75. Lamm D, Persad R, Colombel M, Brausi M, *Maintenance Bacillus Calmette-Guérin: The Standard of Care for the Prophylaxis and Management of Intermediate and High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer*, Eur Urol (Suppl 9), Dec 2010;9:715-734.
76. Koga G, Kuruiwa K, Yamaguchi A, et al, *A randomized controlled trial of short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder*. J Urol 2004;171:153-7.
77. Nomata K, Noguchi M, Kanetake M, et al, *Nagasaki Clinical Research Group for Bladder Cancer. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional bladder cancer: results of a randomized trial with epirubicin comprising short and long-term maintenance treatment*. Cancer Chemother Pharmacol, 2002; 5: 266-70.
78. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA, *The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with nonmuscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials*. Eur Urol 2008;53: 709-19.
79. Haaff EO, Dresner SM, Ratliff TL, et al, *Two courses of intravesical Bacillus Calmette-Guérin for transitional cell carcinoma of the bladder*. J. Urol. 1986;136: 820-824.
80. Herr HW, *High-risk superficial bladder cancer: transurethral resection alone in selected patients with T1 tumour*. Semin Urol Oncol 1997;15:142-6.
81. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R. *EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update*. Eur. Urol. 2011; 59: 997-1008.
82. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumors*, 7th edn. Wiley-Blackwell, LH Sobin, MK Gospodarowicz, Ch Wittekind, New York, 2009, p. 262-265.
83. Scarneci I, Lupu S, Scarneci CC. Smoking as a risk factor for the development of erectile dysfunction and infertility in men; evaluation depending on the anxiety levels of these patients. *Procedia Soc Behav Sci*. 2014;127:437-42
84. Santos Cortes JA, Grahan J, Soloway MS. *Photodynamic diagnosis in urology: state of the art*. Int J Urol 2011; 64:18-31.
85. Herr HH. Narrow band imaging cystoscopy. Urol Oncol. 2011;29(4):353-357.
86. East JE, Suzuki N, Stavriniadis M. *Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary non-polyposis colorectal cancer* Gut. 2008;57: 65-70.
87. Soloway MS. *Radical Cystectomy after Bacillus Calmette-Guérin for High-Risk Ta, T1 and Carcinoma In Situ: Defining the Risk of Initial Bladder Preservation*. Urol Oncol 2006;24:58-61.
88. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W. *Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials.*, Eur Urol 2006;49: 466-475.
89. Tatsugami K, Kuroiwa K, Kamoto T. *Evaluation of narrow-band imaging as a complementary method for the detection of bladder cancer*. J. Endourol, 2010;24:1807-1811.
90. Moga MA, Banciu S, Dimienescu O, Bigiu NF, Scarneci I. *Botulinum-A Toxin's efficacy in the treatment of idiopathic overactive bladder*. J Pak Med Assoc, 2015;65(1):76-80.
91. Tit D.M., Pallag A., Iovan C., Furau G., Furau C., Bungau S. *Somatic-vegetative symptoms evolution in postmenopausal women treated with phytoestrogens and hormone replacement therapy*. Iran. J. Pub. Health. 2017;46:1128-1134.
92. Pricop C, Dragomir S, Mardari B, Bardan R, Scarneci I, Orsalya M. *Factors influencing recurrent reflux acute pyelonephritis in patients with JJ ureteral stent after discharge*. Biol. Sci. 2014; 66(4):1581-1584.
93. Herr HW, Donat SM. *Reduced bladder tumour recurrence rate associated with narrow-band imaging surveillance cystoscopy*. BJU Int. 2011;107(3):396-8.
94. Cauberg EC, Mamoulakis C, de la Rosette JJ, de Reijke TM. *Narrow band imaging-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer significantly reduces residual tumour rate*. World J. Urol. 2011;9:29:503.

95. Naselli A, Introini C, Timosse L. *A randomized prospective trial to assess the impact of transurethral resection in narrow band imaging modality on non-muscle-invasive bladder cancer recurrence.* Eur. Urol. 2012; 61: 908–913.
96. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F. *Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies.* Eur. Urol. 2010;57: 595–606.
97. Shen YJ, Zhu YP, Ye DW. *Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of primary non-muscle invasive bladder cancer: a "second look" matters?* Int. Urol. Nephrol. 2012;44:451–7.
98. Haylen BT. *A useful document on the terminology of urinary incontinence that is important for clinical practice and research.* An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Neurourol Urodyn. 2009;29:4–20.
99. Pandi E, Maxim LS, Cristian A, Hoge MD, Dochit CM, Scârneciu CC, Scârneciu I, Mironescu A. *Acute urinary retention due to a prostatic cystadenoma. Case report.* Urol J, 2016;13(4):2797-9
100. Saarni SI. *The impact of 29 chronic conditions on health-related quality of life: a general population survey in Finland using 15D and EQ-5D.* Qual Life Res. 2006;15:1403–1414.
101. Subak LL. *High costs of urinary incontinence among women electing surgery to treat stress incontinence.* Obstet Gynecol. 2008;111:899–907.
102. Ganz ML. *Economic costs of overactive bladder in the United States.* Urology. 2010;75:526–532
103. Irwin DE. *The economic impact of overactive bladder syndrome in six Western countries.* BJU Int. 2009; 103:202–209.
104. Pricop, C. Dragomir, Ș. Mardari, B. Bardan, R. Scârneciu, I. Martha, O. *Can recurrent reflux acute pyelonephritis be prevented in patients with JJ ureteral stent after discharge?* in: Archives of Biological Sciences, Belgrade, vol. 66, issue. 4/2014. 1581-1584
105. Ebbesen MH, Hunskaar S, Rortveit G, Hannestad YS. *Prevalence, incidence and remission of urinary incontinence in women: longitudinal data from the Norwegian HUNT study (EPINCONT).* BMC Urol. 2013; 13:27.
106. Thom D. *Variation in estimates of urinary incontinence prevalence in the community: effects of differences in definition, population characteristics, and study type.* J Am Geriatr Soc. 1998; 46:473–480.
107. Huang AJ. *Nonsurgical treatments for urinary incontinence in women.* JAMA Intern Med. 2013; 173:1463–1464.
108. Richter HE, Burgio KL, Brubaker L, Nygaard IE, Ye W, Weidner A, Bradley CS, Handa VL, Borello-France D, Goode PS, Zyczynski H, Lukacz ES, Schaffer J, Barber M, Meikle S, Spino C. *Continence pessary compared with behavioral therapy or combined therapy for stress incontinence: a randomized controlled trial.* Obstet Gynecol, 2010;115(3):609-17
109. Weber MA. *Local oestrogen for pelvic floor disorders: a systematic review.* PLoS ONE. 2015; 10:e0136265.
110. Novara G. *A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder.* Eur Urol. 2008; 54:740–764.
111. Jost W, Marsalek P. *Duloxetine: mechanism of action at the lower urinary tract and Onuf's nucleus.* Clin Auton Res. 2004; 14:220–227.
112. Bumbu A, Pasca B, Tit DM, Bungau S, Bumbu G. *The effects of soy isoflavones and hormonal replacing therapy on the incidence and evolution of postmenopausal female urinary incontinence.* Farmacia, 2016;64(3):419.
113. Ford AA, Rogerson L, Cody JD, Ogah J. *Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women.* Cochrane Database Syst Rev. 2015; 7:CD006375.
114. Scârneciu, I. Lupu, S. Scârneciu, C. Cocuz, M. E. Scârneciu, V. *The efficiency and tolerability of polypropylene suburethral strips in the treatment of stress urinary incontinence of women.* Metalurgia International, 2011;16(9):43-45
115. Latthe PM, Singh P, Foon R, Toozs-Hobson P. *Two routes of transobturator tape procedures in stress urinary incontinence: a meta-analysis with direct and indirect comparison of randomized trials.* BJU Int. 2009; 106:68–76.
116. Delorme E, Droupy S, de Tayrac R, Delmas V. *Transobturator tape (Uratape). A new minimally invasive method in the treatment of urinary incontinence in women.* Prog Urol. 2003;13:656–9.
117. Serati M, Bauer R, Cornu JN, Cattoni E, Braga A, Siesto G, Salvatore S. *TVT-O for the Treatment of Pure Urodynamic Stress Incontinence: Efficacy, Adverse Effects, and Prognostic Factors at 5-Year Follow-up.* European Urology, 2013;63(5):872–878.
118. Al Taweel W, Seyam R. *Neurogenic bladder in spinal cord injury patients.* Res Rep Urol. 2015; 7: 85–99.

119. Herschorn S. *Com. 13 - Surgical treatment of urinary incontinence in men*, "Incontinence", Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (Eds), 4th International Consultation on Incontinence, Paris July 5-8, 2008, 4th Edition 2009, 1121-1190.
120. Comiter CV, Dobberfuhr AD. *The artificial urinary sphincter and male sling for postprostatectomy incontinence: Which patient should get which procedure?* Investig Clin Urol. 2016 ; 57: 3-13.
121. Trost L., Elliott DS. *Male Stress Urinary Incontinence: A Review of Surgical Treatment Options and Outcomes*. Advances in Urology 2012; 13: 2012.
122. Markland AD, Richter HE, Fwu CW, Eggers P, Kusek JW. *Prevalence and trends of urinary incontinence in adults in the United States, 2001 to 2008*. J Urol, 2011;186 : 589-93.
123. Welk BK, Herschorn S. *The male sling for post-prostatectomy urinary incontinence: a review of contemporary sling designs and outcomes*. BJU Int 2012;109:328-44.
124. Kretschmer A, Buchner A, Leitzl B. *Long-term outcome of the retrourethral transobturator male sling after transurethral resection of the prostate*. Int Neurourol J. 2016;20:335-341.
125. Siracusano S, Visalli F, Toffoli L. *Male incontinence and the transobturator approach: An analysis of current outcomes*. Arab Journal of Urology (2013) 11, 331-5.
126. Cornel EB, Elzevier HW, Putter H. *Can advance transobturator sling suspension cure male urinary postoperative stress incontinence?* J Urol 2010;183:1459.
127. Hesse A, Brandle E, Wilbert D, Kohrmann KU, Alken P. *Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs 2000*. Eur Urol. 2003;44:709-713.
128. Niculae A, Peride I, Vinereanu V, Rădulescu D, Bratu OG, Geavlete BF, Checherită IA. *Nephrotic syndrome secondary to amyloidosis in a patient with monoclonal gammopathy with renal significance (MGRS)*. Rom. J. Morphol. Embryol., 2017;58(3):1065
129. Niculae A, Peride I, Marinescu-Paninopol A, Vrabie CD, Ginghină O, Jecan CR, Bratu OG. *Renal artery bilateral arteriosclerosis cause of resistant hypertension in hemodialysed patients*. Rom. J. Morphol. Embryol. 2016;57(2):591
130. Radulescu D, Balcngiu Stroescu A, Pricop C, Geavlete B, Negrei C, Bratu O, Ginghina O, Vacaroiu I. *Vitamin K influence on cardiovascular mortality in chronic hemodialysed patients* Rev. Chim.(Bucharest), 2017;68(1):52
131. Pricop C, Suditu N, Vrinceanu R, Puia D, Dimitriu DC, Ciuta C, Checherita IA. *Multidrug resistant urinary tract infections in Moldova, Romania: Focusing on uropathogens and their antibiotic susceptibility. Can we do more?* Prevalence, 2015;19:24
132. Nakada SY, Hoff DG, Attai S, Heisey D, Blankenbaker D, Pozniak M. *Determination of stone composition by noncontrast spiral computed tomography in the clinical setting*. Urology. 2000;55:816-819
133. Marcu RD, Spinu AD, Socea B, Bodean MO, Diaconu CC, Vasilescu F, Neagu TP, Bratu OG. *Castleman's disease - clinical, histological and therapeutic features*. Rev. Chim. (Bucharest), 2018;69(4):823
134. Pahontu E, Socea LI, Barbuceanu SF, Ilies DC, Badea M, Olaru OT, Gulea A, Socea B, Bratu O. *Synthesis, Characterization and Toxicity Evaluation of Cu(II), Mn(II), Co(II), Ni(II), Pd(II) Complexes with Ligand Derived from Hydrazinecarbothioamide*. Rev. Chim., 2018, 69(11): 2959-63
135. Spinu AD, Marcu RD, Socea B, Diaconu CC, Scarneci I, Scarneci C, Bodean OM, Dragomirescu RIF, Stanescu AMA, Mischianu DLD, Bratu OG. *Ureteral JJ stent - which one is better?* Rev Chim (Bucharest) 2018;69(8): 2061-2063.
136. Bratu O, Marcu R, Socea B, Neagu T, Diaconu C, Scarneci I, Turcu F, Radavoi G, Bratila E, Berceanu C, Spinu D. *Immunohistochemistry particularities of retroperitoneal tumors*. Rev Chim (Bucharest) 2018;69(7):1813-1816.
137. Bratu O, Mischianu D, Spinu D, Bârlă R, Hoară P, Constantinoiu S. *Paraneoplastic syndrome in primitive retroperitoneal tumors*. Chirurgia 2013;108(1): 26-31.
138. Constantinoiu S, Bârlă R, Iosif C, Cociu L, Gîndea C, Hoară P, Bratu O, Rușitoru L. *Difficulties in diagnosis and surgical treatment of a giant retroperitoneal lipoma*. Chirurgia 2009;104(3): 363-367.
139. Bultitude MF, Tiptaft RC, Glass JM, Dasgupta P. *Management of encrusted ureteral stents impacted in upper tract*. Urology. 2003;62(4):622-6
140. Pricop C, Negru I, Ciută C, Jînga V, Ilieșiu A, Checheriță IA, Todosi L, Radavoi D, Jînga M. *The efficacy of piroxicam/lidocaine/cyclobenzaprine hydrochloride topical gel in the pain management during extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL)*. Farmacia, 201;64(5):757-762.

141. Turna B, Akbay K, Ekren F, Nazli O, Apaydin E, Semerci B, Günaydin G, Cüreklibatir I. *Comparative study of extracorporeal shock wave lithotripsy outcomes for proximal and distal ureteric stones*. Int. Urol. Nephrol., 2008;40(1): 23.
142. Neagu TP, Cocolos I, Cobilinschi C, Tiglis M, Florescu IP, Badila E, Sinescu RD. *The benefits of Botulinum neurotoxin treatment in a multitude of medical conditions*. Rev Chim (Bucharest), 2017;68(12):2978–2983
143. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M. *Guidelines on urolithiasis*. Eur Urol. 2001;40(4):362-71.
144. Koşar A, Oztürk A, Serel TA, Akkuş S, Unal OS. *Effect of vibration massage therapy after extracorporeal shockwave lithotripsy in patients with lower caliceal stones*. J.Endourol., 1999;13( 10): 705
145. Albanis S, Ather HM, Papatsoris AG. *Inversion, hydration and diuresis during extracorporeal shock wave lithotripsy: does it improve the stone-free rate for lower pole stone clearance?* Urol Int. 2009;83:211–216
146. Perez Castro E, Osther PJ, Jinga V, Razvi H, Stravodimos KG, Parikh K, Kural AR, de la Rosette JJ. *Differences in ureteroscopic stone treatment and outcomes for distal, mid-, proximal, or multiple ureteral locations: the Clinical Research Office of the Endourological Society ureteroscopy global study*. Eur. Urol., 2014;66( 1):102
147. Coe FL, Kavalach AG. *Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis*. N Engl J Med. 1974 Dec 19;291(25):1344–1350.
148. Diaconu CC, Dragoi CM, Bratu OG, Neagu TP, Pantea Stoian A, Cobelschi PC, Nicolae AC, Iancu MA, Hainarosie R, Stanescu AMA, Socea B. *New approaches and perspectives for the pharmacological treatment of arterial hypertension*. Farmacia 2018, 66(3):408-415.
149. Diaconu CC, Stănescu AMA, Pantea Stoian A, Tincu RC, Cobilinschi C, Dragomirescu RIF, Socea B, Spînu DA, Marcu D, Socea LI, Bratu OG. *Hyperkalemia and cardiovascular diseases: new molecules for the treatment*. Rev Chim (Bucharest) 2018: 69(6):1367-1370.
150. Kelley W N, Wyngaarden J B. *Clinical syndromes associated with hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency*. In: Stanbury J B, Wyngaarden J B, Fredrickson D 5, eds. The metabolic basis of inherited disease. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1983:1043-1050
151. Pearle MS, Lotan Y. *Urinary lithiasis: Etiology, epidemiology, and pathogenesis*. In: Wein AJ, Kavoussi RL, Novic AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. Vol. 2. Philadelphia, PA: Saunders; 2007. pp. 1362–92. Chapter 42
152. Chae J, Yoo EH, Jeong Y, Pyeon S, Kim D. *Risk factors and factors affecting the severity of overactive bladder symptoms in Korean women who use public health centers*. Obstet Gynecol Sci., 2018;61(3):404-412
153. Spînu D, Bratu O, Marcu D, Mischianu D, Huica R, Surcel M, Munteanu A, Socea B, Bodean O, Ursaciuc C. *The use of ELISA and PCR in identifying correlations between viral infection and benign prostatic hypertrophy*. Rev Chim (Bucharest) 2018; 69(3): 645-649.
154. Bădilă E, Weiss AE, Bartoş D, Dumitrache EL, Tătăranu LG, Ciubotaru GV, Neagu TP, Enache V, Popa VB, Japie C. *Mass effect: a plethora of symptoms caused by an otherwise benign transitional pituitary meningioma. Case report*. Rom J Morphol Embryol, 2017: 58(3):983–988.
155. Checheri ă IA, David C, Diaconu V, Ciocâlțeu A, Lascăr I. *Potassium level changes – arrhythmia contributing factor in chronic kidney disease patients*. Rom J Morphol Embryol, 2011: 52(3 Suppl):1047–1050.
156. Spettel S, Shah P, Sekhar K, Herr A, White MD. *Using Hounsfield unit measurement and urine parameters to predict uric acid stones*. Urology. 2013;82:22–26
157. Stanimir M, Chiuu LC, Wese S, Milulescu A, Nemeş RN, Bratu OG. *Müllerianosis of the urinary bladder: a rare case report and review of the literature*. Rom. J. Morphol. Embryol., 2016;57(2 Suppl):849
158. Rădăvoi GD, Pricop C, Jinga V, Mateş D, Rădoi VE, Jinga M, Ursu RI, Bratu OG, Mischianu DL, Iordache P. *A comprehensive analysis of genome-wide association studies to identify prostate cancer susceptibility loci for the Romanian population*. Rom J Morphol Embriol 2016;57(2): 467-475.
159. Pahon u E, Paraschivescu C, Ilieş DC, Poirier D, Oprean C, Păunescu V, Gulea A, Roşu T, Bratu O. *Synthesis and Characterization of Novel Cu(II), Pd(II) and Pt(II) Complexes with 8-Ethyl-2-hydroxytricyclo(7.3.1.0(2,7))tridecan-13-one-thiosemicarbazone: Antimicrobial and in Vitro Antiproliferative Activit*. Molecules, 2016;21(5):112-119

160. Mehedintu C, Antonovici M, Brinduse L, Bratila E, Stanculescu R, Berceanu C, Bratu O, Pituru S, Onofriescu M, Matasariu DR. *The Influence of progesterone on immunohistochemical markers in endometriosis*. Rev Chim (Bucharest), 2018; 69 (3): 581–584
161. Bodean O, Bratu O, Bohiltea R. *The Efficacy of Synthetic Oral Progestin Pills in Patients with Severe Endometriosis*. Rev Chim (Bucharest) 2018; 69(6), pp. 1411– 1415.
162. Scarpa RM, De Lisa A, Porru D, Usai E. *Holmium YAG laser ureterolithotripsy*. Eur Urol 1999;35:233–238.
163. Tan PK, Tan SM, Consigliere D. *Ureteroscopic lithoclast lithotripsy: a cost-effective option*. J Endourol. 1998;12:341–344
164. Scarneci I, Lupu S, Pricop C, Scarneci C. *Morbidity and impact on quality of life in patients with indwelling ureteral stents: A 10-year clinical experience*. Pak. J. Med. Sci., 2015;31(3):522
165. Kuo RL, Aslan P, Zhong P, Preminger GM. *Impact of holmium laser settings and fiber diameter on stone fragmentation and endoscope deflection*. J. Endourol., 1998;12(6): 523
166. Kronenberg P, Traxer O. *In vitro fragmentation efficiency of holmium:yttrium-aluminum-garnet (YAG) laser lithotripsy – a comprehensive study encompassing different frequencies, pulse energies, total power levels and laser fibre diameters*. BJU Int 2014; 114(2):261–7
167. Sea J, Jonat LM, Chew BH, Qiu J, Wang B, Hoopman J, Milner T, Teichman JM. *Optimal power settings for Holmium:YAG lithotripsy*. J. Urol. 2012;187(3):914
168. Zhu Z., Wang S., Xi Q., Bai J., Yu X., Liu J. *Logistic regression model for predicting stone-free rate after minimally invasive percutaneous nephrolithotomy*. Urology. 2011;78:32–36
169. Knudsen BE, Beiko DT, Denstedt JD. *Stenting after ureteroscopy: pros and cons*. Urol Clin North Am. 2004;31:173–180
170. Mirea D, Mirea LE, Nitipir C, igliș M, Grintescu IC, Neagu TP, Mogoantă CA, Grintescu IM. *Non-Hodgkin's lymphoma, rare localization at the base of the tongue-case presentation*. Rom J MorpholEmbryol., 2017;58: 3
171. Gheorghisan-Galateanu A, Terzea DC, Carsote M, Poiana C. *Immature ovarian teratoma with unusual gliomatosis*. J Ovarian Res 2013;16(6):28.
172. Zlotta A, van Vooren JP, Huygen K, et al, *What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy?*. Eur Urol 2000;37:470-7.
173. Vasic J, Petranova T, Povoroznyuk V, Barbu CG, Karadzic M, Gojkovic F, Elez J, Winzenrieth R, Hans D. *Evaluating spine micro-architectural texture (via TBS) discriminates major osteoporotic fractures from controls both as well as and independent of site matched BMD: the Eastern European TBS study*. J. Bone Miner. Metab., 2014;32(5): 556
174. Netto NR Jr, Ikonomidis J, Zillo C. *Routine ureteral stenting after ureteroscopy for ureteral lithiasis: is it really necessary?* J. Urol., 2001;166(4):1252
175. Denstedt JD, Wollin TA, Sofer M, Nott L, Weir M, D'A Honey RJ. *A prospective randomized controlled trial comparing nonstented versus stented ureteroscopic lithotripsy*. J. Urol., 2001;165(5):1419
176. Andrabi Y, Patino M, Das CJ, Eisner B, Sahani DV, Kambadakone A. *Advances in CT imaging for urolithiasis*. Indian J Urol. 2015;31:185–193.
177. Junuzovic D, Prstojevic JK, Hasanbegovic M, Lepara Z. *Evaluation of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL): efficacy in treatment of urinary system stones*. Acta Inform Med. 2014;22:309–314.
178. Park BH, Choi H, Kim JB, Chang YS. *Analyzing the effect of distance from skin to stone by computed tomography scan on the extracorporeal shock wave lithotripsy stone-free rate of renal stones*. Korean J Urol. 2012;53:40–43.
179. Türk C, Knoll T, Petrik A, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, et al. Members of the European Association of Urology (EAU) Guidelines Office. *Guidelines on Urolithiasis*, 28th Annual EAU Congress; Milano: 2013. pp. 41–51. EAU Guidelines, edition presented at.
180. Albala DM, Assimos DG, Clayman RV, Denstedt JD, Grasso M, Gutierrez-Aceves J, et al. *Lower pole I: A prospective randomized trial of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy for lower pole nephrolithiasis-initial results*. J Urol. 2001;166:2072–2080.
181. Lingeman JE, Siegel YI, Steele B, Nyhuis AW, Woods JR. *Management of lower pole nephrolithiasis: a critical analysis*. J Urol. 1994;151:663–667.
182. Michel MS, Trojan L, Rasweiler JJ. *Complications in percutaneous nephrolithotomy*. Eur Urol. 2007;51:899–906.
183. Unsal A, Resorlu B, Atmaca AF, Diri A, Goktug HN, Can CE, et al. *Prediction of morbidity and mortality after percutaneous nephrolithotomy by using the charlson comorbidity index*. Urology. 2012;79:55–60.



184. Deem S, Defade B, Modak A, Emmett M, Martinez F, Davalos J. *Percutaneous nephrolithotomy versus extracorporeal shock wave lithotripsy for moderate sized kidney stones*. Urology. 2011;78:439–443.
185. Grasso M, Conlin M, Bagley D. *Retrograde ureteropyeloscopic treatment of 2 cm or greater upper urinary tract and minor staghorn calculi*. J Urol. 1998;160:346–351.
186. Grasso M, Ficazzola M. *Retrograde ureteropyeloscopy for lower pole caliceal calculi*. J Urol. 1999;162:1904–1908.
187. Scârneciu I, Muntean I, Scârneciu C, Scârneciu V. *Diagnosis and renal lithiasis treatment using ultrasounds*. Metalurgia International, 2010;15(11):112–115.
188. Paik ML, Wainstein MA, Spirnak JP, Hampel N, Resnick MI. *Current indications for open stone surgery in the treatment of renal and ureteral calculi*. J. Urol. 1998; 159: 374–9.
189. Rocco F, Casu M, Carmignani L et al. *Long-term results of intrarenal surgery for branched calculi: Is such surgery still valid?* Br. J. Urol. 1998; 81: 796–800.
190. Sampaio FJ, Aragao AH. *Inferior pole collecting system anatomy: its probable role in extracorporeal shock wave lithotripsy*. J Urol. 1992; 147: 322–4.
191. Sampaio FJ, D'Anuniação AL, Silva EC. *Comparative follow-up of patients with acute and obtuse infundibulum-pelvic angle submitted to SWL for treatment of lower pole nephrolithiasis*. J Endourol. 1995; 9 (suppl1): S-63, abstract 6-321.
192. Ruggera L, Beltrami P, Ballario R, Cavalleri S, Cazzoletti L, Artibani W. *Impact of anatomical pielocaliceal topography in the treatment of renal lower calyces stones with extracorporeal shock wave lithotripsy*. International Journal of Urology, 2005;12: 525–532.
193. Pace KT, Tariq N, Dyer SJ, Weir MJ, D'A Honey RJ. *Mechanical percussion, inversion and diuresis for residual lower pole fragments after shock wave lithotripsy: A prospective, single blind, randomised controlled trial*. J. Urol. 2001; 166: 2065–71.
194. Nicely ER, Maggio MI, Kuhn EJ. *The use of a cystoscopically placed cobra catheter for directed irrigation of lower pole caliceal stones during extracorporeal shock wave lithotripsy*. J. Urol. 1992; 148: 1036–9.
195. Graham JB, Nelson J. *Percutaneous caliceal irrigation during extracorporeal shock wave lithotripsy for lower pole renal calculi*. J. Urol. 1994; 152: 2227.
196. Kilcarslan H, Kaynak Y, Kordan Y, Kaygisiz O, Coskun B, Gunseren KO, Kanat FM. *Unfavorable anatomical factors influencing the success of retrograde intrarenal surgery for lower pole renal calculi*. Urol J. 2015;12(2):2065-8.
197. Resorlu, Berkan et al. *The Impact of Pelvicaliceal Anatomy on the Success of Retrograde Intrarenal Surgery in Patients With Lower Pole Renal Stones*. Urology, Volume 79 , Issue 1 , 61 – 66
198. Chiong E, Tay SPH, Li MK, Shen L, Kamaraj R, Esuvaranathan K. *Randomized controlled study of mechanical percussion, diuresis, and inversion therapy to assist passage of lower pole renal calculi after shock wave lithotripsy*. Urology 2005; 65: 1070–4
199. Sener N, Imamoglu MA, Bas O et al. *Prospective randomized trial comparing shock wave lithotripsy and flexible ureterorenoscopy for lower pole stones smaller than 1 cm*. Urolithiasis 2014; 42: 127–31
200. Pearle MS, Lingeman JE, Leveillee R et al. *Prospective, randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for lower pole caliceal calculi 1cm or less*. J Urol 2005; 173: 2005–9
201. Kumar A, Nadnda B, Kumar N. *A prospective randomized comparison between shock wave lithotripsy and flexible ureterorenoscopy for lower calyceal stones less than 2cm: a single center experience*. J Urol 2013; 189: e750
202. El-Nahas, A. R., Ibrahim, H. M., Youssef, R. F. and Sheir, K. Z. *Flexible ureterorenoscopy versus extracorporeal shock wave lithotripsy for treatment of lower pole stones of 10–20 mm*. BJU International 2012;110(6):898-902.
203. Yuruk E, Binbay M, Sari E et al. *A prospective, randomized trial of management for asymptomatic lower pole calculi*. J Urol 2010; 183: 1424–8
204. Singh I, Gupta NP, Hemal AK, Aron M, Seth A, Dogra PN. *Severely encrusted polyurethane ureteral stents: management and analysis of potential risk factors*. Urology. 2001 ;58(4):526-31.
205. Holmes RP, Assimos DG. *The impact of dietary oxalate on kidney stone formation*. Urol Res 2004;32:311–316,
206. Lee SWH, Chaiyakunapruk N, Chong HY, Liong ML. *Comparative effectiveness and safety of various treatment procedures for lower pole renal calculi: a systematic review and network meta-analysis*. BJU Int, 2015;116: 252–264.
207. Monga M, Best S, Venkatesh R et al. *Durability of flexible ureteroscopes: a randomized, prospective study*. J Urol 2006; 176: 137–41

208. Abboudi H, Khan MS, Guru KA et al. *Learning curves for urological procedures: a systematic review*. BJU Int 2014; 114: 617–29
209. Skolarikos A, Gravas S, Laguna MP, Traxer O, Preminger GM, de la Rosette J. *Training in ureteroscopy: a critical appraisal of the literature*. BJU Int 2011; 108: 798–805
210. Raman JD, Pearle MS. *Management options for lower pole renal calculi*. Curr Opin Urol. 2008;18(2):214–9.
211. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. *Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994*. Kidney Int. 2003;63:1817–23.
212. Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. *Kidney stones 2012: Pathogenesis, diagnosis, and management*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2012;97(6): 1847–1860.
213. Lieske JC, Peña de la Vega LS, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibson CL, Ho KL, Gettman MT. *Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update*. Kidney Int. 2006;69:760–4.
214. Hiatt RA, Dales LG, Friedman GD, Hunkeler EM. *Frequency of urolithiasis in a prepaid medical care program*. Am. J. Epidemiol., 1982;115(2): 255.
215. Pearle MS, Pak YC. *Renal calculi: A practical approach to medical evaluation and management*. In: Andreucci VE, Fine LG, editors. International Year-book of Nephrology. Ch-7. New York: Oxford University Press; 1996. pp. 69–80
216. Poiană C, Neam u MC, Avramescu ET, Carșote M, Trifănescu R, Terzea D, Neam u OM, Ferechide D, Dănciulescu Miulescu R. *The poor prognosis factors in G2 neuroendocrine tumor*. Rom J Morphol Embryol., 2013; 54(3): 717–720.
217. Manea M, Marcu D, Pantea Stoian A, Gaman MA, Gaman AM, Socea B, Neagu TP, Stanescu AMA, Bratu OG, Diaconu CC. *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation - A review*. Rev. Chim., 2018;69(11): 4180–4
218. Novick AC, Jones JS. *Operative Urology at the Cleveland Clinic: Chapter 6: Renal Calculus Disease*, Humana Press, New York City, 2006: 67
219. Niculae A, David C, Dragomirescu RFI, Peride I, Turcu FL, Petcu LC, Covic A, Checherita IA. *Correlation between recombinant human erythropoietin dose and inflammatory status in dialysed patients*. Rev Chim - Bucharest, 2017; 68(2): 354–357
220. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M. *Guidelines on urolithiasis*. Eur Urol. 2001;40(4):362–71.
221. Diaconu CC, Manea M, Iancu MA, Stănescu AMA, Socea B, Spînu DA, Marcu D, Bratu OG. *Hyponatremia in patients with heart failure: a prognostic marker*. Rev Chim (Bucharest), 2018;69(5):1071–1074.
222. Nemes-Nagy E, Maier A, Man A. *Enhancing factors of urinary stones and evaluation of the incidence of various urinary stone types in hospitalized patients and outpatients*. Annals of RSCB, 2011;10(1, 5):68.
223. Tataru AL, Furau G, Afilon J, Ionescu C, Dimitriu M, Bratu OG, Tit DM, Bungau S, Furau C. *The Situation of Cervical Cancers in the Context of Female Genital Cancer Clustering and Burden of Disease in Arad County, Romania*. J Clin Med. 2019 Jan 15;8(1).
224. Bratu OG, Cherciu AI, Bumbu A, Lupu S, Marcu DR, Radu Ionita F, Manea M, Furau C, Diaconu CC, Mischianu DLD. *Retroperitoneal tumours - treatment and prognosis of tumour recurrence*. Rev Chim (Bucharest), 2019;70(1):190–194.
225. Stanimir M, Chiutu LC, Wese S, Milulescu A, Nemeș RN, Bratu OG. *Müllerianosis of the urinary bladder: a rare case report and review of the literature*. Rom J Morphol Embryol. 2016;57(2 Suppl):849–852.
226. Abdel-Daim MM, Zakhary NI, Aleya L, Bungau SG, Bohara RA, Siddiqi NJ. *Aging, metabolic, and degenerative disorders: Biomedical value of antioxidants*. Oxid. Med. Cell. Longevity, Vol. 2018. 10.1155/2018/2098123.
227. Li Ming Su, Ernest Sosa. *Ureteroscopy and Retrograde Ureteral Acces*. In: Retik A, Vaughan ED, Wein A, Kavoussi LR, Novick A, Partin A, Peters C, editors. Campbell's Urology. eight edition. W.B. Saunders, CD-ROM Edition; 2002.
228. Miyaoka R, Monga M. *Ureteral stent discomfort: Etiology and management*. Indian J Urol. 2009;25:455–460. doi: 10.4103/0970-1591.57910
229. Al-Aown A, Kyriazis I, Kallidonis P, Kraniotis P, Rigopoulos C, Karnabatidis D, et al. *Ureteral Stents: New Ideas, New Designs*. Ther Adv Urol. 2010;2(2):85–92. doi: 10.1177/1756287210370699
230. El-Faqih SR, Shamsuddin AB, Chakrabarti A, Atassi R, Kardar AH, Osman MK. *Polyurethane internal ureteral stents in treatment of stone patients: morbidity related to indwelling times*. J Urol. 1991;146:1487–1491.

231. Vander Brink Brian A. *Encrusted Urinary Drains: Evaluation and Endourologic Management*. In: Smith's Textbook of Endourology. 2nd edition, Arthur D. Smith, Badlani Gopal, Bagley Demetrius, Clayman Ralph, Docimo Steven, Jordan Gerald, editors. PmphBc Decker, 2006, USA. p. 486-488.
232. Mitty HA. *Stenting of the ureter*. In: Pollack HM, McClennan BL, eds. *Clinical urography*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Saunders, 2000; p. 3186-3205.
233. Burckhardt CS, Anderson KL, Archenholtz B, Hägg O. *The Flanagan Quality of Life Scale: Evidence of Construct Validity*. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:59. doi: 10.1186/1477-7525-1-59.
234. Joshi HB, News MN, Stainthorpe A, MacDonagh RP, Keeley FX Jr, Timoney AG. *Ureteral stent symptom questionnaire: development and validation of a multidimensional quality of life measure*. *J Urol*. 2003;169:1060-1064.
235. Chew BH et al. *Ureteral Stents*. In: Smith's Textbook of Endourology 2nd edition, Arthur D. Smith, Badlani Gopal, Bagley Demetrius, Clayman Ralph, Docimo Steven, Jordan Gerald, editors. PmphBc Decker, 2006, USA, p. 200-204.
236. Hao P, Li W, Song C, Yan J, Song B, Li L. *Clinical evaluation of double-pigtail stent in patients with upper urinary tract diseases: report of 2685 cases*. *J Endourol*. 2008;22(1):65-70. doi: 10.1089/end.2007.0114.
237. Ikram Ullah, Alam K, Wazir BG, Shah F, Nawaz A, Malik A. *Indications and Morbidity in Indwelling Ureteral Stenting*. *Ann Pak Inst Med Sci*. 2011;7(4):173-175.
238. Haleblan G, Kijvikai K, de la Rosette J, Preminger G. *Ureteral stenting and urinary stone management: a systematic review*. *J Urol*. 2008;179(2):424-430.
239. Sur RL, Haleblan GE, Cantor D, Springhart P, Albala D, Preminger G. *Efficacy of intravesical propivacaine injection on urinary symptoms following ureteral stenting: a randomized, controlled study*. *J Endourol*. 2008;22:473-478.
240. Lingeman JE, Preminger GM, Goldfischer ER, Krambeck AE; Comfort Study Team. *Assessing the impact of ureteral stent design on patient comfort*. *J Urol*. 2009;181(6):2581-2587.
241. Leibovici D, Cooper A, Lindner A, Ostrowsky R, Kleinmann J, Velikanov S, et al. *Ureteral stents: morbidity and impact on quality of life*. *Isr Med Assoc J*. 2005;7(8):491-494.
242. Joshi HB, Stainthorpe A, MacDonagh RP, Keeley FX Jr, Timoney AG, Barry MJ. *Indwelling ureteral stents: evaluation of symptoms, quality of life and utility*. *J Urol*. 2003;169(3):1065-1069.
243. Damiano R, Oliva A, Esposito T, De Sio M, Autorino R, D'Armiento M. *Early and late complications of double pigtail ureteral stent*. *Urol Int*. 2002;69:136-140.
244. Isvoreanu I, Peride I, Radulescu D, Niculae A, Sinescu RD, Checherita IA. *Inflammatory effects of dialysis solutions on peritoneal membrane in peritoneal dialysis patients*. *Rev. Chim.(Bucharest)*, 2015;66(9):1316
245. Chung KJ, Park BH, Park B, Lee JH, Kim WJ, Baek M, Han DH. *Efficacy and safety of a novel, double-layered, coated, self-expandable metallic mesh stent (Uventa™) in malignant ureteral obstructions*. *J Endourol*. 2013;27(7):930-5
246. Borghi L, Nouvenne A, Meschi T. *Nephrolithiasis and urinary tract infections: 'the chicken or the egg' dilemma?* *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(11):3982-4
247. Chow PM, Chiang IN, Chen CY, Huang KH, Hsu JS, Wang SM, Lee YJ, Yu HJ, Pu YS, Huang CY. *Malignant Ureteral Obstruction: Functional Duration of Metallic versus Polymeric Ureteral Stents*. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135566
248. Chew BH, Lange D, Paterson RF, Hendlin K, Monga M, Clinkscales KW, Shalaby SW, Hadaschik BA. *Next generation biodegradable ureteral stent in a yucatan pig model*. *J Urol*. 2010;183(2):765-71
249. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. *The pathogenesis and treatment of kidney stones*. *N Engl J Med*. 1992;327(16):1141-52.
250. Carșote M, Păun S, Neam u MC, Avramescu ET, Iosif C, Terzea D, Constantinoiu S, Dănculescu Miulescu R, Neam u OM, Poiană C. *The immunohistochemistry aspects in two cases of neurofibromatosis-associated abdominal tumors*. *Rom J Morphol Embryol*, 2012; 53(2):401-405.
251. Marcu RD, Spinu AD, Socea B, Bodean MO, Diaconu CC, Vasilescu F, Neagu TP, Bratu O. *Castleman's disease - clinical, histological and therapeutic features*. *Rev Chim (Bucharest)* 2018;69(4): 823-830
252. Păun DL, Poiană C, Petriș R, Radian R, Dănculescu R, Constantinescu G, Orban C. *Multiple endocrine neoplasia type 2A: case report*. *Chirurgia (Bucur)* 2013 ;108(6): 900- 903
253. Pak CY, Sakhaee K, Peterson RD, Poindexter JR, Frawley WH. *Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis*. *Kidney Int*. 2001;60(2):757-761.
254. Neagu TP, Sinescu RD, Enache V, Achim SC, igliș MI, Mirea LE. *Metastatic high-grade myxofibrosarcoma: review of a clinical case*. *Rom J Morphol Embryol* 2017;58(2):603-9.

255. Yang L, Whiteside S, Cadieux PA, Denstedt JD. *Ureteral stent technology: Drug-eluting stents and stent coatings*. Asian J Urol. 2015 Oct;2(4):194-201.
256. Serati M, Braga A, Athanasiou S, Tommaselli GA, Caccia G, Torella M, Ghezzi F<sup>6</sup>, Salvatore S. *Tension-free Vaginal Tape-Obturator for Treatment of Pure Urodynamic Stress Urinary Incontinence: Efficacy and Adverse Effects at 10-year Follow-up*. Eur Urol. 2017(4):674-679
257. Mosayyebi A, Vijayakumar A, Yue QY, Bres-Niewada E, Manes C, Carugo D, Somani BK. *Engineering solutions to ureteral stents: material, coating and design*. Cent European J Urol. 2017;70(3):270-274
258. Mardis HK, Kroeger RM, Morton JJ, Donovan JM. *Comparative evaluation of materials used for internal ureteral stents*. J Endourol. 1993;7(2):105-15.
259. Hofmann R, Hartung R. *Ureteral stents—materials and new forms*. World J Urol. 1989;7(3):154-7.
260. ABRAMS HL. *Abrams' angiography: interventional radiology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2006
261. Brotherhood H, Lange D, Chew BH. *Advances in ureteral stents*. Transl Androl Urol. 2014;3(3):314-9
262. Lopez-Lopez G, Pascual A, Perea EJ. *Effect of plastic catheter material on bacterial adherence and viability*. J Med Microbiol. 1991;34(6):349-53
263. Slawson RM, Van Dyke MI, Lee H, Trevors JT. *Germanium and silver resistance, accumulation, and toxicity in microorganisms*. Plasmid. 1992;27(1):72-9.
264. Chew BH, Knudsen BE, Nott L, Pautler SE, Razvi H, Amann J, et al. Pilot Study of Ureteral Movement in Stented Patients: First Step in Understanding Dynamic Ureteral Anatomy to Improve Stent Discomfort. J Endourol. 2007;21(9):1069-75
265. Mucksavage P, Pick D, Haydel D, Etafy M, Kerbl DC, Lee JY, Ortiz-Vanderdys C, Saleh F, Olamendi S, Louie MK, McDougall EM. *An in vivo evaluation of a novel spiral cut flexible ureteral stent*. Urology. 2012 ;79(3):733-7
266. Pavlovic K., Lange D., Chew B.H. Stents for malignant ureteral obstruction. Asian J Urol. 2016;3:142-149.
267. Rosman BM, Barbosa JA, Passerotti CP, Cendron M, Nguyen HT. *Evaluation of a novel gel-based ureteral stent with biofilm-resistant characteristics*. Int Urol Nephrol. 2014 ;46(6):1053-8
268. Christman MS, L'esperance JO, Choe CH, Stroup SP, Auge BK. *Analysis of ureteral stent compression force and its role in malignant obstruction*. J Urol. 2009;181(1):392-6
269. Kim KS, Choi S, Choi YS, Bae WJ, Hong SH, Lee JY, Kim SW, Hwang TK, Cho HJ. *Comparison of efficacy and safety between a segmental thermo-expandable metal alloy spiral stent (Memokath 051) and a self-expandable covered metallic stent (UVENTA) in the management of ureteral obstructions*. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2014 ;24(8):550-5
270. Finney R P. *Experience with new double J ureteral catheter stent*, J. Urol. 167(2):1135
271. Zimskind PD, Fetter TR, Wilkerson JL. *Clinical use of long-term indwelling silicone rubber ureteral splints inserted cystoscopically*. J Urol. 1967;97(5):840-844
272. Cadieux PA, Chew BH, Knudsen BE, Dejong K, Rowe E, Reid G, et al. *Triclosan loaded ureteral stents decrease Proteus mirabilis 296 infection in a rabbit urinary tract infection model*. J Urol. 2006;175:2331.
273. Pricop C, Branisteanu DD, Orsolya M, Puia D, Matei A, Checherita IA. *Sublingual desmopressin is efficient and safe in the therapy of lithiasic renal colic*. Int Urol Nephrol. 2016 ;48(2):183-9
274. Beiko DT, Knudsen BE, Denstedt JD. *Advances in ureteral stent design*. J Endourol. 2003 ;17(4):195-9.
275. Checheri ă IA, Turcu F, Dragomirescu RF, Ciocâlțeu A. *Chronic complications in hemodialysis: correlations with primary renal disease*. Rom J Morphol Embryol. 2010;51(1):21-6.
276. Checheri ă IA, Smarandache D, David C, Ciocâlțeu A, Ion DA, Lascăr I. *Vascular calcifications in chronic kidney disease – clinical management*. Rom J Morphol Embryol, 2012, 53(1): 7-13.
277. Venkatesan N, Shroff S, Jeyachandran K, Doble M. *Effect of uropathogens on in vitro encrustation of polyurethane double J ureteral stents*. Urol Res. 2011 ;39(1):29-37
278. Tenke P, Köves B, Nagy K, Hultgren SJ, Mendling W, Wullt B, Grabe M, Wagenlehner FM, Cek M, Pickard R, Botto H, Naber KG, Bjerklund Johansen TE. *Update on biofilm infections in the urinary tract*. World J Urol. 2012 ;30(1):51-7
279. Chew BH, Paterson RF, Clinkscales KW, Levine BS, Shalaby SW, Lange D. *In vivo evaluation of the third generation biodegradable stent: a novel approach to avoiding the forgotten stent syndrome*. J Urol. 2013;189(2):719-25
280. Rădulescu M, Andronescu E, Cirja A, Holban AM, Mogoantă L, Bălșeanu TA, Cătălin B, Neagu TP, Lascăr I, Florea DA, Grumezescu AM, Ciubuca B, Lazăr V, Chifiriuc MC, Bolocan A. *Antimicrobial coatings based on zinc oxide and*

- orange oil for improved bioactive wound dressings and other applications. Rom J Morphol Embryol. 2016;57(1):107-14.
281. Arrabal-Martín M, Pareja-Vilches M, Gutiérrez-Tejero F, Miján-Ortiz JL, Palao-Yago F, Zuluaga-Gómez A. *Therapeutic options in lithiasis of the lumbar ureter*. Eur Urol. 2003; 43: 556-63.
282. Chaussy C, Schuller J, Schmiedt E, Brandl H, Jocham D, Liedl B. *Extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL) for treatment of urolithiasis*. Urology 1984;23:59-66.
283. De Sio M, Autorino R, Di Lorenzo G. *Medical expulsive treatment of distal ureteral stones using tamsulosin: A single-center experience*. J Endo Urol. 2006;20:126.
284. Galvin DJ, Pearle MS. *The contemporary management of renal and ureteric calculi*. BJU Int. 2006;98:1283-8.
285. Janetschek G, Frauscher F, Knapp R, Hofle G, Peschel R, Bartsch G. *New onset hypertension after extracorporeal shock wave lithotripsy: age related incidence and prediction by intrarenal resistive index*. Journal of Urology 1997; 158(2):346-351.
286. Krambeck AE, Gettman MT, Rohlinger AL, Lohse CM, Patterson DE, Segura JW. *Diabetes Mellitus and Hypertension associated with shock wave lithotripsy of renal and proximal ureteral stones at 19 years of followup*. J Urol 2006; 175: 1742-1747.
287. Madbouly K, Sheir KZ, Elsobky E. *Risk Factors for the Formation of Steinstrasse after Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: A Statistical Model*. J Urol 2002; 167: 1239-1242.
288. Menon M, Resnick MI. *Urinary lithiasis: etiology, diagnosis, and medical and management*. In: Campbell's Urology. 8. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, (eds.). WB Saunders Co., Philadelphia, 2002, p. 3229.
289. Miller NL, Lingeman JE. *Management of kidney stones*. BMJ. 2007;334:468-72.
290. Mohayuddin N, Malik HA, Hussain M. *The Outcome of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Renal Pelvic Stone With and Without JJ Stent-a Comparative Study*. J Pak Med Assoc 2009; 59:143-146
291. Moody JA, Evans AP, Lingeman JE. *Extracorporeal shockwave lithotripsy*. In: Comprehensive Urology, Weiss RM, George NJR, O'Reilly PH (eds.). Mosby International Limited, 2001. p. 623-36.
292. Musa AA. *Use of double-J stents prior to extracorporeal shock wave lithotripsy is not beneficial: Results of a prospective randomized study*. Int Urol Nephrol. 2008;40:19-22.
293. Navarro HP, Lopez PC, Ruiz JM. *Renal Hematoma after Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL)*. Actas Urol 2009; 33: 296-303.
294. Pace KT, Weir MJ, Tariq N, Honey RJ. *Low success rate of repeat shock wave lithotripsy for ureteral stones after failed initial treatment*. J Urol. 2000; 164: 1905-7.
295. Ramello A, Vitale C, Marangella M. *Epidemiology of nephrolithiasis*. Journal of Nephrology 2000;13(3):45-50.
296. Sato Y, Tanda H, Kato S. *Shock Wave Lithotripsy for Renal Stones is not Associated with Hypertension and Diabetes Mellitus*. Urology 2008; 71: 586-592.
297. Wen CC, Nakada SY. *Treatment selection and outcomes: Renal calculi*. UrolClin North Am. 2007;34:409-19.
298. Wilkinson H. *Clinical investigation and management of patients with renal stones*. Ann Clin Biochem. 2001;15:180-187.
299. Willis LR, Evan AP, Connors BA, Hao Y, Blomgren PM, Pratt JH. *Shockwave lithotripsy: dose-related effects on renal structure, hemodynamics, and tubular function*. J Endourol 2005;19:90-101
300. Hruby A, Hu FB *The Epidemiology of Obesity: A Big Picture*. Pharmacoeconomics. 2015;33(7):673-89
301. Guthrie JF, Morton JF. *Food sources of added sweeteners in the diets of Americans*. J Am Diet Assoc. 2000;100(1):43-51
302. Bes-Rastrollo M, Sánchez-Villegas A, Gómez-Gracia E, Martínez JA, Pajares RM, Martínez-González MA. *Predictors of weight gain in a Mediterranean cohort: the Seguimiento Universidad de Navarra Study 1*. Am J Clin Nutr. 2006 Feb;83(2):362-70
303. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. *Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women*. JAMA. 2004 Aug 25;292(8):927-34.
304. Winkelmayr WC, Stampfer MJ, Willett WC, Curhan GC. *Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women*. JAMA. 2005 Nov 9;294(18):2330-5.

305. Uivarosan D, Abdel-Daim M, Endres L, Purza L, Iovan C, Bungau S, Furau CG, Tit DM. *Effects of a proteic swine extract associated to recovery treatment on functional independence and quality life in patients post stroke.* Farmacia, 2018;66(5):826.
306. Stoicescu M, Csepento C, Mutiu G, Bungau S. *The role of increased level of plasma renin in etiopathogenic arterial hypertension in the young.* Rom J Morphol Embriol 2011;52(1 Suppl.):419-23.
307. Mathias KC, Slining MM, Popkin BM. *Foods and beverages associated with higher intake of sugar-sweetened beverages.* Am J Prev Med. 2013;44(4):351-357
308. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.* Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016;69:177.
309. Merce J, Ferras S, Oltra C, Sanz E, Vendrell J, Simon I, et al. *Cardiovascular abnormality in hyperthyroidism: a prospective Doppler echocardiographic study.* Am J Med. 2005;118:1261-31.
310. Siu CW, Zhang XH, Yung C, Kung AWC, Lau CP, Tse HF. *Hemodynamic changes in hyperthyroidism-related pulmonary hypertension: a prospective echocardiographic study.* J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:1736-1742.
311. Scârneciu CC, Sangeorzan L, Rus H, Scârneciu VD, Varcui MS, Andreescu O, et al. *Comparison of linear and non-linear regression analysis to determine Pulmonary Pressure in Hyperthyroidism hypertension.* Pak J Med Sci. 2017;33(1):111-120.