

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.601>

<https://orcid.org/0009-0005-6715-6119>

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Marius Snicorius

Pacientų sergančių inkstų akmenlige
gydymo optimizavimas remiantis
šlapimo nuosėdų spektroskopinės
analizės metodu, laboratoriniais kraujo
ir šlapimo tyrimais, radiologiniais
vizualiniais duomenimis

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
Medicina (M 001)

VILNIUS 2024

Disertacija rengta 2018–2023 metais Vilniaus universitete

Moksliniai vadovai:

Doc. dr. Arūnas Želvys (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001). Nuo 2019-05-02 iki 2023-09-03,

Prof. dr. Marius Miglinas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001). Nuo 2018-10-01 iki 2019-05-01.

Gynimo taryba:

Pirmininkas – Prof. habil dr. Kęstutis Strupas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

Prof. dr. Vilnis Lietuvietis (Riga Stradiņš universitetas, Latvija, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

Prof. dr. Audrius Šileikis (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

Doc. dr. Darius Trumbeckas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

Prof. dr. Gilvydas Verkauskas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2024 m. gegužės mėn. 30 d. 9 val. 30 min. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Raudonojoje auditorijoje. Adresas: Santariškių g. 2, LT-08661, Vilnius, Lietuva.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekose ir VU interneto svetainėje adresu:

<https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.601>

<https://orcid.org/0009-0005-6715-6119>

VILNIUS UNIVERSITY

Marius Snicorius

Treatment Optimization of Urolithiasis
Patients Based on Spectroscopic
Analysis of Urinary Sediments,
Laboratory, and Visual Radiological
Findings

DOCTORAL DISSERTATION

Medicine and Health Sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2024

The dissertation was prepared between 2018 and 2023 at Vilnius University

Academic supervisors:

Assoc. Prof. Dr. Arūnas Želvys (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001), from 2019-05-02 to 2023-09-03,

Prof. Dr. Marius Miglinas (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001), from 2018-10-01 to 2019-05-01.

This doctoral dissertation will be defended in a public meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairman – Prof. Habil. Dr. Kęstutis Strupas (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

Members:

Prof. Dr. Vilnis Lietuvielis (Riga Stradiņš University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001),

Prof. Dr. Audrius Šileikis (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001),

Assoc. Prof. Dr. Darius Trumbeckas (Lithuanian University of Health Sciences Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001),

Prof. Dr. Gilvydas Verkauskas (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 9:30 on the 30th of May, 2024 in the Red Hall of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos.

Address: Santariškių Str. 2, LT-08661, Vilnius, Lithuania

The text of this dissertation can be accessed at the libraries of Vilnius University, as well as on the website of Vilnius University:

www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius

SANTRUMPOS

- AOA – atstumas nuo akmens iki odos
- AUA – Amerikos urologų asociacija
- AUC – plotas po kreive, angl. area under the curve
- BŠT – bendras šlapimo tyrimas
- CI – pasikliautinis intervalas, angl. confidence interval, CI
- EAU – Europos urologų asociacija
- EKLT – ekstrakorporinė litotripsija, angl. extracorporeal shock-wave lithotripsy
- FTIR-ATR – Fournier transformuojanti infraraudonųjų spindulių spektrometrija naudojant pažeisto visiško vidaus atspindžio kristalą
- FURS- lanksti ureteropieloskopija, angl. flexible ureteropieloscopy
- HU – Haunsfieldo vienetai
- KOM – kalcio oksalato monohidratas
- KMI – kūno masės indeksas
- N – tiriamųjų skaičius
- NPV – neigiama prognostinė vertė
- OR – šansų santykis, angl. odds ratio
- PI – pasikliautinis intervalas
- PPV – pozityvi prognostinė reikšmė
- PNL – perkutaninė nefrolitotripsija, angl. percutaneous nephrolithotripsy
- PTH – prieskydinių liaukų hormonas
- ROC – sprendimus priimančiojo ypatybių kreivė
- RIRS – lanksti retrogradinė ureteropieloskopija, angl. retrograde intrarenal surgery
- SFR- akmenų pašalinimo dažnis, angl. stone-free rate
- SMLI – Storz Medical litotripsijos indeksas, angl. Storz Medical lithotripsy index
- SMLI/AT santykis – santykis tarp Storz Medical litotripsijos indekso ir akmens tūrio
- SN – standartinis nuokrypis

ŠR – šlapimo rūgštis

VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

UAS – lankstaus ureteroskopo įvedimo mova, angl. ureteral access sheath

URS – ureteroskopija, angl. ureteroscopy

TURINYS

1. ĮVADAS	9
1.1. Darbo aktualumas	9
1.2. Darbo tikslas	11
1.3. Darbo uždaviniai	11
1.3. Disertacijos ginamieji teiginiai	11
1.4. Tyrimo naujumas ir praktinė reikšmė	12
2. LITERATŪROS APŽVALGA	15
2.1. Šlapimo takų akmenligės epidemiologija	15
2.2. Šlapimo takų akmenligės etiopatogenezė	16
2.3. Šlapimo takų akmenų rūšys.....	17
2.4. Akmenligės rizikos veiksniai	19
2.5. Akmenų sudėties nustatymo metodai	23
2.6. Šlapimo takų akmenligės gydymo būdai	24
2.7. Ekstrakorporinės litotripsijos efektyvumą lemiantys veiksniai.....	35
3. DARBO METODOLOGIJA	42
3.1. Įtraukimo kriterijai	42
3.2. Atmetimo kriterijai.....	42
3.3. Biomedicininio tyrimo plano ir atskirų etapų aprašymas	43
3.4. Biomedicininio tyrimo metu renkamų duomenų aprašymas.....	44
3.5. Biologinių mėginių spektroskopinė analizė.....	44
3.6. Rezultatų vertinimas matematinės statistikos metodais.....	46
4. REZULTATAI.....	48
4.1. Tiriamųjų bendrosios charakteristikos.....	48
4.2. Endoskopiškai operuotų tiriamųjų analizė ir rezultatai.....	50
4.3. Pacientų gydytų EKLТ analizė ir rezultatai.....	53
5. REZULTATŲ APTARIMAS	67
5.1. Endoskopiškai operuotų pacientų analizės rezultatų aptarimas	67
5.2. Pacientų gydytų EKLТ analizės rezultatų aptarimas	68

5.3. Atlikto biomedicinio tyrimo trūkumai ir apribojimai	72
6. IŠVADOS	73
7. REKOMENDACIJOS.....	74
8. PUBLIKACIJŲ IR PRANEŠIMŲ SAŖAŠAS.....	75
8.1. Straipsniai disertacijos tema	75
8.2. Pranešimai Disertacijos tema	75
9. LITERATŪROS SAŖAŠAS.....	77
10. PRIEDAI.....	101
10.1. Gyvenimo aprašymas, CV.....	101
10.2. Bioetikos leidimo kopija	104
10.3. Bioetikos leidimo pratęsimo kopija.....	105
11. SUMMARY OF DOCTORAL DISSERTATION.....	106
12. PADĖKA	146

1. ĮVADAS

1.1. Darbo aktualumas

Pastaraisiais metais stebima globali tendencija: sergamumas šlapimo takų akmenlige didėja tiek išsivysčiusiose, tiek besivystančiose šalyse (1). Manoma, jog tokius pokyčius atnešė šiuolaikinės gyvenamosios tendencijos, mityba, sėslus gyvenimo ritmas (2). Ši liga paveikia nuo 1 iki 13 proc. populiacijos (2). Šlapimo takų akmenys paveikia vieną iš dešimties asmenų bent kartą gyvenime ir net dviems procentams pacientų populiacijos liga linkusi pasikartoti (3). Penkių- dešimties metų eigoje, net iki 50 proc. akmenlige sirgusių pacientų patirs ligos atkrytį, kentės dėl akmenų sukeltų simptomų (4).

Inovacijos ir mokslo pažanga įgalino didžiulę urologijos pasikeitimų bangą. Dėka jos, akmenligės gydymo metodai labai pasikeitė ir ištobulėjo. Augant akmenligės paplitimui ypač išaugo ir gydymo intervencijų skaičius (5). Šiuolaikinėje urologijos eroje, akmenligės gydymo pagrindą sudaro minimaliai invazyvios intervencijos: ureteroskopija, lanksti ureteropieloskopija, perkutaninė nefrolitotripsija ir ekstrakorporinė litotripsija (6). Endoskopinių operacijų privalumai: mažas komplikacijų skaičius, geri akmenų pašalinimo rezultatai, gera pacientų procedūrų tolerancija, greitai pakeitė akmenligės gydymo metodų pasirinkimo tendencijas. Ekstrakorporinės litotripsijos pritaikymas gydant akmenligę kasmet vis mažėja nors jos efektyvumas gydant akmenligę taip pat yra labai geras. Visišką akmenų pašalinimą pavyksta pasiekti net 37-89 proc. pacientų, priklausomai nuo nepalankių faktorių kiekio (7). Tinkama pacientų atranka ekstrakorporinei litotripsijai yra būtina siekiant kuo geresnių gydymo rezultatų. Pastarųjų metų studijos atskleidė daug faktorių ir parametru, turinčių reikšmės ekstrakorporinės litotripsijos (EKLT) efektyvumui: akmens dydis ir vieta, akmens tankis kompiuterinės tomografijos vaizduose, atstumas nuo odos iki akmens (AOA) ir kiti (8–11). Remiantis šiais faktoriais buvo sukurtos įvairios nomogramos EKLT gydymo išėjimui prognozuoti, bet daugelis jų yra sudėtingos ir sunkiai pritaikomos klinicinei praktikai. Nesenai Tran su kolegomis (12) paskelbė savo studijos rezultatus, kuriuose buvo pristatyta nomograma EKLT pacientų atrankai. Jos pagrindas – trys parametrai, kurie yra išmatuojami kompiuterinės tomografijos vaizduose: atstumas nuo odos iki akmens, akmens tūris ir akmens tankis (12). Vėliau ši nomograma buvo patikrinta ir patvirtintas jos tikslumas dar kelių autorių retrospektyviniuose tyrimuose (13,14). Ichianagi su kolegomis (15) papildė šią trijų parametru nomogramą pridėdami akmens buvimo apatinėje taurelėje

lokalizaciją, kaip neigiamą faktorių gydymo išeitims. Įrodyta, jog šis metodas leidžia dar tiksliau atrinkti pacientus, kuriems EKLT gydymas būtų sėkmingas. Visų šių pastarųjų studijų rezultatai parodo, jog iki šiol tebeieškoma geriausio būdo, tikslių parametų ir faktorių, kurie leistų atrinkti tinkamus ligonius EKLT procedūroms ir taip pasiekti geriausius gydymo rezultatus.

Kitas svarbus akmenligės gydymo aspektas- akmens sudėtis. Europos urologų draugija (EAU) savo akmenligės gairėse rekomenduoja tiksliai identifikuoti biocheminę akmenų sudėtį, nes tik žinant tikslią konkrečių sandarą įmanoma nustatyti ligos etiologiją ir skirti tinkamą ilgalaikę profilaktiką ir prevencijos priemones siekiant išvengti ligos pasikartojimų (16). Paprasta cheminė akmens sudėties analizė yra gana netiksli dėl dažnų klaidingai teigiamų ir neigiamų rezultatų ir negali atskirti medžiagų įvairiose kristalizacijos fazėse. Net ir pati Europos urologų draugija šią techniką laiko nebetinkama ir ją būtina keisti naujesniais ir tikslesniais metodais (16). Dabartiniu aukštinu standartu akmens sudėties analizėje yra laikoma infraraudonųjų spindulių spektroskopija arba rentgeno spindulių difrakcija (17–19). Panašiu tikslumu pasižymi ir poliarizuojanti mikroskopija (20).

Pastaraisiais metais endourologijoje išpopuliarėjo akmens skaldymo iki dulkių metodas, kuomet skeveldros susmulkinamos iki labai smulkių dalelių ir akmens skeveldros nešalinamos krepšeliu. Šis metodas pasižymi mažesniu šlapimo takų traumavimu ir trumpesniu operavimo laiku, nes nereikia tiek dažnai įkišti ir ištraukti endoskopinio instrumento. Taip pat kartais techniškai nėra patogu paimti akmens dalelių sudėties vėlesnei biocheminei sudėčiai nustatyti (21,22). Tokios tendencijos privertė ieškoti metodų, galinčių tiksliai nustatyti akmens sudėtį ne tik iš didesnio gabalėlio, bet ir iš labai smulkių dalelių ar dulkių, kurios gali būti paaimamos ištyrimui operacijos metu. Palapsniui atsiranda naujų pranešimų apie studijas, kuriose buvo panaudotas infraraudonosios spinduliuotės pažeisto visiško vidaus atspindžio spektroskopijos (FTIR-ATR) metodas įvairių biologinių skysčių (seilių, kraujo, šlapimo), audinių ir ląstelių analizei (23). FTIR-ATR spektroskopija yra lengvai pritaikomas būdas, jai reikalinga laboratorinė įranga užima nedaug vietos ir pasižymi nedideliais sistemos išlaikymo kaštais (24). Atsižvelgus į šiuos perspektyvius FTIR ATR aspektus ir akmens skaldymo iki smulkių dalelių ir dulkių endourologijoje populiarėjimą, buvo nuspręsta įvertinti spektroskopijos tikslumą nustatant galutinę akmens sudėtį iš šlapimo, kuriame yra tik dulkių, gautų šalinant akmenis operacijų metu. Tikėtina, jog pagerinus akmens sudėties nustatymo tikslumą, pagreitinus ir palengvinus analizės techniką, pacientams bus įmanoma skirti efektyvų ir specifiską gydymą nuo šlapimo takų akmenligės ir išvengti klaidų bei ligos recidyvavimo ateityje.

1.2. Darbo tikslas

Optimizuoti pacientų sergančių inkstų akmenlige ištyrimą ir gydymą: įrodyti šlapimo nuosėdų ištyrimo FTIR ATR metodu naudą ir tikslumą nustatant galutinę akmens sudėtį ir pagerinti inkstų akmenlige sergančių pacientų atranką ir gydymo rezultatus taikant ekstrakorporinę litotripsiją remiantis kompiuterinės tomografijos duomenimis ir laboratoriniais biocheminiais šlapimo ir kraujo rodikliais.

1.3. Darbo uždaviniai

1. Įvertinti paciento klinikinius požymius ir kompiuterinės tomografijos rodiklius lemiančius inkstų akmenligės gydymo EKLT efektyvumą.
2. Įvertinti paciento vienkartinio šlapimo ir kraujo biocheminių rodiklių reikšmę EKLT rezultatams.
3. Pateikti svarbiausius klinikinius faktorius lemiančius EKLT sėkmę ir pasiūlyti pacientų EKLT procedūrai atrankos sistemą.
4. Įvertinti FTIR-ATR spektroskopijos metodo naudą ir tikslumą nustatant akmens sudėtį tiriant šlapimo mėginį paimtą prieš akmenų šalinimo operaciją ar EKLT procedūrą.
5. Įvertinti FTIR-ATR metodo tinkamumą nustatyti galutinę akmens sudėtį remiantis lazerinės litotripsijos metu susidariusių dulkių analizės rezultatais.

1.4. Disertacijos ginamieji teiginiai

1. EKLT efektyvumas priklauso nuo kompiuterinėje tomografijoje išmatuojamo akmens dydžio, tūrio, tankio ir procedūros metu skiriamos smūginės dozės ir akmens tūrio santykio (SMLI/AT).
2. Svarbiausias faktorius lemiantis gerus EKLT rezultatus ir akmenų visišką pašalinimą yra SMLI/AT.
3. Vienkartiniai šlapimo tyrimo ir biocheminio šlapimo tyrimo rodikliai neturi reikšmės gydymo EKLT rezultatams.
4. Vienkartiniai kraujo biocheminiai rodikliai neturi reikšmės gydymo EKLT rezultatams.
5. FTIR-ATR metodas, tiriant akmens dulkes susidarančias lazerinės litotripsijos metu, gali būti naudojamas galutinei akmens sudėčiai nustatyti ir pasižymi dideliu tikslumu.
6. FTIR-ATR metodas nėra pakankamai tikslus nustatant akmens sudėtį tiriant vienkartinį šlapimo mėginį, kuris yra paimamas prieš numatomą EKLT ar endoskopinę akmenų šalinimo operaciją.

1.5. Tyrimo naujumas ir praktinė reikšmė

Sergamumas inkstų akmenlige didėja visame pasaulyje, o kartu auga ir atliekamų procedūrų ir operacijų skaičius ją gydant (25). Inkstų akmenligės gydymas per pastaruosius trisdešimt metų drastiškai pasikeitė. Didelius pokyčius atnešė EKLT panaudojimas klinikinėje praktikoje. Ši neinvazinė procedūra kartu su pažangia ureteroskopinių ir perkutaninių operacijų technika visiškai išstūmė atviras akmenligės operacijas. Per pastarąjį dešimtmetį atliktų EKLT skaičius išaugo net 55 proc. (26). Laikui bėgant buvo atlikta daug tyrimų siekiant užtikrinti ekstrakorporinės litotripsijos saugumą ir efektyvumą. Šio biomedicininio tyrimo tikslas išanalizuoti naujus parametrus ir rodiklius, kurie gali pagerinti šio gydymo efektyvumą. Iki šiol žinoma, jog EKLT gydymui didelę reikšmę turi paciento akmens tankis nustatytas Haunsfieldo vienetais kompiuterinėje tomografijoje, AOA ir akmens lokalizacija inkste, tačiau net ir dėl šių rodiklių kyla daug diskusijų šiuolaikinėje urologų bendruomenėje (27).

Inksto akmens sudėties žinojimas- kritiškai svarbus renkantis optimalų gydymą. Šlapimo pH, šlapimo kristalai, ureazę gaminančių bakterijų buvimas šlapime, rentgenogramų duomenys, ankstesnių akmenų sudėtis papildomai įvertinami nustatant akmens sudėtį prieš gydymą. Kompiuterinės tomografijos pagalba nustatomi duomenys taip pat naudojami nuspėti akmens sudėtį, bet dalis autorių pateikė išvadas, jog akmens tankis Haunsfieldo vienetais netiksliai rodo paciento akmens sudėtį in vivo (27).

Pastebėta, jog įvairios inkstų akmenų rūšys pasižymi skirtingomis kietumo ir skilimo charakteristikomis EKLT metu, o tai- labai svarbu, nes pacientai turintys atsparius skilimui akmenis bus gydomi EKLT ir turės didesnę riziką patirti mažas ar dideles komplikacijas, susijusias su šia procedūra, o ir gydymo efektyvumas bus nepakankamas. Viso to pasekoje pailgės paciento gydymo laikas, bus reikalingos papildomos intervencijos, o tai nulems gydymo išlaidų didėjimą. Patys atspariausi skilimui yra bruštiniai, kalcio oksalato monohidratiniai ir cistininiai akmenys. Lengva suprasti, jog galimybė žinoti inksto akmens sudėtį prieš taikant gydymą leistų gerokai padidinti ne tik gydymo efektyvumą, bet ir sumažintų komplikacijų skaičių ir gydymo išlaidas, atsirastų galimybė suteikti pacientams tikslesnes dietos rekomendacijos siekiant išvengti akmenligės (28–30). Daug studijų pademonstravo, jog kompiuterinės tomografijos pagalba, kuri yra gerai prieinama ir Lietuvoje, galima pamatuoti radiologinį akmens tankį. Jis matuojamas Haunsfieldo vienetais. Remiantis naujausiais duomenimis akmenys, kurių tankis didesnis nei 900-1000 Haunsfieldo vienetų yra žymiai atsparesni skaldymui ir lemia EKLT nesėkmes (31,32). Kitas rodiklis, kuris

reikšmingas EKLT efektyvumui- AOA. Jis yra matuojamas kompiuterinės tomografijos vaizduose trijose plokštumose- horizontaliai, vertikaliai ir diagonaliai, tuomet išvedamas šių atstumų vidurkis. Žinoma, jog esant šiam atstumui ilgesniam nei 10 centimetrų, galime tikėtis blogesnių EKLT išeičių (33,34).

Tam tikros studijos įrodė, jog vertinant Haunsfieldo vienetus galima diferencijuoti kalcio turinčius akmenis nuo kitų rūšių, tačiau cistininių ir šlapimo rūgšties turinčių akmenų tankiai sutampa, todėl vien kompiuterinės tomografijos duomenų neužtenka norint tiksliai atskirti akmens sudėtis (35). Spettal su kolegomis naudojo ne tik kompiuterinės tomografijos duomenis, bet ir paciento šlapimo pH rezultatus ir nustatė, jog šių duomenų kombinacija leidžia net iki 90 proc. tikslumu nustatyti šlapimo rūgšties turinčius akmenis (36).

Nusakyti akmens sudėtį neturint pačio akmens ar jo dalelių iki šiol yra laikoma utopija. Atlikta nemažai įvairių studijų, kuriose mėginta naudoti neinvazinius metodus akmens sudėčiai nusakyti iki planuojamos intervencijos: dvigubos energijos kompiuterinė tomografija matuojant tankį ir morfologinę akmenų informaciją (37–39); šlapimo kristalų FTIR (40); 24 valandų šlapimo biocheminė analizė (41) ir metabolinių serumo markerių biocheminė analizė (42). Deja, nė vienas iš šių metodų nepasiekė pakankamo tikslumo nustatant galutinę akmens sudėtį arba tinkamas tik tam tikroms akmenų rūšims identifikuoti, kyla problemų nustatant mišrios sudėties ar retesnio tipo akmenis. Kelios tyrėjų grupės mėgino nustatyti inksto akmens sudėtį remdamiesi tik šlapimo nuosėdų mikroskopija, tačiau didelio tikslumo pasiekti taip pat nepavyko (43).

Infraraudonoji spektroskopija jau ilgą laiką laikoma auksiniu standartu nustatant akmens sudėtį po jo pašalinimo. Laikui bėgant ir tobulėjant technikai atsirado įvairių šios spektrometrijos atmainų. Viena naujausių jos rūšių- FTIR-ATR. Taip atliekamas tyrimas pagreitėjo, nes tiriamosios medžiagos paruošimas tapo paprastas, greitas ir užtenka labai mažo tiriamosios medžiagos kiekio. Remiantis šiomis palankiomis savybėmis FTIR-ATR medicinoje buvo panaudota įvairių biologinių bandinių tyrimams, tame tarpe, ir akmens sudėčiai nustatyti iš šlapimo nuosėdų.

Neseniai jungtinė fizikų ir medikų mokslininkų grupė parodė, kad infraraudonoji spektrometrija gali būti efektyviai taikoma biologinių mineralizuotų bandinių laboratoriniams tyrimams. Iš bandinių spektrų galima labai tiksliai nustatyti akmenų cheminę sudėtį ir šlapimo nuosėdose esančias medžiagas. Net 73 proc. atvejų pastebėta koreliacija tarp šlapimo nuosėdose randamų junginių ir galutinės akmens analizės atliktos Fournier transformuojančios infraraudonųjų spindulių spektrometrijos metodu (44).

Darbui įgyvendinti reikalingą unikalią įrangą Lietuvoje turi Vilniaus universiteto Fizikos fakultetas. Su šia aparatūra 2009–2012 metais buvo atlikti pirmieji moksliniai tyrimai, aiškinantis šlapimo takų akmenligės priežastinius mechanizmus, taikant infraraudonąją spektrometriją. Žvalgomas tyrimas „Šlapimo takų akmenligės ir metabolinio sindromo priežastinių ryšių paieška ir tyrimas“ 2009–2010 metais buvo finansuojamas Lietuvos Valstybinio Mokslo ir Studijų Fondo, o tyrimas „Lėtinių neinfekcinių ligų diagnostiniai tyrimai infraraudonosios spektrinės mikroskopijos metodu“ 2011–12 metais buvo finansuojamas Lietuvos mokslų tarybos.

Ši daktaro disertacija skirta akmenligės diagnostikos pagerinimui ir gydymo optimizavimui pasitelkiant šlapimo nuosėdų infraraudonųjų spindulių spektroskopinės analizės rezultatus, radiologinių tyrimų duomenis ir laboratorinius biocheminius šlapimo ir kraujo rodiklius. FTIR-ATR metodas yra ne tik greitas, patogus, bet ir labai tikslus, todėl turi būti naudojamas vietoje jau šiuolaikinėje urologijoje nebenaudojamos ir neberekomenduojamos šlapios cheminės akmens sudėties analizės. Deja, pastaroji tebenaudojama Lietuvoje įvairiose laboratorijose.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Šlapimo takų akmenligės epidemiologija

Kaip jau minėta anksčiau, sergamumas akmenlige vis auga. Pastarąjį dešimtmetį sergamumas išaugo iki 10,6 proc. vyrų ir 7,1 proc. moterų tarpe (45). Sergamumas auga tiek išsivysčiusiose, tiek besivystančiose šalyse (1). Viso gyvenimo eigoje rizika susirgti šlapimo takų akmenlige vyrams siekia 12-15 proc., moterims 5-6 proc. Ligos pasikartojimo rizika per gyvenimą siekia net 50 proc. (46).

Inkstų akmenligės paplitimas vaikų populiacijoje yra mažas ir dažniausiai susijęs su genetinė predispozicija. Didėjant paciento amžiui, didėja ir rizika susirgti akmenlige. Akmenų atsiradimo rizika pasiekia piką vyrams pasiekus 40-50 metų amžių, o moterims 20-40 metų amžių (47,48). Kitų autorių duomenimis sergamumas akmenlige pasiekia piką 40-69 metų amžiuje (49).

Vyraujanti akmenų rūšis skiriasi įvairiose amžiaus grupėse. Pastebėta, jog šlapimo rūgšties akmenų paplitimas auga su didėjant pacientų amžiui: jaunesniems nei 20 metų jie randami iki 10 proc., 60-69 metų pacientų grupėje net 18,2 proc., o vyresniems nei 80 metų pacientams toks akmenų tipas nustatomas 33,83 proc. atvejų (49,50). Manoma, jog prie to prisideda sumažėjusi amoniako gamyba ir padidėjęs rūgštinių medžiagų išskyrimas vyresnių pacientų organizme. Taip pat prie tokios tendencijos prisideda ir tai, jog vyresni pacientai dažniau serga cukriniu diabetu, yra nutukę, didėja atsparumas insulinui (51). Kalcio oksalatiniai akmenų skirtingo amžiaus moterų ir vyrų tarpe skiriasi. Vyrams būdinga, jog šių akmenų randama vis dažniau iki 40 metų, o vyresniems vyrams tokių akmenų palaipsniui randama vis mažiau didėjant amžiui. Moterų tarpe, stebima atvirkštinė tendencija: iki 40 metų kalcio oksalatinų akmenų randama vis mažiau, o kuo toliau didėjant amžiui didėja ir tokių akmenų paplitimas (49). Vokietijoje atliktos studijos rezultatai panašūs: sergamumas šlapimo rūgšties ir kalcio oksalatinėmis akmenlige auga iki 70 metų amžiaus, poto stebima sergamumo tokio tipo akmenlige mažėjimas. Infekciniai akmenys dažniau pasitaiko vaikams ir moterims, ypač vyresniame amžiuje (50). Infekciniai akmenys tampa vis retesni, tai siejama su gerėjančia pacientų sveikatos priežiūra, savalaikiu infekcijų gydymu antibiotikais (52–54).

Vyriškoji lytis- reikšmingas akmenligės rizikos faktorius. Ankstesnių studijų rezultatai parodė, jog vyrų ir moterų sirgti akmenlige rizikos santykis pasaulyje siekia nuo 1,5 : 1 iki 3 : 1 (55,56). Naujausi tyrimai rodo ligos paplitimo augimą jaunų moterų tarpe, ko pasekoje, šis santykis ir mažėja. Be to,

JAV, šis rizikos santykis tarp lyčių sumažėjo nuo 3 : 1 iki 1,3 : 1 per trisdešimt metų nuo 1970 iki 2000 metų (57). Europoje vyrauja kiek kitos tendencijos: akmenlige dažniau serga vyrai nei moterys ir tai nesikeičia pastaruosius kelis dešimtmečius, bet santykis yra kiek didesnis. Pavyzdžiui, Vokietijoje vyrų ir moterų santykis yra 2,7 : 1 (50), Prancūzijoje jis siekia 2 : 1 (54).

2.2. Šlapimo takų akmenligės etiopatogenezė

Šlapimo takų akmenligės etiopatogenezės mechanizmas yra daugiafaktorinis ir apima įvairių metabolinių, aplinkos ir genetinių veiksnių sąveiką. Inkstų akmenų susiformavimas sudarytas iš keturių procesų: šlapimo persotinimas akmenis formuojančiomis druskomis, branduolių susidarymas arba kristalų agregatų susidarymas, kristalų augimas ir agregacija į akmenis bei galutinis akmenų susidarymas (58).

Prie kiekvieno iš šių procesų gali prisidėti įvairūs rizikos veiksniai, lemiantys akmenų susidarymą. Vienas iš svarbiausių akmenų susidarymą skatinančių veiksnių yra šlapimo persotinimas akmenis formuojančiomis druskomis ir jų kristalais. Dažniausiai šlapimas yra persotintas įvairiomis druskomis, tokiomis kaip kalcis, oksalatas ir šlapimo rūgštis, tačiau tai paprastai subalansuoja inhibitoriai, tokie kaip citratas, magnis ir pirofosfatas ir kiti. Kai sutrinka šių druskų ir inhibitorių pusiausvyra, druskos gali agreguotis ir sudaryti kristalų branduolius, kurie vėliau gali išaugti į kliniškai reikšmingus akmenis ir sukelti akmenligei būdingus simptomus. Tokia situacija gali atsirasti dėl įvairių medžiagų apykaitos ir mitybos veiksnių. Be to, šlapimo persotinimui ir kristalizacijai įtakos turi šlapimo pH ir specifinės medžiagų pertekliaus, įskaitant kalcio oksalatą, kalcio fosfatą, šlapimo rūgštis ir uratus, struvitą, aminorūgštis (cisteiną), purinus (2,8-dihidroks adeniną ir ksantiną) ir vaistai (pvz., atazanaviras, sulfametoksazolas, amoksicilinas, ceftriaksonas) (58,59). Be to, dėl infekcijų, prieskydinių liaukų ligų ir kitų sveikatos sutrikimų gali pakisti šlapimo koncentracija arba pH, o tai gali sudaryti palankią aplinką akmenims formuotis ir augti.

Labai svarbūs ir mitybos veiksniai, tokie kaip didelis maisto produktų, kurių sudėtyje yra oksalatų, vartojimas arba mažas skysčių suvartojimas ir dehidratacija, taip pat siejama su padidėjusia akmenų susidarymo rizika (60).

Be medžiagų apykaitos ir mitybos veiksnių, šlapimo takų anatominiai anomalijos ar defektai taip pat gali sukelti šlapimo blogesnę nutekėjimą, skatinantį akmenų susidarymą ir augimą.

Akmenų susidarymui didelę reikšmę turi ir genetiniai veiksniai. Pavyzdžiui, cistinurija, genetinis sutrikimas, kuris pablogina cistino reabsorbciją, gali sukelti cistino akmenų susidarymą (61). Urolitiazę gali lemti

vienas pakitęs genas (monogeninė kilmė), bet dažniausiai akmenligė labiau susijusi su genetiniu polinkiu (poligeninė kilmė), kuris atsiranda dėl daugelio genetinių veiksnių sąveikos tiek tarpusavyje, tiek su kai kuriais egzogeniniais veiksniais. Poligeninės urolitiazės formos etiopatogenezė yra labai sudėtinga, nes ją veikia dešimtys genų, bet jau yra atlikti išsamūs žmogaus genomo tyrimai, kurių pagalba yra įmanoma tiksli ir ankstyva priešsimplominė daugelio poligeninių ligų, įskaitant šlapimo akmenligę, diagnostika. Praktikoje genetinė diagnostika dažniausiai grindžiama polinkio nustatymu, kuris iš tikrųjų yra genetiniai polimorfizmai būdingi tam tikrai populiacijai. Tokie genų pokyčiai yra suderinami su gyvybe, tačiau veikiami nepalankių aplinkos veiksnių gali tapti ligos priežastimi ir sukelti akmenligę. Dažnai tokie polinkio genai yra funkciškai sujungti vienas su kitu, sudarydami vadinamąjį genų tinklą (62). Labai svarbu iširti ir nustatyti genus ir jų reikšmę akmenligei molekulinio lygiu. Šiuo metu jau yra žinoma daug genų, susijusių su akmenligės atsiradimu, pavyzdžiui: VDR- genas atsakingas už vitamino D apykaitą, reguliuoja mineralų metabolizmą, prieskydinių liaukų hormonų apykaitą ir padeda subalansuoti kaulinio audinio mineralizaciją (63); CASR- genas dalyvauja kalcio apykaitoje, reguliuoja prieskydinių liaukų hormono išskyrimą (64,65); CALCR- genas koduoja informaciją apie kalcitonino receptorius, mažina osteoklastų aktyvumą (66);

Apskritai, šlapimo takų akmenligės etiopatogenezė yra sudėtinga ir apima įvairius veiksnis, kurie sąveikauja skatindami akmenų susidarymą ir augimą. Ankstyvas akmenligės diagnozavimas ir prevencinis gydymas yra svarbūs siekiant užkirsti kelią tolesnių komplikacijų vystymuisi ir sumažinti ligos pasikartojimų riziką.

2.3. Šlapimo takų akmenų rūšys

Remiantis mineralogine sudėtimi šlapimo takų akmenys yra skirstomi į penkias pagerindines rūšis: kalcio oksalatas 65,9 proc., karbapatitas 15,6 proc., uratas 12,4 proc., struvitas (magnio amonio fosfatą) 2,7 proc., brušitas 1,7 proc. (67,68). Apibendrinus, inkstų akmenys gali būti suskirstyti į turinčius kalcio ir kalcio neturinčius akmenis. Labiausiai paplitę žmogaus inkstų akmenų tipai -kalcio oksalatiniai ir kalcio fosfatiniai, kurie dažnai būna mišrių akmenų sudėtyje kartu. Šių tipo akmenys yra priskiriami kalcio turintiems akmenims ir yra rentgenologiškai matomi konkretai (68,69).

Europos urologų draugija siūlo akmenis skirstyti pagal jų etiologiją (1 lentelė) [16].

1 lentelė. EAU akmenų klasifikacija pagal jų etiologiją.

Neinfekciniai akmenys	Infekciniai akmenys	Genetiškai nulemti akmenys	Vaistų sukelti akmenys
Kalcio oksalatas	Magnio amonio fosfatas	Cistinas	Vaisto sudedamųjų dalių kristalizacija
Kalcio fosfatas	Anglies prisotintas apatitas	Ksantinas	Vaistų sukelti pokyčiai šlapime skatina kristalizaciją
Šlapimo rūgštis	Amonio uratas	2,8-dihidroksiadeninas	
Amonio uratas*			

* būdinga besivystančių šalių vaikams, pacientams sergantiems anoreksija ir piktnaudžiaujantiems liuosuojančiais preparatais

Inkstų akmenys taip pat gali būti skirstomi ir pagal įvairius kitus parametrus:

- Akmens dydis (didžiausias matmuo mm)
 - 5
 - 5-10
 - 10-20
 - virš 20
- Akmens lokalizacija
 - viršutinė, apatinė, vidurinė taurelė, inksto geldele;
 - viršutinis, vidurinis ar apatinis šlapimtakio trečdalis;
 - šlapimo pūslė;
 - šlaplė;
- Akmens mineralinė sudėtis
 - kalcio oksalato monohidratas ir dihidratas
 - kalcio fosfatas
 - kalcio karbonatas ir kt.
- Akmens rentgenologinės savybės
 - Rentgenokontrastiniai (matomi rentgeno nuotraukose): kalcio oksalato monohidratas ir dihidratas; kalcio fosfatas;
 - Blogai matomi rentgenu: cistinas, apatitas, magnio amonio fosfatas;
 - Nerentgenokontrastiniai (nematomi rentgenu): šlapimo rūgštis, amonio uratas, ksantinas, vaistų sukelti akmenys;

2.4. Akmenligės rizikos veiksniai

Apie 5% moterų ir 12% vyrų per savo gyvenimą susiduria su inkstų akmenimis (70). Rizikos veiksniai lemiantys inkstų akmenligę yra skirtingi įvairiose gyventojų grupėse. Dažniausiai aplinkos veiksniai turi esminį vaidmenį jų patogenezėje. Didelės apimties tyrimai su urologiniais pacientais atskleidė, jog padidėjusi akmenligės rizika gali būti susijusi su lytimi, rase, geografiniu regionu, profesija, karštu klimatu, šeimos istorija, nesveika mityba (per didelis kofeino, druskos, pieno produktų, gyvūninių baltymų ir riebalų vartojimas) (71,72), rūkymas, alkoholio vartojimas, fizinis aktyvumas, nutukimas, mažas skysčių suvartojimas, dehidratacija (73), socialinė ir ekonominė padėtis, išsilavinimas (74), vandens kokybė (75), didelis vitaminų D ir C vartojimas (76), genetinis pagrindas (70) ir gretutiniai medžiagų apykaitos sutrikimai (cukrinis diabetas, hipertenzija, lėtinė inkstų liga ir širdies ir kraujagyslių ligos) (77).

Kaip ir minėta anksčiau, akmenlige dažniau serga vyrai. Tai įrodė daugelis epidemiologinių studijų (2,57,78,79). Lytiniai hormonai (estrogenai ir androgenai) veikia oksalatų ir kalcio apykaitą šlapime, todėl gali būti atsakingi už didesnę vyrų inkstų akmenų susidarymo riziką. Estrogenai neleidžia susidaryti inkstų akmenims. Yra keletas įrodymų, jog moteriškieji hormonai veikia prieš akmenų susidarymą keisdami kalcio apykaitą ir reguliuodami inkstuose išskiriamo citratą. Taip pat estrogenai slopina kaulų rezorbciją ir padidina inkstų kanalėlių kalcio reabsorbciją (80). Estrogenas sumažina dviejų kalcio oksalato kristalų receptorių apikalinio paviršiaus ekspresiją, kristalų surišimo galimybes ir inkstų kanalėlių ląstelių intracelulinį adozin-5-trifosfatą. Be to, estrogenas taip pat padidina inkstų kanalėlių ląstelių audinių gijimo savybes ir taip apsaugo nuo inkstų akmenų susidarymo (81).

Vyresnis amžius yra laikomas akmenligės rizikos veiksniu. Detalesnė amžiaus reikšmės akmenligės rizikai analizė parodė, kad rizika susirgti inkstų akmenimis moterims nuolat didėja, o vyrams būdinga tendencija, jog didėjant amžiui rizika didėja, bet pasiekus ypač senyvą amžių ima mažėti (82). Remiantis 2019 m. Pasaulinio ligų naštos tyrimo duomenimis, bendras sergamumas inkstų akmenlige išaugo, o su amžiumi ši rizika sumažėja (83). Qiang ir kt. pranešė, kad abiejų lyčių paplitimo rodikliai pirmiausia padidėjo, o vėliau sumažėjo senstant (84). Augant amžiui, abiejų lyčių rizikos skirtumas mažėja: vyrų rizika susirgti inkstų akmenimis yra 1,68 karto didesnė už moterų riziką, tačiau vyresniems nei 75 metų amžiaus pacientams skirtumai tampa nereikšmingi (82).

Nutukimas ir antsvoris taip pat laikomi inkstų akmenligės rizikos veiksniais (85,86) todėl Europos ir Azijos urologų draugijos savo gairėse rekomenduoja mesti svorį, kad būtų išlaikytas normalus kūno masės indeksas (KMI) (16,87). In vivo tyrimai patvirtinta, jog svorio metimas ribojant maistą ir didinant fizinę krūvį gali padidinti citrato išsiskyrimą su šlapimu ir sumažinti akmenligės riziką (88). Fizinis aktyvumas ir mankštos gali sumažinti ir apsaugoti ne tik nuo akmenligės, bet ir nuo kitų ligų ir sutrikimų, kurios gali didinti akmenų susidarymo riziką. Didelis kohortinis tyrimas, kuriame dalyvavo beveik 90 000 moterų, parodė, kad fizinis aktyvumas (nepriklausomai nuo jo intensyvumo) gali užkirsti kelią akmenų susidarymui. Šis fizinio aktyvumo ryšys su mažesne akmenligės rizika išryškėjo ypač moterims po menopauzės (89). Metaanalizė iš daugiau nei 200 000 dalyvių, atskleidė, jog didesnis moterų fizinis aktyvumas sumažina inkstų akmenligės atsiradimo riziką (90), bet tolesnė daugelio kintamųjų analizė tokio ryšio nepatvirtino (90). Kitų autorių duomenys taip pat neparodė jokio ryšio tarp fizinio aktyvumo ir šlapimo takų akmenų susidarymo rizikos (91). Kita vertus, tyrimai iš pietinės Kinijos dalies atskleidė, kad fizinis aktyvumas apsaugo nuo akmenligės (92), nustatyta atvirkštinė koreliacija tarp fizinio aktyvumo ir sirgimo inkstų akmenlige. Be to intensyviai sportuojantiems asmenims nustatomi įvairūs apsauginiai faktoriai, pavyzdžiui, didelis magnio kiekis šlapime (93). Įdomu tai, jog šiems sportininkams taip pat nustatomi ir keli inkstų akmenų susidarymo riziką didinantys veiksniai: dehidratacija, didelė kalcio, šlapimo rūgšties ir natrio koncentracija šlapime bei maža citrato koncentracija šlapime (93). Remiantis šiais duomenimis, tikroji fizinio aktyvumo ir mankštos nauda inkstų akmenligei tebėra diskutuotina. Kitas veiksnys, į kurį taip pat reikėtų atsižvelgti, yra hidratacijos būseną sunkios fizinės veiklos ir pratimų metu ir po jų, dėl ko sportuojantis asmuo gali smarkiai prakaituoti ir netekti vandens.

Kitas akmenligės rizikos veiksnys- karšta darbo aplinka ir klimato kaita (94–96). Darbuotojai, dirbantys plieno pramonėje, kurioje yra aukšta temperatūra, kenčia dėl padidėjusių inkstų akmenų susidarymo rizikos veiksnių, tokių kaip hipocitraturija ir mažas šlapimo kiekis (97), todėl inkstų akmenligės paplitimas tarp jų yra didesnis nei bendroje populiacijoje (98). Tokia pat padidinta rizika sirgti akmenlige nustatyta ir civilinės statybos darbuotojams, kurie dažnai dirba aukštos temperatūros aplinkoje (99). Profesijoms, kurioms yra padidėjusi akmenų susidarymo rizika, taip pat priskiriama ir sveikatos priežiūros specialistai, kurie turi ribotą prieigą prie vandens. Darbuotojų apklausa parodė, kad gydytojai, dirbantys operacinėje, turėjo didžiausią inkstų akmenligės paplitimą (17,4 proc. prieš 9,7 proc.) ir atžymi didesnę streso lygį bei mažesnę skysčių suvartojimą, palyginti su tais

specialistais, kurie dirba kitose vietose (100). Prasta prieiga prie skysčių ar tualetų yra kitos aplinkybės, kuomet profesija gali turėti reikšmės šlapimo takų akmenligei atsirasti, pavyzdžiui, profesionaliems vairuotojams, lėktuvų pilotams ar mokytojams (101). Remiantis šiais duomenimis, didesnį akmenligės paplitimą, susijusį su aukšta temperatūra, sukelia stiprus prakaitavimas ir dehidratacija, todėl, labai svarbu, dirbant tokio pobūdžio darbus, padidinti skysčių suvartojimą.

Pakankamas skysčių vartojimas- svarbiausia priemonė padedanti išvengti inkstų akmenų atsiradimo, neatsižvelgiant į šlapimo akmenų sudėtį ir individualius akmenų susidarymo rizikos veiksnius (102). Adekvati hidratacija padidina šlapimo praskiedimą, taip sumažinama litogeninių sudedamųjų dalių koncentracija ir skatinamas kristalų išsiskyrimas, nes sutrumpėja inkstų intratubulinio tranzito laikas (103). Viso pasaulio įvairios urologų draugijos rekomenduoja vartoti daug skysčių per parą, jog šlapimo tūris būtų bent 2,0–2,5 l/24 val. ir taip išvengti daugelio akmenų tipų atsiradimo (6,104–106). Ši rekomendacija per pastarąjį dešimtmetį buvo ne kartą pagrįsta tyrimais ir patvirtinama didesnio vandens suvartojimo svarba akmenligės prevencijai (107–109).

Kai kurie kasdien vartojami gėrimai, pavyzdžiui, kava, taip pat gali skatinti diurezę. Jau nuo seno yra žinoma apie arbatos ir alkoholio, kaip ir kavos, diuretikų poveikį. Metaanalizės duomenimis, tyrusių kelių gėrimų, tokių kaip kava, arbata ir alkoholis, vartojimą, nustatyta, jog šie gėrimai padeda apsisaugoti nuo inkstų akmenų (110). Neseniai atliktas populiacinis, perspektyvus kohortinis tyrimas, kuriame analizuoti duomenys, gauti iš 439 072 dalyvių iš Jungtinės karalystės biobanko. Jo metu atskleista, jog didelis skysčių ir kavos, arbatos bei alkoholio vartojimas gali sumažinti hospitalizavimo riziką dėl pirmojo akmenligės epizodo (111). Arbata ir kava yra vieni dažniausiai vartojamų gėrimų pasaulyje. Įvairios sisteminės apžvalgos ir dideli kohortiniai tyrimai patvirtino kavos ir arbatos vartojimą, kaip prevencinį faktorių nuo akmenų susidarymo šlapimo takuose (112–114). Teigiamas arbatos ir kavos poveikis, visų pirma, gali būti siejamas su diuretiniu poveikiu organizmui, kuris pasireiškia suvartojus didelį kofeino kiekį (115–117). Europos maisto saugos tarnyba teigia, jog kasdienis kofeino suvartojimas iki 400 mg per dieną, atitinkantis maždaug keturis puodelius kavos, yra saugus kiekis sveikiems suaugusiems (118). Padidėjęs bendras skysčių suvartojimas ir antioksidacinis polifenolių poveikis- yra pagrindinės prevencinio arbatos poveikio priežastys (117,119). Skirtingos kavos ir arbatos rūšys, tokios kaip juodoji, žalioji ir žolelių arbatos pasižymi skirtingu oksalatų kiekiu. Skirtingų rūšių reikšmė akmenligei, deja, nėra ištirta kohortinėse studijose. Oksalatų kiekis kavoje yra mažas (120), juodojoje ir žaliojoje

arbatoje yra įvairus oksalato kiekis, priklausomai nuo kilmės, kokybės, derliaus nuėmimo ir paruošimo laiko (121–123). Didžiausia oksalato koncentracija yra juodojoje ir žaliojoje arbatoje (122–124), o kitose arbatose, tokiose kaip žolelių ir vaisių arbata, oksalatų yra mažai (122,124). Tikslus juodosios ir žaliosios arbatos apsauginio poveikio nuo akmenų susidarymo mechanizmas iki šiol nėra žinomas.

Viename dideliame atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys šlapimo takų akmenlige, vartoję ne mažiau kaip 160 ml gaiviųjų gazuotų saldžiųjų gėrimų per dieną, buvo tiriama akmenligės pasikartojimo rizika. Atsitiktine tvarka dalis tiriamųjų buvo priskirti grupei, kuri turėjo susilaikyti nuo gaiviųjų gėrimų vartojimo, o kiti tiriamieji pateko į kontrolinę grupę. Tyrimas parodė, kad gaiviųjų gėrimų, ypač parūgštintų fosforo rūgštimi, vartojimas žymiai padidino akmenų susidarymo riziką (125). Kito sveikatos specialistų stebėjimo tyrimo duomenimis, kuriame stebėjimo mediana truko mažiau nei aštuonerius metus, nustatytas reikšmingas teigiamas ryšys tarp padidintos akmenligės rizikos ir saldžiųjų gaiviųjų gėrimų (126). Cukrumi saldintų gaiviųjų gėrimų vartojimas taip pat susijęs su padidėjusia šlapimo rūgšties koncentracija serume ir hiperurikemija (127). Atitinkamai, kohortiniai tyrimai atskleidė stiprų teigiamą ryšį tarp cukrumi saldintų gaiviųjų gėrimų vartojimo ir podagros rizikos vyrams (128). Šiuos rezultatus bent iš dalies galima paaiškinti dideliu fruktozės kiekiu saldintuose gaiviuosiuose gėrimuose, kurie ir yra susiję su padidėjusia inkstų akmenų susidarymo rizika (129,130). Per pastaruosius dešimtmečius fruktozės vartojimas akivaizdžiai išaugo, nes fruktozė naudojama kaip saldiklis gėrimuose ar maiste, kaip sacharozės ar gliukozės pakaitalas. Naujausios sisteminės apžvalgos ir metaanalizės atskleidė ryšį tarp fruktozės suvartojimo ir atsitiktinio akmenų susidarymo rizikos (131), tačiau pagrindiniai mechanizmai nėra gerai suprantami ar ištirti (132). Manoma, kad fruktozės vartojimas padidina akmenų susidarymo riziką iš dalies dėl poveikio kalcio (133), oksalato (133,134), šlapimo pH (134) išsiskyrimui ir šlapimo rūgšties metabolizmui (135,136). Padidinta podagros rizika taip pat patvirtinta ir vyrams vartojantiems didelius fruktozės kiekius (137). Apibendrinus, norint įvertinti tikslų sacharozės, gliukozės ir fruktozės poveikį metabolizmui ir šlapimo rūgšties ir kalcio oksalato akmenų susidarymui, būtina atlikti išsamius ir randomizuotus dietos tyrimus.

Rūkymas. Nors keli tyrimai aiškiai parodė padidėjusią įvairių inkstų ligų riziką rūkaliams, stebina tai, kad rūkymo svarba akmenligės atsiradimui yra prieštaringa. Vienas iš šių tyrimų parodė, kad cigarečių rūkymas padidina akmenų susidarymo riziką, nes rūkančiųjų tarpe didesnis procentas asmenų serga akmenlige nei sveikų asmenų (138). Vėlesni tyrimai neparodė reikšmingo ryšio

tarp cigarečių rūkymo ir šlapimo takų akmenligės rizikos (139) bei jos pasikartojimo (140). Neseniai Irane atliktas tyrimas parodė, kad akmenų formuotojai dažniau rūko nei sveiki asmenys, tačiau giliau išanalizavus, su kitais veiksniais ryšio nenustatyta (141). Naujausias Taivane atliktas tyrimas parodė, kad nerūkančiųjų pasyvus rūkymas yra susijęs su didesniu akmenligės dažniu nei nerūkančiųjų tarpe (142). Vis dėl to, norint išvengti šlapimo takų akmenų ir kitų rūkymo sukeltų ligų, reikėtų rekomenduoti vengti cigarečių rūkymo ir pasyvaus rūkymo. Deja, vis dar trūksta tvirtesnių įrodymų šiai rekomendacijai pagrįsti kalbant vien tik akmenligės rizikos aspektu.

2.5. Akmenų sudėties nustatymo metodai

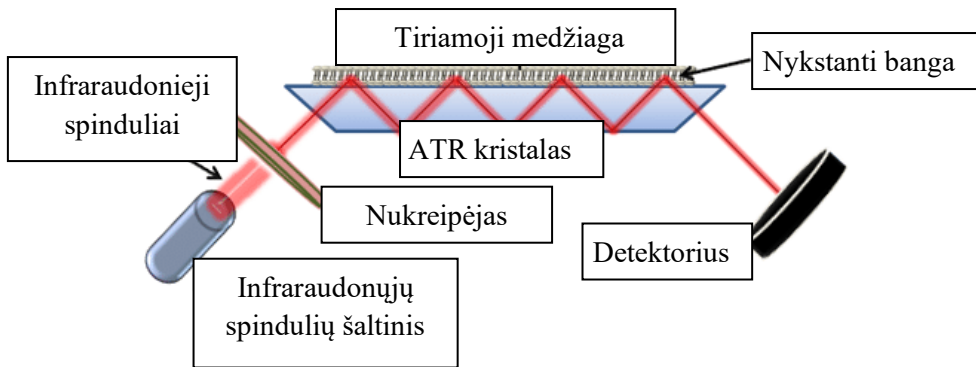
Europos urologų asociacijos gairėse rekomenduojama nustatyti inkstų akmenų biocheminę sudėtį, jog būtų galima suprasti jų atsiradimo etiologiją ir skirti tinkamas profilaktines ir prevencines priemones (16).

Drėgna cheminė inkstų akmenų analizė- populiariausias metodas akmenų sudėčiai nustatyti, bet šis būdas yra gana netikslus dėl klaidingai teigiamų ir klaidingai neigiamų rezultatų ir negali atskirti įvairių kristalų fazių. Europos urologų draugija jau eilę metų neberekomenduoja naudoti šio metodo akmenų sudėties diagnostikai dėl jo netikslumo (16). Gairėse rekomenduojama naudoti infraraudonųjų spindulių spektroskopiją arba rentgeno spindulių difrakciją akmenų sudėčiai nustatyti. Tokio paties tikslumo rezultatai gali būti pasiekti ir poliarizuojančiu mikroskopu, bet šis metodas pasižymi brangumu (16).

Sparčiai daugėja pranešimų apie FTIR-ATR spektroskopijos metodą. Jis gali būti naudojamas biologinių skysčių (seilių, kraujo, šlapimo ir kt.), audinių ir ląstelių analizei. FTIR-ATR spektroskopija yra gerai žinoma dėl savo naudojimo paprastumo, kompaktiškos laboratorinės įrangos ir mažų eksploataavimo išlaidų (143).

Kaip ir minėta anksčiau, akmens sudėčiai nustatyti gali būti naudojami įvairūs metodai, tokie kaip cheminė analizė, chromatografija, poliarizuotos šviesos mikroskopija, skenuojanti elektronų mikroskopija, Ramano sklaidos spektroskopija arba FTIR-ATR spektroskopija. Taikant cheminę analizę, reikia atlikti įvairias chemines reakcijas, siekiant nustatyti akmens junginius. Nors ši technika nėra brangi ir nereikalaujanti specialios įrangos, jos panaudojimą riboja tai, kad kai kurių akmens sudedamųjų dalių negalima aptikti dėl jų netirpumo, taip pat neįmanoma atskirti panašios sudėties medžiagų ar skirtingų kristalizacijos fazių (144). Kitas būdas akmenų sudėties nustatymui, jonų chromatografija- jautrus ir tikslus metodas. Jo analizei reikia tik nedidelio mėginio kiekio, tačiau šis metodas yra labai brangus ir sudėtingas

(145). Poliarizuotosios šviesos mikroskopija taip pat yra jautrus metodas, kuriam reikalingas nedidelis mėginio kiekis, tačiau jis netinka amorfinėms ar smulkiagrūdėms medžiagoms tirti. Nors skenuojantis elektroninis mikroskopas atskleidžia sudėtingą informaciją apie mėginį, įranga yra didelė ir labai brangi (144). Ramano sklaidos spektroskopija suteikia svarbios informacijos apie mėginio sudėtį, tačiau yra mažiau jautri ir brangesnė nei FTIR-ATR spektroskopija (144). Šis metodas palengvina mėginio paruošimą, o spektrą, kuriame yra informacijos apie mėginio sudėtį, galima greitai išmatuoti iš nedidelio medžiagos kiekio. Spektrinės bibliotekos gali būti naudojamos automatinei spektrinei analizei ir mėginių sudėties nustatymui, o duomenų analizei nereikia specifinių spektroskopijos žinių ir įgūdžių. Atsižvelgiant į visus minėtus privalumus, FTIR-ATR spektroskopija gali būti lengvai naudojama šlapimo akmenų sudėties identifikavimui (146). FTIR-ATR metodo schema atvaizduota 1 paveikslėlyje.



1 pav. Schematinis FTIR-ATR sistemos atvaizdavimas. Infraraudonieji spinduliai išėję iš šaltinio paveikiami nukreipėjo ir praeina per ATR kristalą, uždengtą viršuje mėginio. Banga prasiskverbia į mėginį ir yra jo absorbuojama. Sugerties spektras fiksuojamas detektoriumi tolimesnei analizei. Poliarizatorius (nukreipėjas) generuoja lygiagrečiai ir statmenai poliarizuotas krintančius spindulius (pritaikyta pagal Ausili 2015).

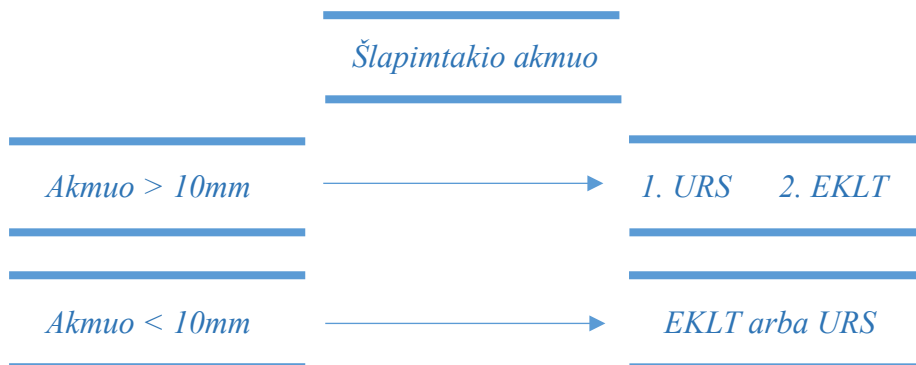
2.6. Šlapimo takų akmenligės gydymo būdai

Per pastaruosius 30 metų šlapimo takų akmenligės gydymo standartai ir technologija sparčiai vystėsi ir keitėsi. Iki devintojo dešimtmečio pabaigos neinvazinis EKLТ metodas tapo vyraujančiu gydymo būdu, o endoskopinės operacijos, panaudojant ureteroskopą, buvo atliekamos tik apatinių šlapimtakų akmenims šalinti, perkutaninė nefrolitotripsija (PNL), buvo tik

palapsniui tobulinama ir naudojama dideliems koraliniams inkstų akmenims. Greitas technologijų evoliucionavimas ir endoskopinių operacijų metodologijos pažanga pakeitė šias tendencijas. Prie to ypač prisidėjo instrumentų mažėjimas ir holmio:YAG lazerio panaudojimas rutininėje klinikinėje praktikoje (147).

Šiuolaikinėje urologijoje pagrindiniais akmenligės gydymo metodais tapo: ureteroskopija (angl. URS- ureteroskopija), lanksti retrogradinė ureteropieloskopija (angl. RIRS- retrogradė intrarenal surgery), perkutaninė nefrolitotripsija (angl. PNL- percutaneous nephrolithotripsy) ir EKL (16). Kiekvienas iš šių metodų turi privalumų ir trūkumų, todėl kiekvieno paciento atveju gydymas individualizuojamas pagal situaciją atsižvelgiant į technines galimybes, klinikinius faktorius, komplikacijų riziką.

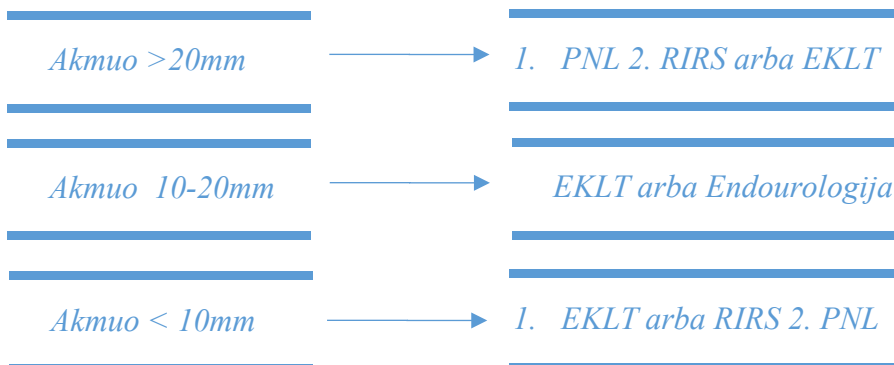
Europos urologų draugija šlapimtakių akmenų gydymo būdo pasirinkimui rekomenduoja algoritmą, kuris yra pagrįstas akmens dydžiu ir lokalizacija (2 pav.)



2 paveikslėlis. Šlapimtakių gydymo būdo pasirinkimas pagal akmens dydį. Pritaikyta pagal Europos Urologų Draugijos gaires ir prieigą internete [16].

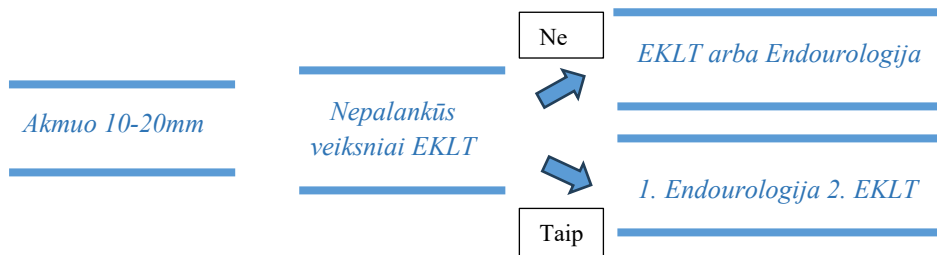
Inkstų akmenims gydyti EAU siūlomas algoritmas kiek sudėtingesnis ir priklauso ne tik nuo akmens dydžio, bet ir akmens lokalizacijos, nepalankių veiksnių (3 ir 4 pav.).

*Inksto akmuo
(netaikoma apatinio poliaus 10-20mm akmenims)*



3 pav. Inkstų akmenų gydymo būdo pasirinkimas. Pritaikyta pagal EAU gaires ir prieigą internete [16].

*Inksto apatinio poliaus akmuo 10-20mm
(>20mm ir <10mm taikoma pagal 3 pav.)*



4 pav. 10-20 mm dydžio inkstų akmenų gydymo būdo pasirinkimas. Pritaikyta pagal EAU gaires ir prieigą internete [16].

* Terminas endourologija apima endoskopines operacijas kaip: URS, RIRS, PNL.
 ** Nepalankūs EKLT veiksniai: didelis paciento nutukimas, bloga vizualizacija, labai kietas akmuo, ilgas ir siauras apatinės taurelės kaklelis.

URS ir RIRS

Dabartinėje urologijoje standžiųjų ureteroskopų skersmens standartas yra 8 French (Fr) ir mažiau. Pusiaus standus ureteroskopas gali būti naudojamas visam šlapimtakiai apžiūrėti ir įvairioms manipuliacijoms atlikti (148). Dėka techninės pažangos ir skaitmeninės vizualizacijos prieinamumo ypač išpopuliarėjo lankstūs ureteropieloskopai, kurie leidžia lengviau manipuliuoti ne tik šlapimtakyje, bet ir inksto kolektorikoje (149). Gamintojai sumažino naujausių lanksčių ureteroskopų apimtį iki minimumo. Paprastai instrumento apimtį priklauso nuo modelio ir jo tipo (šviesolaidinis arba skaitmeninis). Daugumoje lanksčių ureteropieloskopų yra vienas standartinis 3,6 Fr darbinis kanalas ir pats instrumentas gali lenktis iki 270 laipsnių abiejomis kryptimis (150). Lanksčiųjų instrumentų patvarumas išlieka vienas iš silpnųjų endoskopinių prietaisų aspektų. Atsitiktinių imčių lyginamajame tyrime buvo įvertinta įvairių ureteroskopų gyvenimo trukmė ir paaiškėjo, jog vidutinis įrenginio ilgaamžiškumas svyruoja nuo 5,3–18 atvejų, kol prireikia kapitalinio remonto (151). Remonto priežastys: prastas matomumas (42 proc.), sumažėjęs manevringumas (25 proc.) ir darbinio kanalo pažeidimas lazeriu (8 proc.). Skaitmeniniai lankstūs ureteropieloskopai pasižymi geresne vizualizacija, vaizdo kokybe. Buvo tikimasi, jog jų įvedimas į rinką ne tik pagerins operacijų rezultatus, bet ir prailgės instrumento tarnavimo laikas ir manevringumas. Deja, iki šiol pavyko įrodyti tik tai, jog skaitmeniniai lankstūs ureteropieloskopai sutrumpina operacijos laiką 20 proc., bet akmenų pašalinimo rezultatai ar tarnavimo laikas nesiskiria nuo optinių instrumentų (152). Pastaraisiais metais atsiranda studijų, kuriose analizuojami vienkartiniai lankstūs ureteropieloskopai, bet kolkas trūksta pakankamų didelių imčių randomizuotų studijų, kurios pagrįstų jų geresnę efektyvumą ir ekonominę naudą lyginant su ne vienkartiniais instrumentais (153,154). Panašu, jog pastarieji vienkartiniai instrumentai savo patogumu ir efektyvumu nenusileidžia ilgalaikiams prietaisams.

Atliekant lanksčią ureteropieloskopiją dažnai yra naudojamos lanksčios įvedimo movos (angl. ureteral access sheath- UAS), siekiant sumažinti traumavimo riziką operacijos metu. Be to, šios movos palengvina ir pagreitina operacijos eigą: palengvinami daugybiniai ir greiti įėjimai ir išėjimai iš inksto kolektorikos, mažiau traumuojami šlapimtakio audiniai ir sumažėja intrarenalinis spaudimas operacijos metu. Viename eksperimentiniame tyrime buvo nagrinėjamos įvairios lanksčių ureteroskopų movos su skirtingais lanksčiais ureteropieloskopais dirbtinio inksto modelyje. Buvo matuojamas intrarenalinis slėgis ir plovimo per movą efektyvumas. Išmatavimai svyravo priklausomai nuo atitinkamos movos ir lankstus instrumento diametro.

Pagrindinė šio tyrimo žinutė buvo ta, kad prieš operaciją reikia parinkti tinkamą lankstaus ureteroskopo movą atsižvelgiant į naudojamo instrumento diametrą ir operacijos planą. Autoriai taip pat pasiūlė kad 10/12Fr mova dažniausiai yra idealaus dydžio daugumai operacijų ir garantuoja optimalų balansą tarp intrarenalinio slėgio ir plovimo efektyvumo (155).

Operacija naudojant lankstų ureteropieloskopą yra daugiapakopė procedūra su daugybe siūlomų atlikimo variacijų literatūroje. Dažniausias diskusijų objektas yra stentavimas prieš tokio tipo operacijas. Didžiausia patirtimi šiuo klausimu pasidalino Jessenas su kolegomis (156). Jie paskelbė 253 pacientų, gydytų dėl inkstų akmenligės naudojant lankstų ureteropieloskopą, rezultatus kuomet dalis pacientų turėjo stentą iki operacijos ir kita dalis ne. Paaiškėjo, jog pacientai, turėję šlapimtakio stentą iki operacijos, gavo naudos, nes jie patyrė mažesnę komplikacijų riziką, dažnį ir pasiekė geresnius akmenų pašalinimo rodiklius. Deja, operacijos laikas buvo vienodas abiejose pacientų grupėse. Autoriai šiuos rezultatus aiškina kaip pasyvaus šlapimtakio išsiplėtimo pasekmės: palengvėja UAS įvedimas, išlaikomas žemesnis intrarenalinis spaudimas ir palengvinti navigacija su lanksčiu instrumentu kolektorinėje sistemoje. Kita vertus, iki operacijos stentas gali sukelti šalutinius poveikius, pablogėjusią gyvenimo kokybę. apie kurią paprastai nepranešama studijose (156,157).

Norint sumažinti instrumento pažeidimo riziką dėl didelio lenkimo rekomenduojama apatinio poliaus akmenį prieš skaldant perkelti į tinkamesnę vietą kolektorinėje sistemoje. Lyginamasis tyrimas parodė, kad tokia akmens lokalizacijos pakeitimo technika turėjo geresnius akmenų pašalinimo rezultatus pacientams, kurių apatinio poliaus akmenys yra 1–2 cm (158).

Kitas svarbus aspektas- ar reikia šalinti likutines smulkias skeveldras po skaldymo lanksčios ureteropieloskopijos metu. Studijoje, kurioje analizuoti iš viso 248 pacientai, atskleidė, jog nėra reikšmingų skirtumų tarp grupių pagal sėkmingą akmenų pašalinimą (89,0 proc. prieš 86,8 proc.) operacijos laiką (82,5 min. prieš 82,1 min.), ir bendrą komplikacijų dažnį (9,9 proc. prieš 11,8 proc.) (159).

Dvi didelės tarptautinės apklausos ištyrė operuojančių urologų įpročius ir metodologiją atliekant lanksčias ureteropieloskopijas. Abiejuose tyrimuose dauguma urologų išreiškė pirmenybę naudoti UAS (58,3–70,7 proc. respondentų), perkelti akmenį iš apatinės taurelės į kitą lokaciją prieš skaldant (45,9 – 55,8 proc.) ir operacijos metu šalinti tik didesnius likutinius fragmentus po skaldymo (37,4–47,2 proc.) (160,161).

Paskutinis svarbus aspektas- stentavimas atlikus lanksčią ureteropieloskopiją ir to nauda. Įdėjus stentą padidėja ekonominiai kaštai, bet ,kita vertus, sumažėja skausmai po operacijos, pacientai išvengia stipraus

pooperacinio diskomforto. Įvertinus įvairių studijų rezultatus, stentavimo galima neatlikti pacientams, kurie turėjo stentą iki operacijos ir pati operacija praėjo be didesnių problemų: nestebėta šlapimtakio žytaus susiaurėjimo, edemos, nebuvo šlapimtakio sienelės pažeidimo įvertinus po operacijos (162,163). Ideali stentavimo trukmė nežinoma. Dauguma urologų pirmenybę teikia vienai ar dviem savaitėms po ureteroskopijos ir lanksčios ureteropieloskopijos. Pastebėta, jog alfa blokatoriai mažina šlapimtakių stentų simptomus ir padidina pacientų toleranciją (164,165).

Bendras komplikacijų dažnis po URS ir RIRS yra 9–25 proc. (166–168). Dauguma komplikacijų yra nedidelės ir nereikalauja papildomų intervencijų. Pooperacinės urosepsio rizika gali siekti iki 5 proc. (169,170). Šlapimtakio striktūros ir avulsijos pasitaiko retai (< 1 proc.). Ankstesnės šlapimtakio perforacijos, teigiami šlapimo pasėliai prieš operaciją ir ilgesnis operacijos laikas yra svarbiausi komplikacijų rizikos veiksniai (171,172). Infekcinės komplikacijos po endoskopinių operacijų gali būti sumažintos naudojant antibiotikus iki operacijos (profilaktinė antibiotikoterapija), ribojant stento buvimo ir operacijos trukmę. Svarbu savalaikis šlapimo takų infekcijų diagnozavimas ir gydymas, tinkamas gydymo plano sudarymas ir individualizavimas, ypač pacientams turintiems daug gretutinių ligų ir nepalankių veiksnių (173). Didelis intrarenalinis spaudimas (angl. intrarenal pressure- IRP) skatina endoskopinių operacijų komplikacijas, todėl reikia imtis priemonių jam sumažinti. Šiuo metu nėra tikslių verifikuotų būdų, kaip išmatuoti intraoperacinį spaudimą kolektorikoje, bet jau atsiranda klinikinių studijų, bandančių šią problemą išspręsti (174).

PNL

1976 metais Fernstrom ir Johansson pirmą kartą istorijoje paskelbė apie tris pacientus, kurie buvo netinkami atvirai akmenų šalinimo operacijai ir jiems buvo atliktos pirmosios perkutaninės inkstų akmenų pašalinimo operacijos (175). Nuo to laiko pasiekta didelė pažanga endourologijoje: sumažėjo prietaisų diametras ir patobulėjo technologija, sukurti skirtingi litotriptoriai, pagerėjo vizualizacijos galimybės ir kokybė. Ilgainiui PNL tapo viena iš pagrindinių šiuolaikinės endurologijos atramų, net ir atsiradus kitoms konkurencingiems ir mažiau invaziniams gydymo būdams, tokiems kaip EKLТ ir RIRS (176–178).

Nepaisant šios pažangos, PNL išlieka sudėtinga procedūra su nemaža komplikacijų rizika: pooperacinis sepsis (2 proc.), karščiavimas (10–16 proc.), reikšmingo nukraujavimo rizika, kuriam reikalinga eritrocitų transfuzija (3–6 proc.), reikšmingas kraujavimas (8 proc.) ir gretimų organų perforacija (0,4

proc.) (179,180). PNL registras Jungtinėje karalystėje pateikė daugiau nei 1000 PNL operacijų rezultatus iš 50 centrų 2010–2011 m. Bendras komplikacijų dažnis buvo 21,3 proc.: pooperacinis karščiavimas, sepsis ir kraujo perpylimo dažnis buvo 16 proc., 2,4 proc. ir 2,5 proc. atitinkamai. Visiškas akmenų pašalinimas po operacijos buvo 68 proc. (181). Maždaug trečdalis operacijų buvo atliktos dėl koralinių akmenų. Kitas registras, Endourologijos draugijos klinikinių tyrimų biuras (CROES), pateikė net 5724 pacientų duomenis. PNL buvo atliktos 96 centruose visame pasaulyje, bendras komplikacijų dažnis buvo 20,5 proc. Atskira koralinių akmenų šalinimo rezultatų analizė atskleidė, jog šalinant tokius sudėtingos geometrijos akmenis dažniausios komplikacijos buvo: karščiavimas (8,7-14,8 proc.), kraujavimas (6,8-10,4 proc.), surinkimo sistemos perforacija (2,8-4,4 proc.), kraujo perpylimas (4,5-9,0 proc.) ir hidrotoraksas (1,6-1,9 proc.). Visiškas akmenų pašalinimas po 30 dienų siekė 69,7 proc. (182,183).

Stengdamiesi sumažinti šių komplikacijų riziką, atsižvelgdami su tuo, kas atsitiko vaikų endourologijoje, kai kurie tyrėjai palaipsniui sukūrė ir pristatė mažesnio diametro instrumentus. Praėjus pradiniam skepticizmui dėl mažesnių instrumentų potencialo, ilgainiui buvo įrodytas jų saugumas, efektyvumas kol galų gale ši technologijų pažanga tapo įprasta klinicine praktika (184,185). Nepaisant augančio mažesnio diametro PNL vaidmens, terminologija šioje srityje dar nėra standartizuota, o įvairūs dydžių akronimai gali suklaidinti endourologus. Standartiniu PNL vadinamos operacijos, kurių metu naudojamas 26–30 Fr diametro darbinis kanalas (186). 2002 m. Lahme pasiūlė naudoti mažesnio diametro 20 Fr instrumentus ir pavadino tokią operaciją miniperkutanine nefrolitotripsija (angl. minipercutaneous nephrolithotripsy- Mini-PNL) (187). Desai 2010 metais pradėjo naudoti 1 mm skersmens instrumentą su 11 arba 13 Fr darbinio kanalu ir pavadino tokią techniką ultra mini perkutanine nefrolitotripsija (angl. ultra mini percutaneous lithotripsy- Ultra-Mini-PNL) (188). Tuo pačiu metu dvi grupės iš Vokietijos ir Indijos sukūrė kitus miniatiūrinius instrumentus: „viską matanti adata“– adatinis prietaisas, kuris siekia vos 4,85 Fr diametro (micro percutaneous lithotripsy- Mikro-PNL) (189). Šių ypač mažo diametro instrumentų technikų trūkumas yra tas, jog akmenų fragmentai yra ne pašalinami, o jų skeveldros turi pačios išeiti per šlapimo takus. Nors buvo įrodyta tendencija, jog mažėja kraujavimo rizika, bet iki šiol nebuvo atlikta palyginamųjų aukštos kokybės tyrimų. Žinoma, pagrindinis tokių operacijų trūkumas- ilgesnis operacinis laikas. Jam didėjant auga ir komplikacijų rizika (190).

Kitas svarbus PNL atlikimo aspektas- paciento poza operacijos metu. Pacientui gulint ant pilvo (angl. prone)- įprastas PNL atlikimo metodas. Jis daugelį metų buvo laikomas auksiniu standartu. 1987 metais buvo pasiūlyta

kita gulima padėtis ant nugaros (angl. supine), kurią iš pradžių apibūdino Valdivia-Uria su kolegomis. Ji kelia mažesnę komplikacijų riziką dėl paciento padėties keitimo operacijos metu ir sutaupo operacinio laiko, nes pacientas visos operacijos metu būna vienoje pozoje (191). CROES duomenimis, urologinių operacijų metu ši poza naudojama 20 proc. centrų visame pasaulyje; tačiau jos populiarumas Šiaurės Amerikoje ir Australijoje išlieka vis dar ribotas (192). Padėties gulint ant nugaros šalininkai teigia, jog tokioje pozėje lengviau atlikti operacijas pacientams, sergantiems kvėpavimo ar širdies ligomis. Be to, darbinio kanalo trakto kryptis būna žemyn o tai padeda spontaniškai ištekėti fragmentams ir kartu dėl mažesnio slėgio gali sumažėti ir skysčių absorbcija. Taip pat lengviau pasiekti viršutinę taurelę per apatinio poliaus darbinį kanalą, kuris dažniausiai ir yra naudojamas PNL operacijų metu (193). Vienas didžiausių privalumų, kuomet PNL atliekama pacientui gulint ant nugaros- galimybė tuo pačiu metu atlikti ir lanksčią retrogradinę ureteropieloskopiją ir taip pagerinti sunkiai pasiekiamų fragmentų pašalinimą vienos operacijos metu (194).

PNL operacijos pasižymi geru efektyvumu ir akmenų pašalinimo rodikliais. Vieno centro atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame lyginamas mini-PNL su įprastu PNL neparodė jokio skirtumo tarp šių metodikų efektyvumo šalinant geldelės ar koralinius akmenis. Daugybinių taurelinių akmenų visiško pašalinimo rodikliai buvo didesni mini-PNL nei įprasto PNL grupėje. Tikriausiai tokie rezultatai pasiekti dėl geresnio mažesnės apimties instrumentų manevringumo ir geresnių galimybių pasiekti įvairias taureles. Be to, standartinės PNL grupės pacientams transfuzijos poreikis buvo didesnis lyginant su mini-PCNL grupe (10,4 proc. vs 1,4 proc.) (195). Panašias išvadas pateikė ir kita, miniatiūrinio ir standartinio PNL metaanalizė. Abi operacijos metodikos pasižymėjo vienodais akmenų pašalinimo rezultatais, efektyvumu. Operacijos laikas buvo ilgesnis mini-PNL, o transfuzijų poreikis dėl kraujavimo buvo didesnis standartinio PNL grupėje. Nebuvo jokių skirtumų vertinant kitas komplikacijas (196).

Xue su kolegomis įvertino studijoje dalyvausių 1448 pacientų duomenis. Jie nustatė, jog akmens dydis, ypač kuomet akmenys yra didesni nei 4 cm, buvo susijęs su žymiai didesne karščiavimo ir kraujo perpylimo rizika (197). Be to, akmenų pašalinimo rodikliai prastėja didėjant akmens diametriui; SFR pacientams turintiems 2–3 cm dydžio pavienius akmenis buvo 90 proc. ir tik 84,1 proc. jei akmenys buvo didesni nei 4 cm. Panašios tendencijos buvo pastebėtos ir Jungtinėje Karalystėje PNL registro duomenyse (198). Vienoje didžiausių prospektyvinių CROES studijų buvo palygintas PNL efektyvumas operuojant pacientus gulinčius ant pilvo ir ant nugaros. Paaiškėjo, jog SFR operuojant „ant pilvo“ siekia 77 proc., o ant

nugaros 70.2 proc. praėjus 1 mėnesiui po operacijos (192). Kalbant apie koralinius akmenis, PNL efektyvumas išlieka taip pat gana aukštas. Amerikos urologų draugijos (AUA) atlikta metaanalizė parodė, jog PNL kaip vienintelis gydymo būdas leidžia pasiekti net 78 proc. atvejų visišką akmenų pašalinimą (106). CROES studijos duomenimis koralinių akmenų šalinimo rezultatai kiek blogesni, SFR siekia vos 56,9 proc. (199). PNL efektyvumas ir akmenų pašalinimas yra glaudžiai susijęs su akmenų kiekiu, jų dydžiu, lokalizacija. Vienareikšmiškai vertinti PNL operacijų SFR yra sudėtinga, dėl skirtingo visiško akmenų pašalinimo traktavimo ir vizualizacijos metodo pasirinkimo sekimo laikotarpiu. Nekomplikuotais atvejais, operuojant dėl 1-2 cm dydžio akmens, PNL efektyvumas yra labai aukštas. SFR po PNL siekia 93 proc., o palyginus su RIRS- tik 8 proc.%. Atsižvelgus į akmens vietą, apatinių taurelių lokalizacija dar labiau padidina šį skirtumą: atitinkamai PNL SFR siekia 98 proc. ir tik 78 proc. RIRS (200).

EKLT

Šis neinvazyvus akmenligės gydymo metodas yra plačiai naudojamas daugiau nei 30 metų dėl savo patogumo, prieinamumo ir efektyvumo. Remiantis EAU ir AUA gairėmis, EKLT vis dar laikoma vienu iš pirmųjų gydymo būdų pacientams turintiems mažesnius nei 2 cm inkstų akmenis geldelėje arba viršutinėje, vidurinėje taurelėse ir akmenims, mažesniems nei 1 cm apatiniame poliuje (201,202). Bėgant metams tapo akivaizdu, kad EKLT rezultatai priklauso nuo įvairių veiksnių, įskaitant tinkamą atvejo pasirinkimą ir teisingą procedūros atlikimo techniką. Pastarųjų metų akmenligės gydymo tendencijos rodo, jog mažėja EKLT procedūrų skaičius, o endoskopinės operacijos vis populiarėja ir jų atliekama kiekvienais metais daugiau (5). Tokius pokyčius nulėmė endourologinių prietaisų pažanga, operacijų efektyvumus ir greiti, geri rezultatai su maža komplikacijų rizika. Taip pat yra žinoma, jog vakarų Europoje net 80% simptominės šlapimtakių akmenligės atvejų yra įdedamas stentas, kuris sukelia simptomus pacientui ir tuomet atliekama antra endoskopinė operacija akmens šalinti (203,204). Kita problema- EKLT geram efektyvumui pasiekti dažnai reikalinga ne viena, o kelios procedūros. Taip nutinka 60 proc. atvejų (205). Trečia problema- liekamieji akmenų fragmentai po EKLT, kurie ilgai vėl užauga iki kliniškai reikšmingo dydžio ir sukelia naujus akmenligės epizodus (206).

EKLT gali būti taikoma vaikams ir suaugusiems pacientams. Procedūra paprastai atliekama be narkozės. Vieno seanso trukmė paprastai yra 40-60 minučių, priklausomai nuo to, kaip greitai pavyksta nusitaikyti į akmenį, kiek bangų yra skiriama ir koku dažniu. Taip pat procedūros trukmę gali keisti ir

paciento tolerancija skausmui. Pacientas procedūros metu paprastai guli ant nugaros. Tuomet ultragarso arba rentgeno spindulių pagalba yra nutaikomas skaldymo mechanizmas į akmens vietą ir bangų generatoriaus pagalba yra skaldomas konkretas šlapimo takuose.

Visos EKLT sistemos yra sudarytos iš keturių dalių: bangų generatorius, bangų nukreipimo sistema, bangos perdavimo ir sklaidos mechanizmas, akmens lokalizavimo sistema.

Bangų generatoriai gali būti trijų tipų. Pirmasis- elektrohidraulinis generatorius. Jo veikimo mechanizmas paremtas kuomet aukštos įtampos elektros srovė praeina pro elektroda esantį vandens inde. Tuomet dėl energijos iškrovos susidaro vaporizuojantis vandens burbulas, kuris iškart subliūksta ir taip sugeneruojama didelės energijos smūginė banga. Tokio tipo generatorius buvo naudojamas pirmuosiuose EKLT aparatuose kaip Dornier HM3. Antrasis- pjezoelektrinis generatorius. Veikimo principas paremtas tuo, jog elektrinė iškrova išgaunama taikant mechaninį spaudimą. Šis efektas pirmą kartą istorijoje paminėtas brolių Curie 1880 metais. Pjezoelektrinės keramininės dalelės arba kristalai yra veikiami didelio dažnio elektros impulsais vandens talpoje, ko pasakoje susiformuoja ultrasoninės bangos ir galų gale smūginės bangos. Trečiasis tipas- elektromagnetinis generatorius. Jame aukšta įtampa yra veikama metalinė spyruoklė, kuri tiesiogiai arba per dar vieną spyruoklę sukelia didelio dažnio vibraciją ir ją perduoda į metalinę membraną. Tuomet ši membrana nukreipiama į skystį tarpininką ir taip susiformuoja smūginės bangos.

Bangų nukreipimo sistema yra naudojama smūginių bangų sinchroniniam nukreipimui į židinį. Ši sistema būna skirtinga priklausomai nuo bangų generatoriaus tipo. Elektrohidraulinio generatoriaus sukeltos bangos yra tiesiog nukreipiamos elipsės formos metaline dalimi. Pjezoelektrinėje sistemoje bangos nukreipiamas tiesiog išdėstant kristalus pusrutuliu ir taip bangos nukreipiamas į norimą židinį. Elektromagnetinio generatoriaus bangos nukreipiamas akustiniais lęšiais arba cilindrinio reflektoriaus pagalba.

Smūginių bangų perdavimo sistema užtikrina bangų mažą sklaidą nuo odos, tinkamą jų skvarbą per įvairaus tankio audinius ir sumažinti energijos netektį. Dažniausiai ši sistema yra sudaryta vandens pagrindu. Senosiose EKLT mašinose pacientas tiesiog sėdėdavo didelėje vandens talpoje, nes, pasirodo, vanduo yra gerai priemas, pigus ir pasižymi panašiomis tankio savybėmis kaip ir žmogaus minkštieji audiniai. Naujesnės EKLT sistemos naudoja silikonines pagalvėles arba vandens pripildytus balionus, kurie užtikrina bangų sklaidimą be oro ir maksimalią bangų skvarbą į nukreiptą taikinį.

Akmens lokalizavimo sistema paprastai būna dviejų tipų: fluoroskopinė ir ultragarsinė. Naudojant jonizuojančią spinduliuotę galima gerai nusitaikyti į rentgenokonstrastinius akmenis ir į šlapimtakių akmenis. Naujesni EKLT aparatai paprastai turi abu šiuos lokalizavimo mechanizmus, nes ultragarsu galima nusitaikyti ir į nerentgenokonstrastinius akmenis ir nėra jonizuojančios spinduliuotės, kuri kenksminga pacientui.

Pirmosios kartos elektrohidraulinių bangų generatorių turintys EKLT aparatai jau yra nebenaudojami šiuolaikinėje urologijoje. Antrosios kartos sistemos- pjezoelektrinės ir elektromagnetinės. Jos pasižymi mažesniu fokalinium židiniu, todėl sumažėjo žala aplinkiniams audiniams. Bangoms nukreipti paprastai buvo naudojamos silikoninės skysčiu užpildytos pagalvėlės, kas palengvino pacientų pozicionavimą EKLT metu. Trečiosios kartos EKLT prietaisai paprastai turi tik elektromagnetinį bangų generatorių. Jų galingumas nenusileidžia pirmosios kartos prietaisams, bet sugeneruotos bangos nukreipiamos labai tiksliai į mažą židinį ir taip sumažinama žala aplinkiniams audiniams. Deja, dėl mažesnio židinio ne tik apsaugomi aplinkiniai audiniai, bet ir pablogėjo ir smūginių bangų energija tenkanti akmeniui, nes dėl kvėpavimo judesių dalis smūgių tiesiog nepasiekia konkremento. Šiai problemai spręsti šiuolaikiniuose litotriptoriuose yra integruotos akmens optinės ir ultragarsinės sekimo sistemos (207). Kvėpavimo metu akmuo gali pajudėti 5 cm ar daugiau su kiekvienu įkvėpimu, ir šis judesys nesutampa su litotriptoriaus bangų sklidimo taikiniu. Taigi, akmuo yra judantis taikinyje ir didelė dalis bangų tenka tik fokalinei prietaiso zonai, o ne akmeniui. Priklausomai nuo kvėpavimo dažnio, įkvėpimo gylio ir litotriptoriaus židinio pločio bei smūginių bangų dažnio, akmuo gali būti už židinio zonos net 50 proc. ar daugiau šūvių (208). Pastaraisiais metais pradėtos tobulinti kelios technologijos leidžiančios pagerinti akmens sekimą EKLT procedūros metu. Vienas jų sudėtingas tam tikru algoritmu paremtas sekimas ultragarsiniu davikliu, kitas- specialus įtaisas pjezoelektriniame litotriptoriuje, kuris nukreipia smūgines bangas būtent į akmenį. Nei viena iš šių sistemų kol kas nėra naudojama rutininėje klinikinėje praktikoje, bet pradiniai rezultatai bandymuose rodo, jog šios sistemos pagerina sistemos taiklumą apie 50 proc. (209–211). Owen su kolegomis pristatė realiu laiku veikiančią sistemą, kurios veikimo principas- trumpos ultrasoninės bangos, kurios papildomai sklinda į taikinio zoną ir atsispindėjusios nuo kieto akmens jos atsispindi atgal į daviklį ir duoda signalą, jog taikinyje šiuo metu yra akmuo ir tik tuomet yra paleidžiama smūginė banga. Pagal autorių pateiktus in vitro skaičiavimus, akmens skaldymas tampa du kartus efektyvesnis (212).

Kitas svarbus aspektas, turint reikšmės EKLT efektyvumui- tarpininkas smūginėms bangos skliti. Paprastai naudojamas yra vanduo arba specialus

gelis, kuris yra tarsi tarpininkas tarp bangų generatoriaus ir paciento odos. Jei pakeliui atsiranda oro burbuliukų ar tarpų, tuomet didelė dalis bangų išsisklaido, todėl mažėja procedūros efektyvumas. Smūginės bangos patekusios į oro „kišenę“ net iki 99 proc. išsisklaido ir tampa nebeefektyvios (213). In vitro tyrimai parodė, jog vos 2 proc. oro defektai tarp generatoriaus ir paciento odos paviršiaus sumažina akmenų skilimą 20-40 proc. (214). Visi šie duomenys pagrindžia, jog labai svarbu tinkamai užtepti ir paskirstyti gelį, nepalikti tarpų tarp prietaiso galvutės ir paciento odos. Pati naujausia sistema šiai problemai spręsti yra optinis prietaisas, kuris įtaisomas ant EKLT aparato galvutės ir užtepus gelį specialiaame vaizde yra matomos oro burbuliukų ir tarpų vietos. Šio metodo pagalba sumažėja akmens skilimui reikalingų bangų kiekis 25 proc. ir reikia mažesnės bendros energijos pačiai procedūrai net iki 42,9 proc. (215).

2.7. Ekstrakorporinės litotripsijos efektyvumą lemiantys veiksniai

EKLT pasižymi gerais gydymo rezultatais ir turi panašų komplikacijų dažnį kaip ir endoskopiškai atliekama retrogradinė ureteroskopija (216,217). Jos efektyvumą lemia įvairūs veiksniai. Dažniausiai pastarieji yra susiję ne tik su akmenų savybėmis, bet ir su paciento kūno sudėjimu ar techniniais EKLT aspektais, kurie turi reikšmės gydymui (218).

Akmens lokalizacija inkste- labai svarbus aspektas, galintis lemti blogesnius gydymo rezultatus. Pastebėta, jog apatinio poliaus inkstų akmenys yra unikalus iššūkis svarstant EKLT procedūrą, nes po gydymo liturezė yra mažiau tikėtina, ko paskoje gydymo efektyvumas siekia vos 52–69 proc. (219–221). Pačiam akmens skilimo procesui konkreto vieta inkste neturi reikšmės, bet apatiniame inksto poliuje likę fragmentai dažnai nepasišalina ir lieka taurelėse, ko pasekoje ima formotis nauji akmenys, pacientui kartojasi akmenligės epizodai (222). Kiti anatomiciniai veiksniai, nepalankūs šiai procedūrai- yra siauras inksto taurelės kaklelis ir status apatinės taurelės ir geldelės kampas. Net ir EAU savo gairėse rekomenduoja, jog EKLT, iki dviejų centimetrų akmenims, turėtų būti taikoma kaip pirmo pasirinkimo metodas tik tuomet, kada nėra minėtų nepalankių anatomiinių savybių (6).

Aukštas KMI laikomas nepalankiu veiksniumi litotripsijos procedūrai. Išanalizavus pacientų gydymo rezultatus, kuriems buvo atlikta EKLT dėl 5–10 mm dydžio inkstų akmenų, pastebėta, jog geresni rezultatai pasiekti pacientams, kurių vidutinis KMI buvo žymiai mažesnis. Pacientams turintiems vidutinį KMI $26,9 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$ gydymas dažniau buvo sėkmingas nei tiems, kurių KMI siekė $30,8 \pm 0,9 \text{ kg/m}^2$. Studijos autorių atlikta logistinės regresijos analizė atskleidė, kad nesėkmingas gydymo rezultatas buvo

statistiškai reikšmingai susijęs su KMI (šansų santykis = 1,34, $p < 0,01$) (223). Kitoje studijoje, didesnėje 688 pacientų grupėje su šlapimtakio akmenimis, Delakas su kolegomis, naudodami antrosios kartos elektrohidraulinių smūginės bangos litotriptorių, nerado ryšio tarp padidėjusio KMI ir EKLT efektyvumo (224). Vertinant kitas studijas, panašu, kad didelis KMI gali turėti reikšmės EKLT rezultatams. Garrido-Abdad su kolegomis atlikę tyrimą paskelbė, kad aukštas KMI buvo vienas iš reikšmingų parametrų EKLT efektyvumui. Atlikus multifaktoriinę analizę nustatyta ribinė KMI vertė- 26,9 kg/m² (225).

AOA - kitas, dažnai literatūroje minimas svarbus faktorius. Jis dažniausiai apskaičiuojamas kaip atstumas nuo kūno paviršiaus iki tikslinio akmens 0°, 45° ir 90° kampų vidurkis, kurie išmatuojami kompiuterinės tomografijos horizontaliuose pjūviuose. Kaip ir minėjome anksčiau, KMI yra svarbus parametras EKLT. Kai kurie autoriai teigia, kad atstumas nuo odos iki akmens yra labiau nuspėjamas parametras nei KMI dėl skirtingų kūno tipų ir kūno riebalų pasiskirstymo tarp žmonių ir rasių. Pareek su kolegomis atskleidė, kad atstumas nuo odos iki akmens (naudojant ribinę vertę 10 cm) buvo daug tikslesnis prognostinis rodmuo nei KMI ir iškėlė hipotezę, kad smūginių bangų sklaidimas EKLT metu ilgesniais atstumais yra susijęs su tų smūginių bangų susilpnėjimu (10). Panašias išvadas pateikė ir Wiesenthal su komanda. Jie paskelbė, kad tokio atstumo ribinė vertė yra 11cm (226). Kitų autorių nuomone, gydymas taikant EKLT efektyvus kuomet atstumas nuo odos iki akmens buvo 8,12 ± 1,74 cm, palyginus su 11,53 ± 1,89 cm EKLT nesėkmės grupėje ($p < 0,01$) (223). Patel su kolegomis atlikto tyrimo duomenimis, vidutinis atstumas iki akmens sėkmingo EKLT gydymo grupėje buvo 83,3 ± 21,9 mm, o nesėkmingo gydymo grupėje, su kliniškai reikšmingais likutiniais fragmentais, šis atstumas buvo 107,7 ± 28,9 mm ($p < 0,050$). Be to, atstumas nuo odos iki akmens buvo vienintelis reikšmingas nepriklausomas gydymo rezultato prognostinis rodiklis (227). Pacientų, kurių atstumas iki akmens buvo mažesnis nei 10 cm, gydymas taikant EKLT buvo efektyvus 71,4 proc., o pacientų, kurių šis atstumas buvo didesnis nei 10 cm – 46,2 proc. Be to, buvo pastebėta, kad SSD sėkmės grupėje yra 90,65 mm, palyginti su 104,33 mm nesėkmių grupėje, o tai pagrindžia autorių siūlomą ribinę vertę (220). Shinde ir kolegų atlikta studija atskleidė, kad jų tyrimo sėkmės grupės vidutinis atstumas nuo odos iki akmens buvo 103,9 ± 21,3 mm, o grupėje 111,6 ± 22,4 mm (228).

Remiantis aukščiau minėtų studijų rezultatais, galima teigti, jog dažniausiai, AOA- reikšmingas faktorius EKLT gydymo efektyvumui. Šio atstumo ribinė reikšmė gydymo efektyvumui svyruoja nuo 9 iki 11 cm. „Triple D“ ir „Quadruple D“ balų sistemose ribinė vertė yra dar didesnė – 12 cm (12,229). Azijos populiacijų tyrimuose pastebėta, kad atstumas nuo odos iki

akmens nėra reikšmingas EKLT sėkmei (15). Tai siejama su azijiečių mažesne kūno mase, lieknesniu kūno sudėjimu nei vakarų šalių gyventojų. Taip pat reikėtų paminėti, jog AOA ir KMI yra reikšmingi EKLT baigtims vienamatėse analizėse (226,230), bet atliekant daugiamatę analizę, šie rodikliai dažnai neįtraukiami į galutinius rezultatų prognozavimo modelius (226,230,231). Taip tikriausiai nutinka dėl šių rodiklių tarpusavio koreliacijos. Be to, taip gali būti dėl paklaidos, atsiradusios dėl tyrimo plano, kuriame pacientai, turintys šlapimo akmenų, turėjo panašias savybes: aukštesnį KMI, o kartu ir ilgesnį atstumą nuo odos iki akmens. Svarbu atkreipti dėmesį, jog didžiojoje dalyje tyrimų, kuriuose buvo reikšmingas ryšys tarp atstumo nuo odos iki akmens ir EKLT sėkmės, tokio ryšio tarp KMI ir EKLT sėkmingo rezultato nebuvo. To priežastis tikriausiai ta, kad, priešingai nei atstumas nuo odos iki akmens, KMI iš tikrųjų neatspindi centrinio kūno riebalų pasiskirstymo (232). Dėl šios priežasties, mano nuomone, KMI neturėtų būti naudojamas kaip EKLT sėkmės prognostinis rodiklis, o vietoje jo būtų geriau naudoti būtent atstumą nuo odos iki akmens.

Akmens tankis arba akmens kietumas, kuris gali būti išmatuojamas kompiuterinės tomografijos vaizduose- dar vienas veiksnys, galintis turėti reikšmės EKLT rezultatams ir dažnai yra įtraukiamas į įvairias nomogramas. Buvo atlikta daug tyrimų, kuriuose ištirtas ryšys tarp akmens tankio radiologiniame vaizde ir jo sudėties ir paskelbta išvada, kad įmanoma numatyti akmens sudėtį pagal jo tankį kompiuterinėje tomografijoje (233,234). Tai svarbu, nes akmens irimas atliekant EKLT procedūras priklauso nuo akmens sudėties ir mineralų kiekio jame, jo kietumo, tankio. Deja, vis dar trūksta bendro susitarimo mokslininkų tarpe, kaip standartizuoti ir išmatuoti akmens tankį. Metodai yra panašūs, tačiau turi tam tikrų skirtumų, kurie gali būti susiję su šiuo rodiklio kintamumu įvairiose studijose. Muter su kolegomis išmatuodavo kiekvieno akmens vidutinį tankį tiek ašiniuose, tiek daugiaplaniuose rekonstrukcijos vaizduose keturiose vietose (235). Kiti autoriai apskaičiuoja akmens tankį taip: išmatuojamas trijų nepersidengiančių dominančių sričių (plotas 0,02 cm²) tankio Haunsfieldo vienetais vidurkis, naudojant kompiuterinėje tomografijoje „kaulinio lango“ filtro režimą (236). „Triple D“ balų sistemoje, autoriai akmens tankį išmatavo nustatydami didžiausiam akmens radiologiniame pjūvyje dominančios elipsės formos regiono vidutinį Haunsfieldo vienetų balą (12). Daugelio tyrimų metu buvo įrodyta, kad akmens tankis turi reikšmės EKLT rezultatams. Pagal skirtingus autorius jis turi skirtingas ribines vertes, kurios svyruoja nuo 600 iki 1000 Haunsfieldo vienetų (231–236). Panašu, jog atliekant EKLT didesnio tankio akmenims suskilti reikia didesnio smūginių bangų kiekio (223,236,237). Tą patvirtino ir Hameed ir kolegomis: akmenims, kurių tankis Haunsfieldo

vienetais yra didesnis nei 1350, reikia didesnės smūginių bangų energijos (238).

Pastarųjų metų studijose dauguma autorių naudoja 815–1000 Haunsfieldo vienetų ribinę vertę, kaip prognostinį rodiklį EKLT teigiamam rezultatui nuspėti. Shinde atliktoje studijoje pacientams, kurių akmenų tankis buvo didesnis nei 1000 Haunsfieldo vienetų, akmenų neliko 56,2 proc. pacientų, tuo tarpu pacientų, kurių akmenų tankis buvo mažesnis nei 1000, akmenų neliko net 87,7 proc. (228). Kitų autorių duomenimis, pacientams, kurių akmenų tankis viršija 900 Haunsfieldo vienetų, dažnesnės EKLT nesėkmės (32,226). Nakasato su kolegomis pranešė, kad geri gydymo rezultatai po EKLT buvo pacientams su akmenimis, kurių tankis mažesnis nei 815 Haunsfieldo vienetų (239). Kitame tyrime Quzaid ir kolegijos paskelbė, kad akmenų tankis 970 Haunsfieldo vienetų- jautriausias taškas prognozuojant gydymo sėkmę taikant EKLT. Jie net 96 proc. pacientų visiškai pašalino akmenis kuomet akmenų tankis buvo mažesnis negu 970 ir tik 38 proc. pacientų, kurių akmenų tankis buvo didesnis negu 970 Haunsfieldo vienetų ($p < 0,001$) (240).

Taip pat yra nustatyta, jog pacientams, kurių akmenų tankis buvo mažesnis nei 500 Haunsfieldo vienetų- daug didesnė tikimybė, kad akmenys bus visiškai suskaldyti ir pašalinti (93,8 proc.), negu tiems, kurių akmenų tankis didesnis nei 1 000 (24,5 proc.). Tokiu atveju, net ir didėjant smūginių bangų skaičiui rezultatai negerėja (220). Kiti autoriai taip pat paskelbė apie geresnius EKLT gydymo rezultatus pacientams, kurių akmenų tankis buvo mažesnis nei 500 Haunsfieldo vienetų (219).

Akmens dydis kompiuterinės tomografijos vaizduose paprastai vertinamas išmatuojant didžiausią ašinį akmenų skersmenį. Toks būdas yra patogus, greitas, bet paprastai inkstų akmenys yra netaisyklingos formos, struktūros ir gali turėti sudėtingą geometriją. Akmenų paviršiaus plotas yra tikslesnis akmenų dydžio vertinimas, nes atsižvelgiama ir į bendrą akmenų formą. Deja, tiek didžiausias akmenų ilgis, tiek paviršiaus plotas, išmatuotas tradicine rentgenografija, nesuteikia jokios tūrinės informacijos, nes šiuos matavimus riboja negalėjimas išmatuoti trečiojo matmens (akmenų gylio). Svarbu nepamiršti, jog akmenų forma ir gylis gali reikšmingai pakeisti matuojamo akmenų tūrį. Bendras cilindro tūris yra du kartus didesnis už to paties skersmens ir aukščio rutulio tūrį. Šie skirtumai gali būti dar svarbesni matuojant akmenų tūrinę naštą pacientams, turintiems netaisyklingos formos akmenis (241). Bandi su kolegomis išanalizavo, kaip akmenų tūris keičia EKLT rezultatus. Vidutinis akmenų tūris labai skyrėsi tarp pacientų sėkmingo ir nesėkmingo gydymo grupių (274 ir 464 μ l). Be to, akmenų tūris buvo stipriausias visišką akmenų pašalinimo prognostinis rodiklis. Net 72 proc.

pacientų, kurių akmenų tūris buvo mažesnis nei 500 μ l, gydymas buvo sėkmingas, tuo tarpu pacientų, kurių akmenų tūris didesnis nei 500 μ l, gydymas buvo sėkmingas vos 27 proc. atvejų (241). Panašias išvadas pateikė ir El-Nahas studija: akmens tūris yra svarbiausias faktorius akmenų skilimui taikant EKLТ (230).

Tran su kolegomis pateikė paprastą akmens tūrio matavimo metodiką ir pavadino ją elipsoidiniu akmens tūriu (angl. ellipsoid stone volume- ESV). Šis metodas buvo sukurtas siekiant įveikti akmens tūrio skaičiavimo sunkumus. ESV galima greitai suskaičiuoti išmatuojant anteroposteriorinį, horizontalųjį ir kraniokaudalinį akmens skersmenis. Pažymėtina, kad lyginant ESV su kompiuteriu sukurtu 3D akmens modelio tūriu, koreliacijos koeficientas yra 0,9893. Autoriai nustatė, kad ESV yra stiprus EKLТ sėkmės prognostinis rodiklis, kurio plotas po kreive (angl. area under the curve- AUC) yra 0,775 (12). Waqas studijos grupė pastebėjo ryšį tarp akmens naštos (akmens dydžio ar skersmens, akmens ploto ir akmens tūrio) ir sėkmingo gydymo EKLТ būdu. Akmens tūris (mm^3) sėkmės grupėje buvo $515,44 \pm 628,05$ ir $1118,31 \pm 335,74$ nesėkmės grupėje (220). Vertinant pastarojo meto tyrimus apie EKLТ veikiančius faktorius, dažniausiai stebima tendencija, jog didesni akmenys turi mažesnę šansą visiškai suskilti ir pasišalinti. Visiškas akmenų pasišalinimas (angl. stone free rate- SFR) dažniausiai apibrėžiamas kuomet po gydymo pacientui stebimi mažesni nei 4 mm fragmentai. Akmens tūris, kaip SFR arba sėkmingo gydymo EKLТ prognozuotojas, sujungia daugumą studijų išvadas (12–15,222,230).

Smūginių bangų dažnis atliekant EKLТ. Tinkamas smūginių bangų dažnis gali pagerinti akmens suskaldymą ir sumažinti aplinkinių audinių pažeidimų riziką (242). Kang atliktoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje palygino žemą (1 Hz), vidutinį (1,5 Hz) ir didelį (2 Hz) litotripsijos dažnius ir jų poveikį EKLТ išeitims. Buvo įtraukta net trylika randomizuotų klinikinių tyrimų ir buvo įrodyta, kad žemo (OR = 2,2) arba vidutinio dažnio EKLТ (OR = 2,5) yra efektyvesnė nei aukšto dažnio EKLТ, bet nebuvo reikšmingo skirtumo tarp žemo ir vidutinio dažnio EKLТ (243).

Honkonge atliktame tyrime buvo įvertintas palaiptinio smūginių bangų stiprinimo (angl. ramping) protokolo poveikis pacientams, kuriems atliekama EKLТ. Studijos autoriai atsitiktinai suskirstė pacientus į dvi grupes: 1 grupę (pirmieji 1 000 smūgių 5 energijos lygmenyje, po to 1 000 smūgių 6 energijos lygiu ir 1 000 paskutinių smūgių 7 energijos lygiu) ir fiksuotos smūginių bangų energijos protokolą 2 grupėje (visi 3 000 smūgių 7 energijos lygiu). 1 grupė gavo 14,8 proc. mažiau energijos nei 2 grupė ir šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$). Gydymo efektyvumas 1 ir 2 grupėse buvo atitinkamai 67,8 proc. ir 73,6 proc., deja, tai nebuvo statistiškai reikšminga.

Visiškas akmenų pašalinimas 1 ir 2 grupėse buvo 36,6 proc. ir 41,9 proc. ir taip pat nebuvo statistiškai reikšmingas. Vienintelis svarbus ir statistiškai reikšmingas skirtumas tarp grupių- perinefrinių hematomų išsivystymo dažnis, kuris atitinkamai siekė 23,8 proc. palaipsnio didinimo grupėje ir 43,8 proc. fiksuotos jėgos grupėje ($p < 0,001$) (244). Yra atliktos vos kelios studijos tiriančios kaip akmenis sugerta energija EKLT metu keičia procedūros efektyvumą. Vienos iš studijų autoriai pabrėžė, kad smūginių bangų energija tenkanti vienam akmeniui yra statistiškai reikšmingas veiksnys prognozuojant EKLT sėkmę (245).

Paciento amžiaus reikšmė EKLT rezultatams yra diskutuotina. Daugelis tyrimų apie EKLT veikiančius faktorius nerado ryšio tarp amžiaus ir šio metodo gydymo efektyvumo. Vis dėl to keletas autorių mano, kad amžius turi reikšmę EKLT. Vieno tyrimo, kuriame dalyvavo 3023 pacientai, sergantys inkstų ir šlapimtakių akmenlige ir gydyti EKLT, atskleidė, kad visiškai akmenų pašalinimas procedūrų metu buvo susijęs su vyresniu amžiumi (246). Kita daugiamatė 2954 pacientų, sergančių inkstų akmenlige ir gydytų EKLT, analizė atskleidė, kad vyresniems nei 40 metų pacientams akmenų pašalinimas EKLT metu įvyksta rečiau, negu jaunesniems pacientams (222). Tokių rezultatų priežastys iki šiol nėra visiškai aiškios. Galbūt tai susiję su amžiumi atsirandančiais sklerotiniais inkstų pokyčiais, kurie gali turėti įtakos akustinei varžai ir mažesniai EKLT veiksmingumui. Kita vertus, galbūt, blogesni EKLT rezultatai pasiekiami dėl vyresnių pacientų sumažėjusio fizinio aktyvumo, ko pasakoje gali pablogėti akmenų pašalinimas iš šlapimo takų.

Klinikinės nomogramos pacientų atrankai ir EKLT efektyvumo prognozavimas. Iki šiol yra tebeieškoma geriausios klinikinės nomogramos, kurios pagalba būtų galima atrinkti tinkamus pacientus EKLT procedūrai ir taip pagerinti jos efektyvumą ir sumažinti komplikacijų dažnį. Vis dėl to kai kurie nomogramų autoriai įrodė, kad atrinkus pacientus pagal tam tikrus rodiklius, EKLT efektyvumas padidėja (13). Problematiška yra tai, jog praktikoje šios nomogramos gali būti sudėtingos ir painios. Neseniai Tran su kolegomis. pranešė apie naują ir paprastą nomogramą, vadinamą „triguba D balų sistema“ (angl. Triple D scoring system) (12). Išanalizavus kompiuterinės tomografijos vaizdus, šioje nomogramoje panaudojami trys parametrai: akmenų tankis, akmenstūris ir odos atstumas iki akmenų. Autoriai padarė išvadą, kad ši balų sistema gali padidinti pagerina pacientų atranką ir taip padidėja EKLT efektyvumas. „Triple D“ nomograma sujungia tris galingus EKLT sėkmės prognostinius rodiklius į vieną balų sumą, kur 0, 1, 2 ir 3 balai koreliuoja su sėkmės rodikliais atitinkamai 21,4 proc., 41,3 proc., 78,7 proc. ir 96,1 proc. (13). Kai kurie autoriai kritikuoja šią sistemą dėl

išorinio efektyvumo įvertinimo trukumo ir trumpo post EKLT stebėjimo laikotarpio, o tai gali iškreipti galutinio akmenų statuso po EKLT rezultatus (222). Ozgor atliko studiją, kad patvirtintų „Triple D“ nomogramos efektyvumą. Išvada buvo tokia, kad „Triple D“ sistemos balai buvo žymiai didesni pacientams, sėkmingai gydytiems EKLT negu tiems pacientais, kuriems EKLT buvo nesėkmingas ($p < 0,001$). „Triple D“ nomogramos balai 0, 1, 2 ir 3 koreliavo su 41,7 proc., 33,7 proc., 69,4 proc. ir 97 proc. SFR. Daugiamatė analizė atskleidė, kad „Triple D“ nomogramos balas ir akmens vieta yra nepriklausomi veiksniai, turintys įtakos EKLT sėkmei (13). Vėliau „Triple D“ nomograma buvo papildyta kitų autorių papildomu faktoriumi: akmens vieta. „Triple D“ nomograma buvo sėkmingai patvirtinta, nes visiško akmenų pašalinimo procentas lygiagrečiai didėjo su kiekvienu teigiamu komponentu ir didesne balų suma. Naujai pasiūlyta „Quadruple D“ nomogramos balų sistema, su akmens lokalizacijos pridėjimu, dar labiau padidino šio modelio prognostinį tikslumą (229).

3. DARBO METODOLOGIJA

Tyrimui atlikti išduotas Vilniaus regioninio biomedicinių tyrimų etikos komiteto (M. K. Čiurlionio g. 21 03101, Vilnius, Lietuva) leidimas (2019 03 26 2019/3-1108-606; žr. 1 priedą). Vėliau išduotas ir leidimas pratęsti tyrimą (2021 08 20 Nr. 2021-LP-64; žr. 3 priedą).

Dalyvauti tyrime buvo kviečiami visi lignoniai, kurie buvo gydomi Vilniaus universiteto ligininės Santaros klinikų (VUL SK) Urologijos centre (Santariškių g. 2, 08661 Vilnius, Lietuva) ir atitiko įtraukimo į tyrimą kriterijus ir kuriems nebuvo nenumatyta atmetimo kriterijų.

Spektroskopiniai tyrimai buvo atliekami Vilniaus universiteto Fizikos fakulteto Cheminės fizikos institute (Saulėtekio al. 9, 3 rūmai, 10222, Vilnius, Lietuva).

3.1. Įtraukimo kriterijai

- Pacientai, kuriems nustatytas bent vienas inksto akmuo, kurio dydis bent 5mm.
- Gydimui planuojama taikyti ekstrakorporinę litotripsiją arba endoskopinę akmenų šalinimo operaciją: ureteroskopiją, lanksčią retrogradinę ureteropieloskopiją arba perkutaninę nefrolitotripsiją.
- Paciento amžius virš 18m.
- Užpildyta ir pasirašyta informuoto paciento sutikimo forma.

3.2. Atmetimo kriterijai

- Aktyvi šlapimo takų infekcija, kuri diagnozuojama BŠT, šlapimo pasėliu.
- Nekoreguota koaguliopatija (dalinis aktyvuoto tromboplastino laikas-ADTL daugiau 40 sekundžių; plazmos krešėjimo laiko ir vidutinio normalaus krešėjimo laiko santykis- INR daugiau 1,5).
- Paciento būklė reikalauja skubios intervencijos dėl obstrukcijos akmeniu šlapimtakyje.
- Pacientai po didelės apimties šlapimo takų operacijų, po kurių būtų suardytas normalus šlapimo takų drenažas (pvz., po šlapimo pūslės pašalinimo).
- Nėštumas.

3.3. Biomedicininio tyrimo plano ir atskirų etapų aprašymas

Dalyvauti tyrime buvo kviečiami VUL Santaros klinikų poliklinikoje konsultuoti pacientai, atitinkantys atrankos kriterijus, kurie kartu su jais gydančiu gydytoju urologu nusprendė taikyti EKLT arba endoskopinę akmenų šalinimo operaciją inkstų akmenligei gydyti. Šios procedūros yra reglamentuotos ir patvirtinti jų atlikimo protokolai VUL Santaros klinikose. Vizito poliklinikoje metu buvo papildomai paaiškinta apie tyrimą, jo tikslą, galima naudą, komplikacijas, laiko sąnaudas, tvarką, duomenų ir konfidencialumo apsaugą. Pacientui sutikus dalyvauti tyrime, bei pasirašius sutikimo formą dalyvauti tyrime, jo gydymo planas išliko lygiai toks pats kaip ir tyrime nedalyvaujančių pacientų, kuriems atliekama EKLT procedūra arba taikoma endoskopinė akmenų šalinimo operacija. Papildomos procedūros, kurias patyrė tiriamieji yra kraujo ir šlapimo mėginių paėmimas tyrimams.

Pacientams atvykus į VUL Santaros klinikas EKLT procedūroms arba endoskopinei akmens šalinimo operacijai buvo papildomai paimami kraujo ir šlapimo mėginiai spektroskopiniams ir biocheminiams laboratoriniams tyrimams. Įprastai VUL Santaros klinikose pacientui EKLT procedūros atliekamos iki dviejų kartų imtinai (pertrauka tarp procedūrų 1 mėnuo). Praėjus vienam- trimis mėnesiams po EKLT procedūrų, pacientai atvykdavo į polikliniką urologo konsultacijai ir galutiniam gydymo efektyvumui įvertinti. Šiame tyrime dalyvaujantiems pacientams nereikėjo atvykti papildomiems vizitams, nes tiriamųjų kraujo ir šlapimo mėginiai bus paimami prieš atliekamą EKLT procedūrą arba akmenų šalinimo operaciją, o paskutinio vizito laikas ir data buvo suderinami su paciento kontrolės vizitu urologo kabinete VUL Santaros klinikų poliklinikoje. Toliau pateikiamas detalus tyrime dalyvaujančių pacientų vizitų planas ir aprašymas.

Prieš pirmąją EKLT procedūrą paimamas šlapimo mėginys į surinkimo indelį (paimamas šlapimo mėginys 30-50 ml) biocheminiams tyrimams ir spektroskopinei analizei, bei nedidelis kiekis kraujo (5 ml) iš periferinės venos biocheminiams tyrimams. Tyrimų paėmimo trukmė- nuo 5 iki 10 min.

Jei pacientui atliekama endoskopinė akmens šalinimo operacija, tuomet paimamas šlapimo mėginys į surinkimo indelį (paimsime šlapimo mėginį 30-50 ml) biocheminiams tyrimams ir spektroskopinei analizei. Tyrimų paėmimo trukmė- nuo 5 iki 10 min. Taip pat paimamas šlapimo mėginys operacijos metu ir akmens dulkės arba fragmentai galutinei akmens sudėčiai nustatyti.

Paskutinis vizitas numatomas kuomet pacientas atvyksta urologo konsultacijai į polikliniką, gydymo efektyvumo įvertinti po vieno- trijų mėnesių. Tuomet specialistas galutinai įvertina gydymo efektyvumą remiantis: paciento būkle, radiologiniais vaizdais ar sonoskopijos metu

matomais pokyčiais, papildomomis intervencijomis, kurių prirėikė gydant akmenligę. Taip pat pacientui papildomai suteikiama informacija apie jo šlapimo nuosėdų ir akmenų sudėtį, galimas prevencijos priemonės, profilaktiką, mitybos rekomendacijas. Trukmė nuo 15 iki 30 min. Šio vizito metu pacientui neatliekamos papildomos šiame tyrime naudojamos procedūros (kraujo ar šlapimo paėmimas).

3.4. Biomedicininio tyrimo metu renkamų duomenų aprašymas

Pacientų duomenys (ūgis, svoris, KMI, amžius, lytis, EKLT procedūrų ir akmenligės operacijų išeitys) ir tyrimų rezultatai (laboratorinių tyrimų rezultatai: bendras kraujo tyrimas; bendras šlapimo tyrimas; biocheminiai kraujo tyrimai- kreatininas, glomerulų filtracijos greitis, kalis, natrias, chloras, kalcis, jonizuotas kalcis; biocheminiai šlapimo tyrimai- oksalatai, citratai, kalcis, magnis; FTIR-ATR šlapimo nuosėdų analizės duomenys; radiologinių tyrimų duomenys: akmens matmenys, tankis, atstumas iki odos) buvo surinkti iš pacientams atliktų tyrimų rezultatų ir jų ambulatorinių pacientų kortelių, elektroninės ligos istorijos (ELI) sistemos. Surinkti duomenys buvo koduojami. Kodavimas – tai paciento vardui ir pavardei individualaus kodo suteikimas. Duomenys buvo surinkti ir suvesti į elektroninę duomenų (SPSS, Excel programas, kuriomis buvo atlikta duomenų statistinė analizė) bazę.

3.5. Biologinių mėginių spektroskopinė analizė

Šlapimo takų akmenų ir šlapimo nuosėdų šlapime cheminės sudėties bei cheminių medžiagų tyrimas FTIR-ATR leidžia labai tiksliai įvertinti šlapimo nuosėdų ar akmenų sudėtį. Iš tiriamųjų, sutikusių dalyvauti biomediciniame tyrime, spektrometriniams tyrimams buvo renkami šlapimo mėginiai iki intervencijos ir šlapimo mėginiai su operacijos metu susidariusiomis nuosėdomis bei akmenų fragmentai. Prieš numatytą planinę operaciją į 100 ml sterilų šlapimo surinkimo indelį buvo renkama 30–50 ml šlapimo. Iš kitų tiriamųjų šlapimo mėginiai surinkti kateterizavus šlapimo pūslę prieš chirurginę operaciją. Šlapimo mėginiai su akmenų skaldymo dulkėmis (buvo imama apie 30-50 ml) ir akmenų fragmentai galutinei analizei buvo paimami į sterilų 100 ml šlapimo surinkimo indelį. Tuomet mėginiai saugomi šaldytuve ir kuo greičiau (iki 48 val.) pristatomi į Cheminės fizikos instituto laboratoriją. Joje šlapimo mėginiai buvo centrifuguojami 30 minučių 12 000 apsukų per minutę greičiu. Tuomet viršutinis skysčio sluoksniš pašalinamas ir likusios nuosėdos yra padedamos ant ATR kristalo ir džiovinamos oru nuo 5 iki 10 minučių. Jei bandinys buvo paruoštas tinkamai,

tuomet mėgintuvėlio dugne galima identifikuoti nuosėdas, organinius komponentus. Tiek filtruojant bandinį ant specialaus „Whatman“ filtro ir perkeltiant ant ATR kristalo matavimui, tiek džiovinant ir matuojant bandinį tiesiai ant ATR kristalo gauto spektro, informatyvumas yra beveik identiškas. Esminis skirtumas – bandinio paruošimo trukmė: bandinio filtravimas užtrunka iki 2 val., tuo tarpu nuosėdų džiovinimas ir matavimas iškart ant spektrometro užtrunka tik iki 20 min. Būtent dėl laiko našumo ir mūsų atliktame tyrime ir buvo pasirinktas džiovinimas oru ant ATR kristalo.

Šitai paruošus bandinius, išgautos neorganinės nuosėdos buvo tiriamos FTIR-ATR metodu. Šio metodo principas yra toks: bandinys yra patalpintas ant ATR kristalo ir tuomet infraraudonųjų bangų spindulys keliauja tiesiai per kristalą tam tikru kampu. Tuomet atsispindinti banga praeina ne tik pro kristalą, bet ir pro bandinio paviršių. Taip užfiksuojamas pakitęs bangų spektras. Paprastai infraraudonieji spinduliai pro bandinius sklinda iki kelių mikronų gylio. Būtent toks tiriamosios medžiagos sluoksnis ir yra optimalus norint išgauti tinkamą infraraudonųjų spindulių spektrą.

Buvo atliekami 2-5 matavimai įvairiose bandinio vietose. Matavimai užtrunka apie 3 minutes. Jei šlapimo nuosėdos būdavo padengtos kraujo ląstelėmis ar baltymais, tuomet bandinys dar kartą išplaunamas distiliuotu vandeniu ir išcentrifuguojamas pakartotinai 10-20 minučių 12 000 apsukų per minutę greičiu. Tais atvejais, kuomet buvo tiriami akmenų fragmentai, pirmiausia, atskirai išmatuojami išoriškai skirtingai atrodantys akmenų fragmentai ir jų dalelės. Tuomet, išmatuoti bandinių FTIR spektrai buvo palyginami su duomenų bazėje žinomų medžiagų spektrų informacija. Įprastai, nuo bandinio gavimo iki galutinio sudėties nustatymo prireikia apie 1 valandos laiko.

Cheminių medžiagų identifikavimas buvo atliekamas vizualiai tyrėjui lyginant gautus spektrus su žinomų medžiagų spektrais iš duomenų bazės. Jei būdavo stebimi tipiniai grynųjų medžiagų spektrų rodikliai, tuomet patvirtinama bandinio sudėtis. Grynais akmenimis buvo laikomi tie, kuriuose buvo nustatoma tik viena sudėtinė medžiaga. Bandiniai, kuriuose nustatomos kelios cheminės medžiagos- mišrus akmenys arba mišrios sudėties nuosėdos. Nustačius, jog tiek šlapimo mėginyje, tiek akmens fragmente randamos tos pačios kelios sudėtinės cheminės medžiagos, buvo priinama išvada, jog jų mišri sudėtis yra vienoda.

Tiriant bandinius yra naudojamas pažangus kompanijos Bruker FTIR vieno atspindžio spektrometras „Alpha“ (Bruker Optik GmbH, Ettlingenas, Vokietija) su priedeliu „Platinum-ATR, kuris užfiksuodavo mėginių spektrus. Naudojant standartinius spektrometro nustatymus kambario temperatūroje patalpintas bandinys dalį spinduliuotės sugerdavo, o kitą dalį atspindėdavo.

Veidrodžių pagalba spinduliai buvo nukreipiami į – deuteriuotą-triglicino sulfato jutiklį (DTGS, angl. deuterated-triglycine sulfate sensor), užregistruojama ir perduodama į kompanijos Bruker programinį paketą „Opus“. Visiems atliktiems matavimams buvo parinkti vienodi parametrai: sugerties spektrų matavimo ribos nuo 4000 cm⁻¹ iki 400 cm⁻¹, kiekvieną kartą, kiekvienam bandiniui buvo registruojama ir vidurkinama po 64 interferogramas, su 4 cm⁻¹ matavimo skyra įskaitant ir atrامينius, foninius spektrus, kurie yra registruojami prieš kiekvieną matavimą.

Po matavimų, ATR korekcijos, visiems užregistruotiems spektrams buvo pritaikyta bazinės linijos korekciją atliekanti funkcija (angl. Rubberband correction). Tokiu būdu buvo eliminuota sklaidos įtaka užregistruotiems spektrams. Taip pat kiekvienam spektrui buvo pritaikyta „atmospheric compensation“ funkcija, kuri pagal matavimo metu esančias sąlygas eliminuoja atmosferoje esančio vandens ir anglies dvideginio įtaką galutiniam spektrui ir rezultatams. Pabaigoje, spektrų apdorojimo proceso metu, yra eliminuojami atsiradę netikslumai, kurie gali sutrukdyti teisingai interpretuoti duomenis. Tyrimo eigoje buvo sudaryta ir nuolat pildyta žinomų spektrų biblioteka, kurios pagalba galima nesudėtingai įvertinti naują, nežinomą bandinį. Programa matematinų algoritimų pagalba nurodytame intervale ar su nurodytais kriterijais suranda, kuris iš žinomų spektrų labiausiai atitinka ieškomą spektrą ir pateikia atitikmenis pagrindžiantį rezultatą. Pateiktas rezultatas leidžia interpretuoti galimą tiriamo bandinio sudėtį.

3.6. Rezultatų vertinimas matematinės statistikos metodais

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant duomenų kaupimo ir statistinės analizės programinį paketą SPSS 26.0 (angl. IBM “Statistical Package for the Social Sciences” Version 26.0 for Windows). Tyrimo duomenis sudarė kiekybiniai ir kokybiniai (nominaliniai) požymiai (kintamieji). Kiekybinių požymių reikšmių skirstinio populiacijoje normalumo (Gauso skirstinį) hipotezė tikrinta taikant Kolmogrov–Smirnov kriterijų. Kiekybiniai kintamieji aprašyti kaip aritmetinis vidurkis bei standartinis nuokrypis (SN), mediana (minimumas ir maksimumas). Kokybiniai duomenys dažnių lentelėmis ir (ar) procentinėmis išraiškomis.

Tikrinant dvipuses hipotezes, skirtumui tarp kiekybinių duomenų, pasiskirsčiusių pagal normalųjį dėsnį, įvertinti naudotas t-testas, kiekybiniai nparametriniai duomenys lyginti Manno ir Whitney U kriterijumi (angl. Mann-Whitney U test). Ryšys tarp kokybinių kintamųjų analizuotas naudojant chi kvadrato (χ^2) kriterijų nepriklausomoms imtims, tačiau dėl mažų tikėtinų dažnių rezultatams patikslinti naudotas tikslusis Fisherio testas (angl. Fisher’s

test).

Įvairių klinikinių faktorių įtakai akmenligės gydymo išėjimams įvertinti naudoti vienalypės ir daugialypės logistinės regresijos rizikos modeliai. Apskaičiuota santykinė rizika (šansų santykis (OR); angl. odds ratio), pateikiama su 95 proc. pasikliautinaisiais intervalais (CI; angl. confidence interval).

Klinikinių faktorių, lemiančių akmenligės gydymo rezultatus, tinkamumui įvertinti naudota ROC kreivių analizė, apskaičiuojant plotą po kreivėmis (AUC; angl. area under the curve). Taip pat atlikus analizę, apskaičiuotas pastarųjų jautrumas, specifiskumas, Youden indekso vertės.

Analizuojant FTIR-ATR metodo tikslumą nustatant akmenų įvairių sudėčių, kiekvienam analizuotam akmens nuosėdų tipui buvo apskaičiuotos testo charakteristikos: jautrumas, specifiskumas, bei įvertinta testo klinikinė reikšmė apskaičiavus teigiamą ir neigiamą prognostines vertes.

Skirtumai tarp grupių laikyti statistiškai reikšmingais, kai p reikšmė buvo mažesnė už pasirinktą reikšmingumo lygmenį $\alpha = 0,05$.

4. REZULTATAI

4.1. Tiriamųjų bendrosios charakteristikos

Į biomedicinį tyrimą viso buvo įtraukta 146 pacientai, kuriems VUL Santaros klinikose, Urologijos centre, buvo atliktos akmenų endoskopinės akmenų šalinimo operacijos (PNL, URS, FURS) arba EKLT procedūros dėl inkstų akmenligės. 7 pacientai nebuvo įtraukti į galutinę analizę dėl gydymo plano pasikeitimo ar netinkamo mėginių paėmimo. Galutinei analizei buvo naudojami 139 tiriamųjų duomenys. Bendrosios operuotų tiriamųjų charakteristikos pateiktos 2 lentelėje, o tiriamųjų, kuriems buvo atliktos EKLT procedūros, bendrosios charakteristikos pateiktos 3 lentelėje.

2 lentelė. Bendrosios 68 pacientų klinikinės charakteristikos, kuriems buvo atliktos endoskopinės operacijos akmenims šalinti.

Rodiklis	Vidurkis±SN arba N (proc.)
Amžius (metais)	60,48 ±13,75
KMI (kg/m²)	28,31±4,54
Operacijos tipas	
URS or FURS	45 (66,2)
PNL	23 (33,8)
Šlapimtakio stento buvimas	
Taip	50 (73,5)
Ne	18 (26,5)
Akmenų kiekis	
Vienas	31 (45,6)
Daugybieniai	37 (54,4)
Akmenligės išplitimas	
Vienpusė	45 (66,2)
Abipusė	23 (33,8)

Sutrumpinimai: SN- standartinis nuokrypis; KMI- kūno masės indeksas; URS- ureteroskopija; RIRS- retrogradinė lanksti ureteropieloskopija; PNL- perkutaninė nefrolitotripsija.

3 lentelė. Bendrosios 71 paciento klinikinės charakteristikos, kuriems buvo taikytos EKLT akmenligei gydyti.

Rodiklis	Visi tiriamieji N = 71	Sėkmingai gydyti tiriamieji N = 47	Nesėkmingai gydyti tiriamieji N=24	p-reikšmė
Amžius [metais] Vidurkis ± (SN)	50.85 (13,65)	50,81 (14,40)	50.92 (12,35)	0,975
Akmens vieta N (proc.):				0,443
Kita	26 (36,6)	18 (69,2)	8 (30,8)	
Apatinė taurelė	45 (63,4)	29 (64,2)	16 (35,6)	
Maksimalus akmens diametras [mm] Vidurkis (± SN)	8,58 (3,07)	7,732 (2,84)	10,229 (2,82)	0,001
Akmens tūris [mm³] Vidurkis (± SN)	196,40 (191,74)	151,340 (159,56)	284,625 (220,67)	0,005
Vidutinis akmens tankis [HU] (± SN)	752,28 (271,58)	689,57 (261,44)	875,08 (252,97)	0,006
Akmens- odos atstumas [mm] Vidurkis (± SN)	100,62 (19,81)	97,94 (18,05)	105,88 (22,36)	0,111
SMLI Vidurkis (± SN)	310,45 (105,61)	293,96 (133,63)	318,87 (100,80)	0,349
SMLI/AT santykis Vidurkis (± SN)	3,30 (2,85)	4,02 (3,08)	1,87 (1,58)	0,002

Sutrumpinimai: HU – Haunsfieldo vienetai; N – tiriamųjų skaičius; SN – standartinis nuokrypis; SMLI – Storz Medical litotripsijos indeksas; SMLI/AT santykis – santykis tarp Storz Medical litotripsijos indekso ir akmens tūrio. Statistiškai reikšmingos p reikšmės paryškintos juodai.

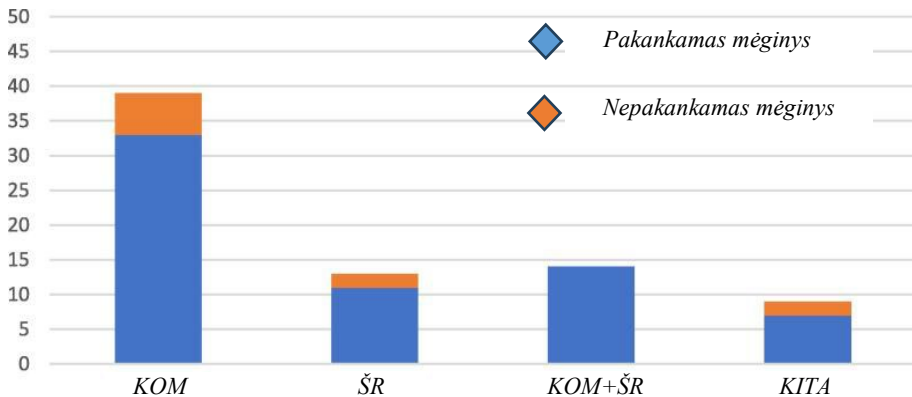
4.2. Endoskopiškai operuotų tiriamųjų analizė ir rezultatai

75 endoskopiškai operuoti pacientai buvo įtraukti į biomedicininį tyrimą. Deja, tik 68 (90,7 proc.) tiriamieji buvo įtraukti į galutinę analizę. Dalis pacientų nebuvo įtraukti į galutinę analizę dėl gydymo plano pasikeitimo ar netinkamo mėginių paėmimo. 45 (66,2 proc.) tiriamųjų buvo vyrai ir 23 (33,8 proc.) moterys. Vidutinis tiriamųjų amžius metais $60,48 \pm 13,75$, o kūno masės indeksas siekė $28,31 \pm 4,54$.

45 (66,2 proc.) tiriamiesiems buvo atliktos lanksčios arba pusiau lanksčios ureteropieloskopijos ir 23 (33,8 proc.) pacientams buvo atliktos perkutaninės nefrolitotripsijos. Didžioji dalis pacientų, net 50 (73,5 proc.) turėjo įdėtus šlapimtakių stentus iki akmenų šalinimo operacijos.

68 tiriamųjų paimtuose šlapimo mėginiuose prieš operaciją arba operacijos metu buvo nustatytos įvairios šlapimo nuosėdos ir jų kiekis buvo pakankamas FTIR-ATR analizei. Iš paimtų mėginių prieš operaciją net 19-oje (25,3 proc.) nebuvo pakankamai nuosėdų FTIR-ATR ištyrimui. Operacijos metu paimtame šlapime su skaldytų akmenų dulkėmis tik 10 (13,3 proc.) mėginių neturėjo pakankamai nuosėdų spektroskopinei analizei.

Skirtingų akmenų rūšys pasižymi skirtingu kiekiu dulkių, kuris susidaro akmens skaldymo metu. Mūsų atliktame tyrime iš 10 atvejų, kuomet paimtame šlapimo mėginyje buvo nepakankamas kiekis dulkių, taip nutiko net 6 (60 proc.) kartus, kuomet galutinė akmens fragmentų analizė parodė kalcio oksalato monohidrato kristalus. Tik 2 (20 proc.) kartus taip nutiko, kuomet buvo skaldomas šlapimo rūgšties akmenys ir 2 (20 proc.) atvejai nustatyti, kuomet buvo skaldomi mišrūs arba infekciniai akmenys. Šie pradiniai mėginių kokybės rezultatai parodo, jog šlapimo nuosėdų mėginio kokybei didelę reikšmę turi skaldomo akmens rūšis (5 pav).



Sutrumpinimai: KOM- kalcio oksalato monohidratas; ŠR- šlapimo rūgšties akmuo; KOM+ŠR- kalcio oksalato monohidrato ir šlapimo rūgšties mišrus akmuo; Kita- kitos sudėties akmuo.

5 pav. Šlapimo mėginio kokybė ir skaldomo lazeriu akmenis kristalinės sudėties reikšmė.

Siekiant išsiaiškinti FTIR-ATR metodo tikslumą nustatant dulkių sudėtį šlapimo mėginių nuosėdose buvo lyginami šlapimo bandiniai paimti prieš operaciją (A mėginiai) ir operacijos metu, kuomet buvo atliekamas akmenis skaldymas (B mėginiai). Šie šlapimo mėginiai buvo lyginami savo sudėtimi su galutine akmenis sudėtimi, kuri buvo nustatoma atliekant akmenų skeveldrų FTIR-ATR tyrimą (C mėginiai). Pastarasis ištyrimo metodas akmenims yra laikomas auksiniu standartu šiuolaikinėje urologijoje.

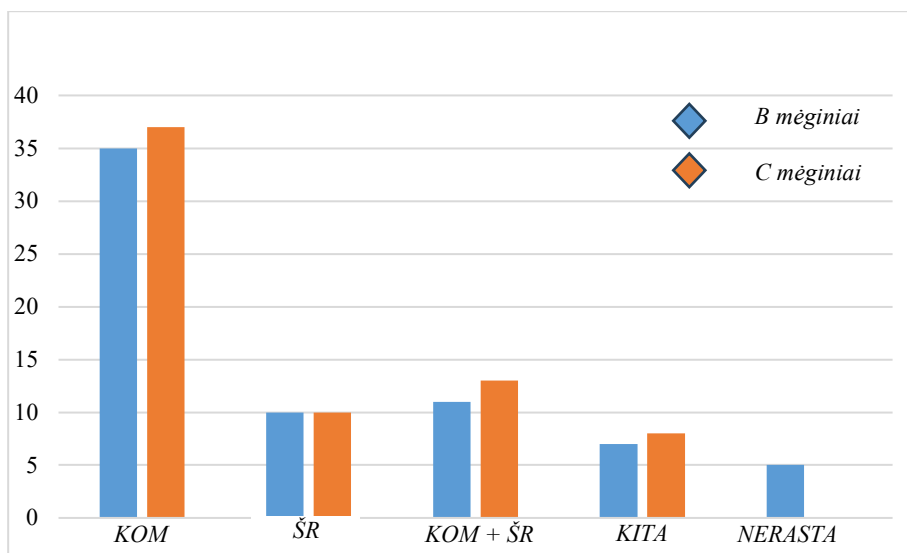
Tiksliausiai galutinė akmenis sudėtis prognozuojama, kai B grupės mėginiai (akmenis skaldymo lazeriu metu paimti mėginiai) buvo lyginami su C grupės mėginiais (akmenis gabaliukais). 63 (92,7 proc.) iš 68 atvejų infraraudonųjų spindulių spektroskopijos rezultatai visiškai arba iš dalies sutapo su galutine akmenis sudėtimi. Bendras visiškas atitikimas pasiektas 56 (82,4 proc.) atvejais. A grupės mėginiai (šlapimas paimtas prieš operaciją) neatitiko galutinės akmenis sudėties net 33 atvejais (48,5 proc.), atitiko iš dalies – 11 atvejų (16,2 proc.), o visiškas atitikimas – 24 (35,3 proc.) atvejų. Tolesnė A mėginių analizė nebuvo atlikta dėl mažo atitikimo su galutine akmenų sudėtimi. Nuspręsta, jog metodas, kuris nustato akmenis sudėtį tik maždaug 50 proc. atvejų, neturėtų būti naudojamas klinikinėje praktikoje. 4 lentelėje apibendrinami stebėjimai iš A, B ir C bandinių sudėties palyginimo.

4 lentelė. FTIR-ATR metodu nustatytų šlapimo nuosėdų sudėties atitikimas su galutine akmens gabalėlių sudėtimi.

Lyginamos mėginių grupės	Visiškai atitinka N (proc.)	Atitinka iš dalies N (proc.)	Neatitinka N (proc.)
A ir B	24 (35,3)	5 (7,4)	39 (57,4)
B ir C	56 (82,4)	7 (10,3)	5 (7,4)
A ir C	24 (35,3)	11 (16,2)	33 (48,5)

Sutrumpinimai: A- mėginiai paimti prieš operaciją; B- mėginiai paimti operacijos metu skaldant akmenis (sudėtyje yra akmens dulkėlių); C- skaldytų akmenų gabalėliai; FTIR-ATR- Fournier transformuojanti infraraudonųjų spindulių spektrometrija naudojant pažeisto visiško vidaus atspindžio kristalą.

FTIR-ATR metodu ištirtuota bandiniuose (C mėginiuose) rasti junginiai buvo labai panašūs į šlapimo bandinių, su akmenis dulkėmis, sudėti (B mėginiai). Dažniausios nuosėdos buvo grynas kalcio oksalato monohidratas, kuris buvo nustatytas 37 (54,4 proc.) C mėginiuose. Gryna šlapimo rūgštis rasta 10 (14,7 proc.) mėginių, mišrios rūšies nuosėdos (kalcio oksalato monohidratas su šlapimo rūgštimi) – 13 (19,1 proc.), o kitos nuosėdos, tokios kaip struvitas, kalcio fosfatas ir karbonatinis apatitas – 8 (11,8 proc.) mėginių (6 pav.).



Sutrumpinimai: KOM- kalcio oksalato monohidratas; ŠR- šlapimo rūgšties nuosėdos; KOM+ŠR- kalcio oksalato monohidrato ir šlapimo rūgšties mišrios nuosėdos; KITA- kitos sudėties nuosėdos; NERASTA- neaptikta nuosėdų.

6 pav. Šlapimo nuosėdų mėginių su akmenis skaldymo lazeriu metu susidariusiomis dulkėmis sudėties ir galutinės akmenis sudėties atitikimas.

Paskutiniame analizės etape FTIR-ATR metodo tikslumas buvo įvertintas lyginant akmens dulkių ir pašalinto akmens sudėtį. Buvo apskaičiuotas jautrumas, specifiškumas, teigiama prognostinė vertė (PPV) ir neigiama prognostinė vertė (NPV). Didžiausias tikslumas pasiektas tiriant nuosėdas, kurios susidarė gydant šlapimo rūgšties akmenis (jautrumas 100 proc., specifiškumas 98,3 proc.). Kitų akmenų tipų identifikavimas FTIR-ATR metodu taip pat buvo labai tikslus, pasiekė net 83,3 proc. jautrumo ir 100 proc. specifiškumo rodiklius. Galutiniai rezultatai pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. FTIR ATR metodo tikslumo rodikliai nustatinėjant įvairių rūšių akmenų nuosėdas šlapimo mėginiuose.

Nuosėdų sudėtis	Mėginių skaičius	Jautr. proc.	Spec. proc.	PPV proc.	NPV proc.
KOM	37	83,3	87,5	88,2	82,4
ŠR	10	100	98,3	90,9	100
KOM+ŠR	13	69,2	96,4	81,8	93
KITA	8	75	100	100	96,8
VISO arba VIDURKIS	68	81,8	95,6	90,2	93,1

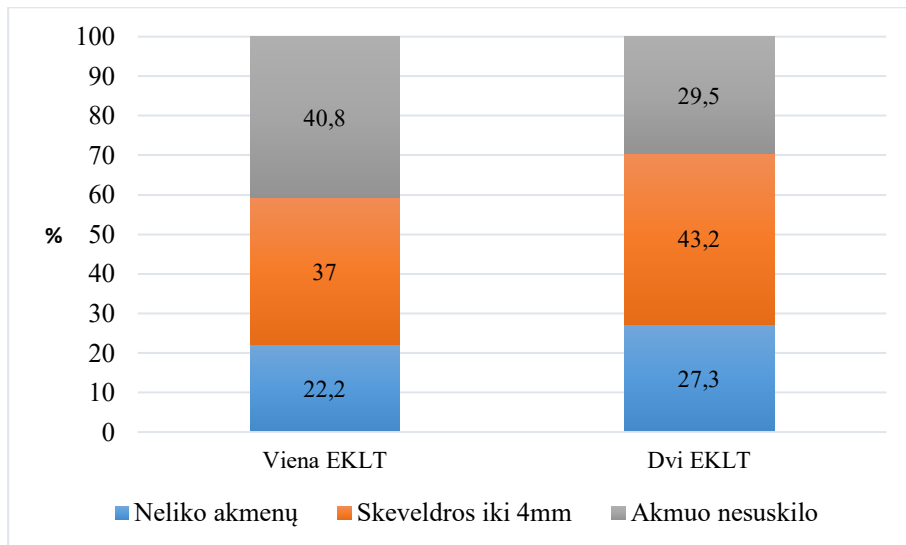
Sutrumpinimai: KOM- kalcio oksalato monohidratas; ŠR- šlapimo rūgšties nuosėdos; KOM+ŠR- kalcio oksalato monohidrato ir šlapimo rūgšties mišrios nuosėdos; KITA- kitos sudėties nuosėdos; Jautr.- Jautrumas; Spec.- Specifiškumas; PPV- pozityvioji prognostinė vertė; NPV- negatyvioji prognostinė vertė;

4.3. Pacientų gydytų EKLT analizė ir rezultatai

71 pacientui taikytas gydymas EKLT. Iš jų, 44 pacientams (62 proc.) atliktos dvi EKLT procedūros, o 27 pacientams (38 proc.) atlikta viena EKLT procedūra. Dalis pacientų turėjo tik vieną EKLT, nes jiems suskildavo ir pasišalindavo akmuo arba būdavo stipri kolika ir dėl jos atliktas stentavimas. Po stentavimo EKLT procedūros nebebūdavo tęsiamos, o pacientui atliekama endoskopinė akmenų šalinimo operacija.

Gydymo efektyvumas. Iš 71 paciento 18 (25,4 proc.) visiškai neliko akmenų po EKLT, 29 (40,8 proc.) liko kliniškai nereikšmingos skeveldros iki 4 mm, o 24 (33,8 proc.) pacientams gydymas buvo nesėkmingas, akmuo nesuskilo arba liko skeveldros didesnės nei 4 mm. Iš 27 pacientų, kuriems atlikta tik viena EKLT procedūra, 6 (22,2 proc.) gydymas buvo sėkmingas, 10 (37 proc.) liko skeveldros iki 4 mm ir 11 (40,7 proc.) gydymas buvo nesėkmingas. Iš 44 pacientų, kuriems buvo atliktos dvi EKLT procedūros, 12 (27,3 proc.) gydymas buvo sėkmingas, 19 (43,2 proc.) skeveldros iki 4 mm ir

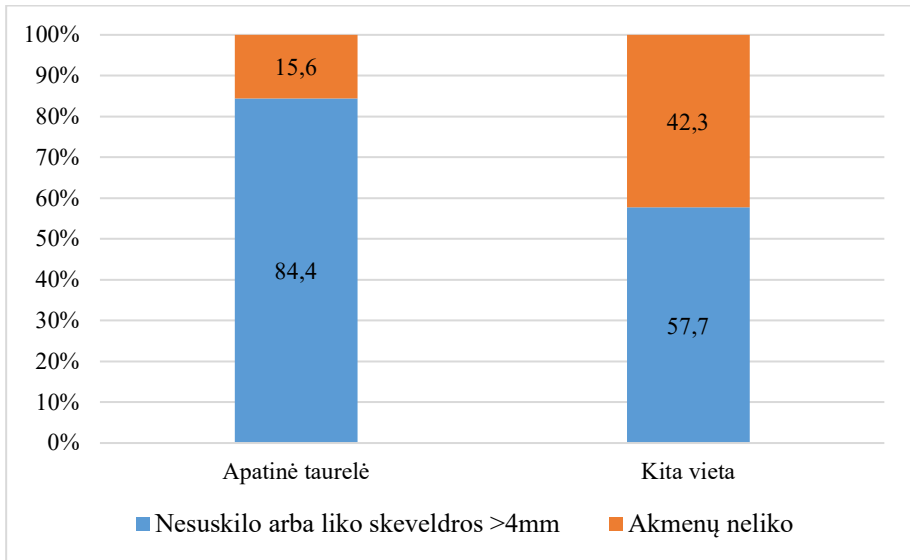
13 (29.5 proc.) gydymas buvo nesėkmingas. Reikšmingo skirtumo vertinant EKLT procedūrų skaičių ir gydymo efektyvumą nebuvo. Gydymas buvo efektyvus 59,3 proc. pacientų kuomet atlikta viena EKLT procedūra ir 70,5 proc. kuomet atliktos dvi EKLT procedūros ($p = 0,238$). Gydymo rezultatai priklausomai nuo atliktų EKLT procedūrų skaičių pateikta 7 pav.



7 pav. Atliktų EKLT procedūrų skaičiaus reikšmė gydymo rezultatams.

Skubus šlapimtakio stentavimas ar papildomos endoskopinės operacijos akmenų šalinimui buvo reikalingos 22 (31 proc.) pacientams, 49 (69 proc.) pacientams papildomų intervencijų neprireikė.

Išanalizuota akmens vietos inksto kolektorikoje svarba gydymo rezultatams. 45 (63,4 proc.) pacientų akmens lokalizacija buvo apatinė taurelė, o 26 (36,6 proc.) pacientų akmuo buvo kitoje taurelėje arba geldelėje. Gydymas buvo efektyvus 64,2 proc. pacientų, kurių akmuo buvo apatinėje taurelėje ir 69,2 proc., kurių akmuo buvo kitoje inksto kolektorikos vietoje ($p = 0,443$). Akmens lokalizacija buvo kliniškai reikšmingas faktorius vertinant ar pavyko gydymo metu pašalinti visiškai akmenį. Iš 45 pacientų, kurių akmuo buvo apatinėje taurelėje tik 7 (15,6 proc.) pavyko visiškai pašalinti akmenį taikant EKLT, o iš 26 pacientų, kurių akmenys buvo kitos lokalizacijos visiškai pašalinti akmenį taikant EKLT pavyko net 11 (42,3 proc.) atvejų ($p = 0,022$) (8pav.). Akmens lokalizacija neturėjo reikšmės ar bus vėliau reikalinga papildoma intervencija akmens visiškam šalinimui ar stentavimui dėl kolikos ($p = 0,300$).



8 pav. Apatinės inksto taurelės akmens reikšmė visiškam akmenų pašalinimui taikant EKLT.

Sėkmingi gydymo rezultatai ir įvairių klinikinių faktorių reikšmė. Geri gydymo rezultatai (akmenų neliko arba liko kliniškai nereikšmingos skeveldros, kurios mažesnės nei 4 mm) yra susiję su vidutiniu akmens tankiu, akmens tūriu, akmens didžiausiu matmeniu ir didesniu sugertos energijos kiekiu vienam akmens tūrio vienetui (SMLI/AT). Visų šių faktorių vidutinės reikšmės statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp sėkmingai ir nesėkmingai gydytų pacientų grupių (6 lentelė).

6 lentelė. Tiriamųjų, kuriems atliktos EKLT, bazinės ir įvairios klinikinės charakteristikos, jų reikšmė gydymo rezultatams.

Charakteristika	Visi tiriamieji (N = 71)	Sėkmingas gydymas (N = 47)	Gydymo nesėkmė (N = 24)	p-reikšmė
Amžius[metais] Vidurkis ± SN	50,85 (13,65)	50,81 (14,40)	50,92 (12,35)	0,975
Lytis, N (proc.):				
Vyras	46 (64,8)	34 (72,3)	12 (50)	0,072
Moteris	25 (35,2)	13 (27,7)	12 (50)	
KMI ± SN	26,76 (4,34)	25,98 (3,87)	28,18 (4,87)	0,239
Vieta, N (proc.):				
Kita	26 (36,6%)	18 (69,2%)	8 (30,8%)	0,443
Apatinė taurelė	45 (63,4%)	29 (64,2%)	16 (35,6%)	
Maks. akmens dydis [mm] Vidurkis (± SN)	8,58 (3,07)	7,732 (2,84)	10,229 (2,82)	0,001
Akmens tūris [mm ³] Vidurkis (± SN)	196,40 (191,74)	151,340 (159,56)	284,625 (220,67)	0,005
Vidut. Akmens tankis [HU] (± SN)	752,28 (271,58)	689,57 (261,44)	875,08 (252,97)	0,006
AOA [mm] Vidurkis (± SN)	100,62 (19,81)	97,94 (18,05)	105,88 (22,36)	0,111
SMLI Vidurkis (± SN)	310,45 (105,61)	293,96 (133,63)	318,87 (100,80)	0,349
SMLI/AT santykis Vidurkis (± SN)	3,30 (2,85)	4,02 (3,08)	1,87 (1,58)	0,002

Sutrumpinimai: KMI – kūno masės indeksas; HU – Haunsfieldo vienetai; N – tiriamųjų skaičius; SN – standartinis nuokrypis; SMLI – Storz Medical litotripsijos indeksas; AOA – akmens- odos atstumas išmatuotas kompiuterinės tomografijos vaizduose; SMLI/AT – akmens sugertosios jėgos ir akmens tūrio santykis; Statistiškai reikšmingos p reikšmės paryškintos juodai.

Sėkmingai gydytų EKLT pacientų akmens tūris buvo $151,34 \pm 159,56$, palyginus su nesėkmingai gydytų pacientų akmenų tūriu $284,63 \pm 220,67 \text{ mm}^3$ ($p = 0,005$). Taip pat reikšmingai skyrėsi maksimalus akmens dydis tarp grupių: $7,73 \pm 2,84 \text{ mm}$ sėkmingai gydytų ir $10,23 \pm 2,88 \text{ mm}$ gydytų nesėkmingai grupėje ($p = 0,001$). Išmatavus vidutinį akmens tankį irgi nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas: $689,57 \pm 261,44$ Hounsfield vienetų (HU) pacientams, gydytiems sėkmingai, ir $875,08 \pm 252,97$ HU pacientams, gydytiems nesėkmingai ($p = 0,006$). Didžiausia HU reikšmė skyrėsi abiejose grupėse. $961,64 \pm 369,3$ HU sėkmingai gydytų pacientų grupėje ir $1191,83 \pm 268,18$ HU nesėkmingai gydytų pacientų grupėje ($p = 0,009$). Deja, AOA) statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp grupių: sėkmingai gydytų pacientų AOA siekė $97,94 \pm 18,01 \text{ mm}$, o nesėkmingai – $105,88 \pm 22,36 \text{ mm}$ (p reikšmė $0,11$). Galiausiai, procedūrų metu perduodama smūginių bangų galia (SMLI) kliniškai reikšmingų skirtumų tarp grupių neparodė: $318,87 \pm 100,79$ SMLI sėkmingai gydytų ir $293,96 \pm 113,63$ SMLI nesėkmingai gydytų grupėje ($p = 0,35$). Ypač svarbu, jog apskaičiavus SMLI/AT santykį kiekvienai grupei, buvo pastebėtas reikšmingas skirtumas: $4,02 \pm 3,07$, palyginti su $1,87 \pm 1,58$ ($p = 0,002$). Visų kompiuterinėje tomografijoje išmatuotų rodiklių reikšmė gydymo rezultatams ir visiškam akmenų pašalinimui pateikta 7 lentelėje.

7 lentelė. Kompiuterinėje tomografijoje išmatuojamų rodiklių reikšmė gydymo rezultatams ir visiškam akmenų pašalinimui.

Rodiklis	Gydymo rezultatas	Atvejų skaičius	Vidurkis (SD)	p-reikšmė	Gydymo rezultatas	Atvejų skaičius	Vidurkis (SN)	p-reikšmė
AOA [mm]	Neliko arba <4 mm	47	97,94 18,05	0,111	Neliko akmenų	18	96,17 15,23	0,273
	Fragmentai >4 mm	24	105,88 22,36		Likutiniai fragmentai	53	102,13 21,06	
Maks. akmens dydis [mm]	Neliko arba <4 mm	47	7,73 2,84	0,001	Neliko akmenų	18	6,94 2,34	0,003
	Fragmentai >4 mm	24	10,23 2,88		Likutiniai fragmentai	53	9,13 3,11	
Akmens tūris [mm ³]	Neliko arba <4 mm	47	151,34 159,56	0,005	Neliko akmenų	18	113,38 131,56	0,010
	Fragmentai >4 mm	24	284,63 220,67		Likutiniai fragmentai	53	224,58 201,58	
Vidut. tankis [HU]	Neliko arba <4 mm	47	689,57 261,44	0,006	Neliko akmenų	18	661,33 245,07	0,087
	Fragmentai >4 mm	24	875,08 252,97		Likutiniai fragmentai	53	783,17 275,34	
Maks. tankio reikšmė [HU]	Neliko arba <4 mm	47	961,64 369,30	0,009	Neliko akmenų	18	975,06 365,29	0,375
	Fragmentai >4 mm	24	1191,83 268,18		Likutiniai fragmentai	53	1061,3 350,86	
SMLI ir AT santykis	Neliko arba <4 mm	47	4,02 3,08	0,002	Neliko akmenų	18	5,32 3,72	0,009
	Fragmentai >4 mm	24	1,87 1,58		Likutiniai fragmentai	53	2,60 2,08	

Sutrupinimai: HU – Haunsfildo vienetai; N – tiriamųjų skaičius; SN – standartinis nuokrypis; SMLI – Storz Medical litotripsijos indeksas; AOA – akmens- odos atstumas išmatuotas kompiuterinės tomografijos vaizduose; SMLI/AT – akmens sugertosios jėgos ir akmens tūrio santykis; Statistiškai reikšmingos p reikšmės paryškintos juodai.

Ryšys tarp gydymo rezultato ir įvairių klinikinių faktorių. Atliekant vienalybę logistinę regresiją, akmenų tūris, maksimalus akmenų dydis ir SMLI/AT santykis apėnkė kitas klinikines charakteristikas ir atskleidė didžiausią reikšmę sėkmingam gydymo rezultatui. Akmenų tūrio ir maksimalaus akmenų dydžio šansų santykis atitinkamai pasiekė 0,99 (0,99–1,00) ir 0,75 (0,62–0,90). Detalesni vienalybės logistinės regresijos rezultatai pateikti 8 lentelėje. Apskaičiuota AOA šansų santykio reikšmė– 0,98 (0,95–1,01), tačiau ji nepasiekė statistinio reikšmingumo lygmens ($p = 0,115$). SMLI/AT santykis turi didžiausią reikšmę gydymo sėkmei, šansų santykis 1,58 (1,15–2,17) ($p = 0,005$). Daugialypėje logistinės regresijos analizėje (8 lentelė) šie veiksniai neiškilo kaip statistiškai reikšmingi gydymo sėkmės prognostiniai veiksniai (visos p reikšmės viršijo 0,05 lygmenį).

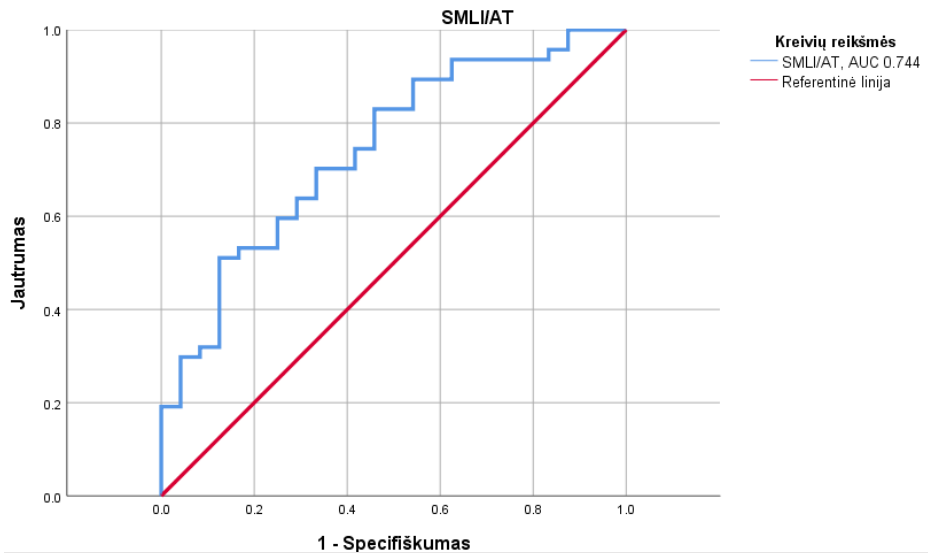
8 lentelė. Vienalybė ir daugialypė logistinės regresijos analizė ryšiui tarp įvairių klinikinių rodiklių ir sėkmingo gydymo nustatyti.

Rodiklis	Vienalybė			Daugialypė		
	ŠS	95 proc. PI	p reikšmė	ŠS	95 proc. PI	p reikšmė
Akmenų tūris [mm ³]	0,99	0,99–1,00	0,012	1,00	0,99–1,00	0,670
Maks. Akmenų dydis [mm]	0,75	0,62–0,90	0,002	0,77	0,52–1,13	0,174
Vidut. akmenų tankis [HU]	0,99	0,99–1,00	0,009	0,99	0,99–1,00	0,176
AOA	0,98	0,95–1,01	0,115	0,98	0,95–1,01	0,250
SMLI/AT santykis	1,58	1,15–2,17	0,005	1,06	0,68–1,65	0,811
SMLI suma	1,01	1,00–1,01	0,340	1,01	0,99–1,01	0,210

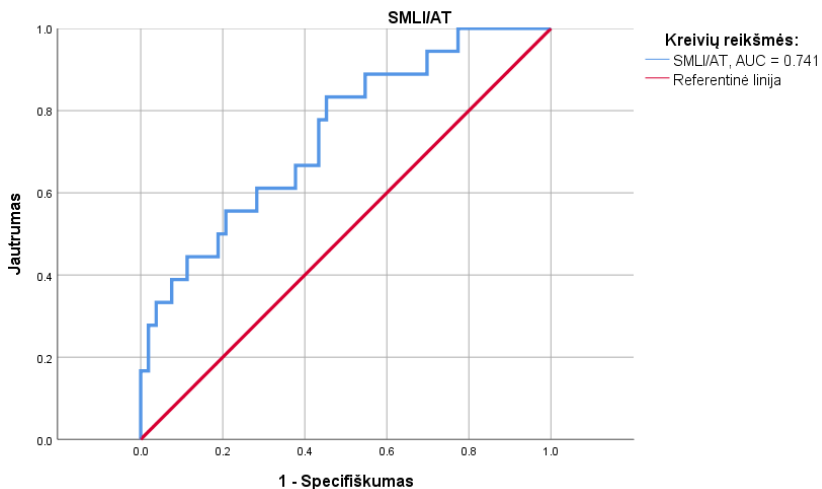
Sutrupinimai: HU – Haunsfieldeo vienetai; ŠS – šansų santykis; PI – 95 proc. pasikliautiniai intervalai; SMLI – Storz Medical litotripsijos indeksas; AOA – akmenų- odos atstumas išmatuotas kompiuterinės tomografijos vaizduose; SMLI/AT – akmenų sugertosios jėgos ir akmenų tūrio santykis; SMLI suma – visų EKLT procedūrų metu skirta energijos dozė akmeniui; Statistiškai reikšmingos p reikšmės paryškintos juodai.

Kiekvienam rodikliui buvo apskaičiuotos ir nupieštos ROC kreivės. SMLI/AT santykio plotas po kreive (AUC) buvo 0,744 ($p = 0,001$), SMLI sumos 0,587 ($p = 0,231$), atstumo nuo akmenų iki odos 0,364 ($p = 0,063$), akmenų tūrio 0,730 ($p = 0,002$), maksimalaus akmenų dydžio 0,740 ($p = 0,001$), o vidutinio akmenų tankio Haunsfieldeo vienetais 0,688 ($p = 0,010$). Paaiškėjo, jog svarbiausias nepriklausomas EKLT sėkmės prognostinis rodiklis yra SMLI/AT santykis (9 pav.), toliau sekė akmenų tūris ir maksimalus akmenų dydis (10 pav.).

Įvertinus ROC kreives buvo nustatytos optimalios šių klinikinių faktorių skaitinės vertės, iki kurių pasiekiamas geras gydymo rezultatas naudojant EKLT. Akmens tūrio optimali reikšmė yra 60 mm^3 (jautrumas 91,7 proc., specifiškumas 68,1 proc., Youden indeksas 0.598), maksimalaus akmens dydžio 5,7 mm (jautrumas 91,7 proc., specifiškumas 78,7 proc., Youden indeksas 0.704), vidutinio akmens tankio Hounsfieldo vienetais 450 (jautrumas 95.8 proc., specifiškumas 76,6 proc., Youden indeksas 0,724), SMLI/AT santykio 0,681 (jautrumas 93,6 proc., specifiškumas 70,8 proc., Youden indeksas 0,645).

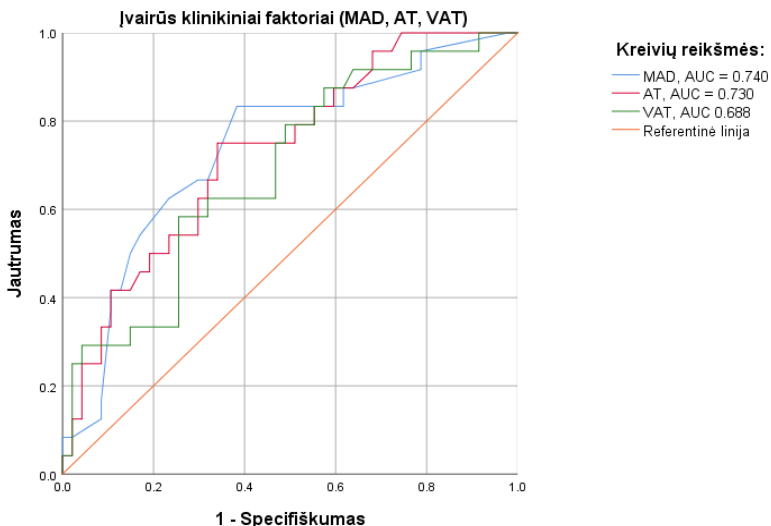


9 pav. SMLI/AT santykio ROC kreivės analizė gydymo EKLT rezultatui prognozuoti. Sutrumpinimai: SMLI/AT – SMLI ir akmens tūrio santykis; AUC – plotas po kreive, angl. *area under the curve*.



10 pav. Įvairių klinikinių faktorių ROC kreivių analizė gydymo EKLТ rezultatui prognozuoti. Sutrumpinimai: MAD – maksimalus akmenų diametras; AT – akmenų tūris; VAT – vidutinis akmenų tankis Haunsfieldo vienetais; AUC – plotas po kreive, angl. *area under the curve*.

Tolesnė ROC kreivių analizė atskleidė, kad SMLI/AT santykis taip pat yra tvirčiausias rodiklis, leidžiantis prognozuoti visišką akmenų pašalinimą po EKLТ, AUC yra 0,741 ($p = 0,002$). Optimali SMLI/AT santykio ribinė vertė yra 0,681 (jautrumas 0,94 ir 1 specifiškumas 0,71) (11 pav.).



11 pav. SMLI/AT santykio ROC kreivės analizė visiškam akmenų pašalinimui taikant EKLТ prognozuoti. Sutrumpinimai: SMLI/AT – SMLI ir akmenų tūrio santykis; AUC – plotas po kreive, angl. *area under the curve*.

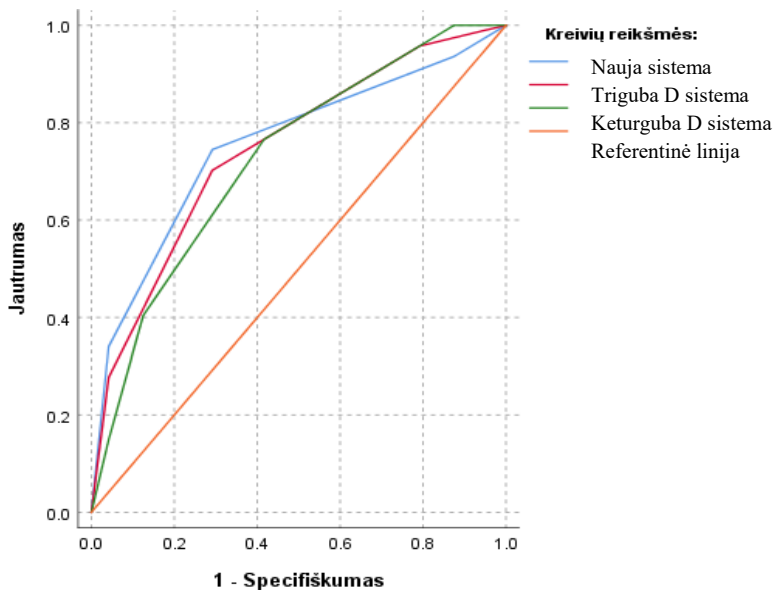
Galiausiai gydytiems pacientams buvo nustatyti trigubo D (angl. triple D) ir keturgubo D (angl. *Quadruple D*) skaičiavimo sistemų balai. Pacientai, kurių Trigubo D balai buvo 0, 1, 2 ir 3 atitinkamai pasiekė 33 proc., 48 proc., 76,9 proc. ir 92,9 proc. gerus gydymo rezultatus po EKLT (9 lentelė). Pacientams taip pat buvo apskaičiuotas keturgubos D sistemos balas. Papildomas taškas buvo pridėtas, jei akmens nebuvo apatinėje taurelėje. Keturgubos D sistemos balai – 0, 1, 2, 3 ir 4 – koreliavo su 0 proc., 50 proc., 70,8 proc., 85,7 proc. ir 87,5 proc. gerais gydymo rezultatais po EKLT (akmenų neliko arba skeveldros mažesnės nei 4 mm).

9 lentelė. Gydymo EKLT rezultatai priklausomai nuo surinkto trigubos D sistemos balų skaičiaus.

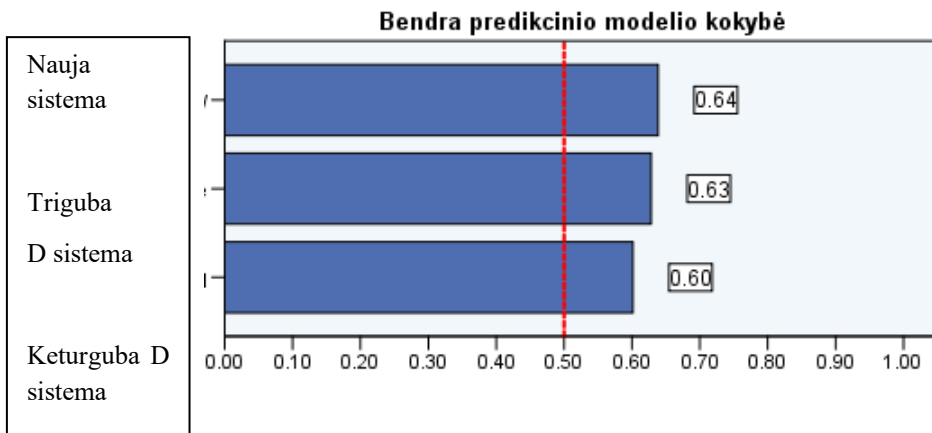
Trigubos D sistemos balų suma	Sėkmingas gydymas	Gydymo nesėkmė
0	33 proc. (2/6)	67 proc. (4/6)
1	48 proc. (12/25)	52 proc. (13/25)
2	76,9 proc. (20/26)	23,1 proc. (6/26)
3	92,9 proc. (13/14)	7,1 proc. (1/14)

Paaiškinimai: kuo didesnė balų suma surenkama, tuo geresni pacientų gydymo rezultatai. Sėkmingas gydymas- neliko akmenų po EKLT arba skeveldros mažesnės nei 4 mm. Gydymo nesėkmė- akmuo nesuskilo arba liko skeveldros didesnės nei 4mm.

AOA reikšmė gydymo rezultatams buvo silpnesnė nei SMLI/AT santykio, todėl panaudoję mūsų ankstesnės analizės rezultatus, pakeitėme įprastinėje triguboje D sistemoje naudotą faktorių, AOA, į naujai apskaičiuotą SMLI/AT santykio ribinę vertę 0,681. Tokia atnaujinta triguba D sistema buvo palyginta su įprastine triguba D ir keturguba D sistemomis. Buvo atlikta ROC kreivių analizė gydymo EKLT rezultatui ir sužinota, jog naujoji triguba D sistema tiksliausiai prognozuoja EKLT gydymo rezultatus (12 ir 13 pav.), AUC 0,775 ($p = 0,001$). Atitinkamai naujosios trigubo D sistemos balai 0, 1, 2 ir 3 koreliavo su sėkmingo gydymo rezultatais 30 proc., 47,4 proc., 76 proc. ir 94,1 proc.



12 pav. Trigubos, keturgubos ir atnaujintos trigubos D sistemų ROC kreivių ir prognostinių modelių analizė gydymo EKLТ rezultatui prognozuoti.



13 pav. Trigubos, keturgubos ir atnaujintos trigubos D sistemų prognostinių modelių kokybės palyginimas. Modelis, kurio kokybė 0,5 ir mažiau nėra tikslesnis nei atsitiktinis spėjimas.

Siekiant išsiaiškinti laboratorinių kraujo ir šlapimo rodiklių reikšmę gydymo EKLТ rezultatams buvo palyginti jų rezultatai tarp sėkmingai ir nesėkmingai gydytų pacientų, bet daugeliu atvejų nebuvo nustatyta nei vieno

reikšmingo skirtumo (visos p reikšmės daugiau nei 0,05). Vienintelis reikšmingas skirtumas nustatytas tarp sėkmingai ir nesėkmingai gydytų pacientų buvo fosforo kiekis kraujyje ($p = 0,007$). Detalios šių laboratorinių rodiklių reikšmės pateiktos žemiau 10 lentelėje.

10 lentelė. Tiriamųjų pacientų laboratorinių tyrimų rodikliai kraujyje ir šlapime ir jų reikšmė gydymo rezultatams.

Lab. rodiklis	Visi tiriamieji (N = 71)	Sėkmingas gydymas (N = 47)	Gydymo nesėkmė (N = 24)	p reikšmė
Kraujo tyrimai				
Kreatininas ($\mu\text{mol/l}$)	76,96 \pm 14,91	78,38 \pm 13,76	74,55 \pm 16,78	0,393
Šlapalas (mmol/l)	5,57 \pm 1,36	5,67 \pm 1,29	5,39 \pm 1,47	0,481
Šlapimo r. ($\mu\text{mol/l}$)	321,93 \pm 79,87	322 \pm 84,42	321,8 \pm 73,59	0,993
Natris (mmol/l)	143 \pm 1,31	143,26 \pm 1,86	142,55 \pm 1,36	0,141
Kalis (mmol/l)	4,18 \pm 1,24	4,19 \pm 13,94	4,30 \pm 0,96	0,608
Chloras (mmol/l)	105,39 \pm 2,43	105,47 \pm 2,38	105,25 \pm 2,57	0,751
Jon. kalcis (mmol/l)	1,18 \pm 0,09	1,17 \pm 0,08	1,19 \pm 0,13	0,421
Kalcis (mmol/l)	2,39 \pm 0,14	2,39 \pm 0,11	2,38 \pm 0,20	0,806
Magnis (mmol/l)	0,82 \pm 0,06	0,81 \pm 0,06	0,84 \pm 0,05	0,160
Fosforas (mmol/l)	1,05 \pm 0,15	1,08 \pm 0,14	0,98 \pm 0,12	0,007
PTH (pmol/l)	6,90 \pm 5,05	6,15 \pm 2,23	8,18 \pm 7,72	0,265
Šlapimo tyrimai				
BŠT pH	5,94 \pm 0,70	5,93 \pm 0,63	5,94 \pm 0,83	0,907
BŠT tankis	1,02 \pm 0,01	1,02 \pm 0,01	1,02 \pm 0,01	0,823
Kalis (mmol/l)	50,97 \pm 28,85	52,20 \pm 28,95	48,88 \pm 29,32	0,688
Natris (mmol/l)	97,31 \pm 45,04	100,94 \pm 48,54	91,15 \pm 38,80	0,446
Chloras (mmol/l)	110,43 \pm 52,54	115,29 \pm 57,37	43,21 \pm 9,67	0,380
Kalcis (mmol/l)	2,96 \pm 2,10	2,81 \pm 2,06	3,22 \pm 2,19	0,499
Fosforas (mmol/l)	13,05 \pm 14,07	14,83 \pm 2,54	12,36 \pm 1,31	0,784
Magnis (mmol/l)	2,45 \pm 2,08	2,38 \pm 0,41	2,27 \pm 1,51	0,618
Šlapimo r. (mmol/l)	2,62 \pm 1,28	2,71 \pm 1,43	2,46 \pm 1,01	0,500
Kreatininas (mmol/l)	8,43 \pm 6,51	8,85 \pm 7,30	7,70 \pm 5,01	0,536

Sutrumpinimai: BŠT- bendras šlapimo tyrimas; PTH – prieskydinių liaukų hormonas; Paaikškinimas: kraujo tyrimai buvo atliekami iš tiriamųjų veninio kraujo, o šlapimo tyrimų rodikliai imant vienkartinį šlapimo tyrimą, nerenkant paros šlapimo;

Neradus ryšio tarp šlapimo laboratorinių vienkartinųjų tyrimų reikšmių ir gydymo EKLT rezultato tolimesnė analizė neatlikta. Kraujo biocheminių rodiklių reikšmė gydymo EKLT rezultatui buvo toliau analizuota pasitelkiant vienalybę ir daugialybę logistinę regresiją. Jos rezultatai pateikiami 11 lentelėje. Fosforo kiekis kraujyje išliko statistiškai reikšmingu rodikliu

gydymo EKLT rezultatams tiek vienalypės, tiek daugialypės logistinės regresijos analizės metu.

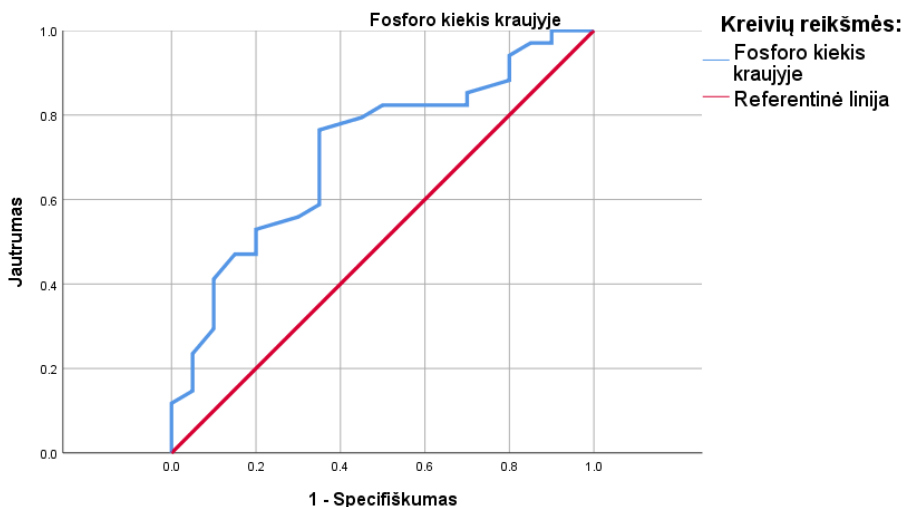
11 lentelė. Tiriamųjų pacientų biocheminių kraujo rodiklių reikšmė gydymo EKLT rezultatams naudojant vienalybę ir daugialypę logistinės regresijos analizę.

Rodiklis	Vienalypė			Daugialypė		
	ŠS	95 proc. PI	<i>p</i> reikšmė	ŠS	95 proc. PI	<i>p</i> reikšmė
Fosforas	1,071	1,013- 1,132	0,015	1,077	1,010- 1,148	0,023
Magnis	0,932	0,843- 1,030	0,169	0,912	0,814- 1,021	0,108
Natris	1,295	0,916- 1,830	0,144	1,418	0,962- 2,091	0,078
PTH	0,899	0,745- 1,085	0,269	0,879	0,649- 1,191	0,405

Sutrumpinimai: PTH – prieskydinių liaukų hormonas; ŠS – šansų santykis; PI – 95% pasikliautiniai intervalai;

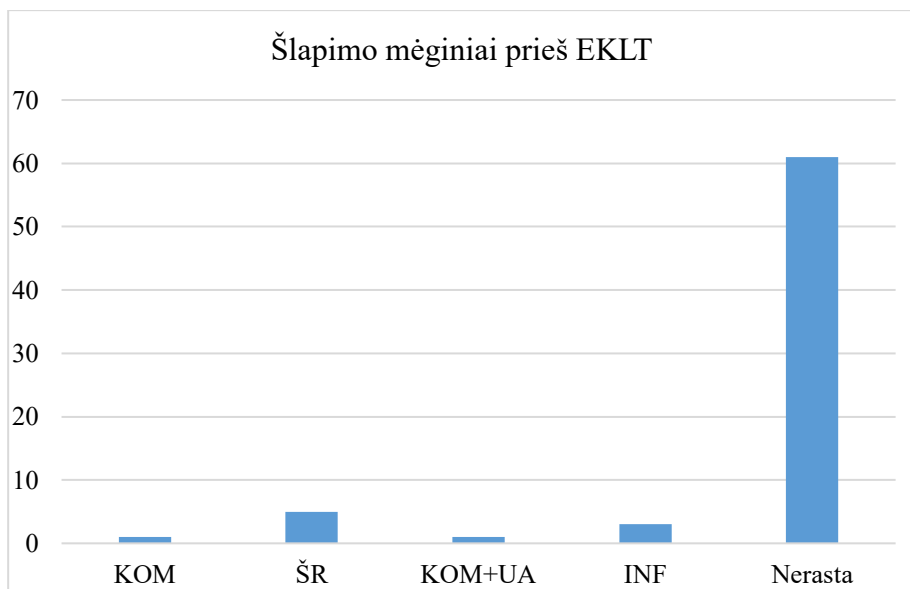
Statistiškai reikšmingos *p* reikšmės paryškintos juodai.

Kiekvienam analizuotam rodikliui buvo apskaičiuotos ir nupieštos ROC kreivės, atlikta analizė. Fosforo kiekio kraujyje plotas po kreive (AUC) buvo 0,715 ($p = 0,009$), magnio kiekio kraujyje 0,401 ($p = 0,227$), natrio kiekio kraujyje 0,618 ($p = 0,149$), PTH 0,435 ($p = 0,425$). Paaiškėjo, jog svarbiausias nepriklausomas EKLT sėkmės prognostinis rodiklis yra fosforo kiekis kraujyje. Šio rodiklio ROC kreivė parodyta 14 pav.



14 paveikslėlis. Fosforo kiekio kraujyje ROC kreivė sėkmingam EKLT gydymo rezultatui prognozuoti. Sutrumpinimai: AUC – plotas po kreive, angl. *area under the curve*.

Taip pat buvo atlikta prieš EKLT procedūras paimtų šlapimo mėginių FTIR ATR analizė. Net 61 (85,9 proc.) bandinyje nebuvo nustatyta reikšmingų nuosėdų arba jų iš viso nebuvo, 1 (1,4 proc.) nustatyti kalcio oksalato monohidrato kristalai, 5 (7 proc.) nustatyti šlapimo rūgšties depositai, 1 (1,4 proc.) mišri sudėtis iš kalcio oksalato monohidrato ir šlapimo rūgšties, 3 (4,2 proc.) nustatytas karboksiapatitas, kuris būdingas infekcinės kilmės akmenims. Detalūs rezultatai pateikti 15 pav. Tyrimo metu taip pat buvo paimti mėginiai iš karto po ekstrakorporinės litotripsijos, tikintis, jog tiriamoje medžiagoje bus pakankamai susidariusių akmenų dulkių tikslesnei akmenų sudėčiai nustatyti, bet dėl didelio užteršimo kraujo elementais ir baltymais nuosėdų nustatymas nebuvo įmanomas.



Sutrumpinimai: KOM- kalcio oksalato monohidratas; ŠR- šlapimo rūgšties nuosėdos; KOM+ŠR- kalcio oksalato monohidrato ir šlapimo rūgšties mišrios nuosėdos; INF- karboksiapatito nuosėdos; NERASTA- nuosėdos nereikšmingos arba neaptikta nuosėdų.

15 paveikslėlis. Šlapimo mėginių, paimtų iki ekstrakorporinės litotripsijos, sudėties analizės FTIR ATR metodu rezultatai.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

5.1. Endoskopiškai operuotų pacientų analizės rezultatų aptarimas

EAU rekomenduoja nustatyti inkstų akmenų biocheminę sudėtį. Tai yra būtina norint suprasti akmens atsiradimo etiologiją ir skirti tinkamas profilaktines ir prevencines priemones (16). Drėgna cheminė inkstų akmenų analizė- vienas populiariausių metodų akmenų sudėčiai nustatyti. Deja, šis būdas yra gana netikslus dėl klaidingai teigiamų ir klaidingai neigiamų rezultatų ir negali atskirti įvairių kristalų fazių. EAU jau eilę metų neberekomenduoja naudoti šio metodo akmenų sudėties diagnostikai dėl jo netikslumo (16). Gairėse rekomenduojama naudoti infraraudonųjų spindulių spektroskopiją arba rentgeno spindulių difrakciją. Panašiu tikslumu pasižymi ir analizė poliarizuojančiu mikroskopu, bet šis metodas brangesnis ir netikslus, kuomet tiriami akmenys yra mišrios sudėties (247).

Operuotų tiriamųjų analizės rezultatai atskleidė, jog FTIR ATR metodas yra pakankamai tikslus ir greitas metodas galutinei akmens sudėčiai nustatyti tiriant litotripsijos metu susidarancias dulkes, net ir neturint pašalintų akmenų fragmentų. Toks akmenų sudėties ištyrimas atitinka dabartines akmenų šalinimo operacijų tendencijas. Šiuolaikinėje endourologijoje, kurioje naudojant įvairaus pajėgumo lazerius dažniausiai pasirenkama skaldymo iki dulkių taktika (248,249) Litotripsija lazeriu iki dulkių tampa populiariesne technika šalinant akmenis. Pastaraisiais metais į klinikinę praktiką buvo įdiegti dar galingesni skaldymo prietaisai: Tulio ir Tulio pulsinis lazeriai, kurie leidžia šalinti akmenis didesniu impulsų dažniu ir jėga nei naudojant senesnio tipo lazerius (250–252).

Įvairių akmenų sudėtis gali būti tiksliai nustatyta panaudojant nedidelį kiekį šlapimo su skaldomo akmens dulkėmis, kuris paimamas operacijos metu. Didžiausias tikslumas pasiektas tiriant nuosėdas, kurios susidarė gydant šlapimo rūgšties akmenis (jautrumas 100 proc., specifiškumas 98,3 proc.). Kitų akmenų tipų identifikavimas FTIR ATR metodu taip pat buvo labai tikslus, pasiekė net 83,3 proc. jautrumo ir 100 proc. specifiškumo rodiklius. Analizuojant šlapimo bandinius su dulkėmis, kurios susidaro endoskopinių operacijų metu, net 92,7 proc. atvejų, infraraudonųjų spindulių spektroskopijos rezultatai visiškai arba iš dalies sutapo su galutine akmens sudėtimi. Bendras visiškai atitikimas pasiektas 82,4 proc. atvejų.

Skirtingų akmenų rūšys pasižymi skirtingu kiekiu dulkių, kuris susidaro akmens skaldymo metu. Mūsų atliktame tyrime iš 10 atvejų, kuomet paimtame šlapimo mėginyje buvo nepakankamas kiekis dulkių, taip nutiko net 6 (60 proc.) kartus, kuomet galutinė akmens fragmentų analizė parodė kalcio

oksalato monohidrato kristalus. Tik 2 (20 proc.) kartus taip nutiko, kuomet buvo skaldomi šlapimo rūgšties akmenys ir 2 (20 proc.) atvejai nustatyti, kuomet buvo skaldomi mišrūs arba infekciniai akmenys. Šie mėginių kokybės rezultatai parodo, jog šlapimo nuosėdų mėginio kokybei didelę reikšmę turi skaldomo akmens rūšis, todėl ateityje siekiant dar pagerinti metodo tikslumą reikėtų didinti imamo bandinio kiekį, stengtis paimti bent 20 mililitrų (253). Ypač daug dulkių susidaro skaldant šlapimo rūgšties akmenis, kurie yra minkštesni, trapesni ir skyla į didelį kiekį smulkių dalelių. Tokio tipo akmenų sudėties nustatymas FTIR ATR metodu yra labai lengvas ir pasižymi ypatingai aukštu specifiskumu, jautrumu ir tikslumu (253). Svarbu suprasti, jog endourologijoje akmenų dulkėmis laikomos dalelės, kurių dydis neviršija 250 mikrometro. Tokios dalelės laisvai plūduriuoja, lėtai nusėda inksto kolektorikoje ir gali būti lengvai aspiruojamos ištyrimui operacijos metu (254).

Išanalizavus FTIR ATR metodu paimtą šlapimą prieš operaciją, jo sudėtis neatitiko galutinės akmens sudėties net 48,5 proc. atvejų, atitiko iš dalies – 16,2 proc., o visiškai atitikimas gautas vos – 35,3 proc. atvejų. Įvertinę FTIR ATR spektroskopijos pasiektus rezultatus, galima teigti, jog spektroskopinė šlapimo, kuris imamas atsitiktinai, vienkartinai iki operacijos, analizė nėra pakankamai tikslus metodas galutinei akmens sudėčiai nustatyti ir turėtų būti naudojami kiti metodai: imamos dulkės skaldymo metu arba tiriami akmens gabalėliai paimti operacijos metu. Literatūroje galima rasti pranešimų, jog tiriant paros šlapimo mėginius, FTIR-ATR metodu, galima nustatyti tam tikros retos rūšies akmenis, pavyzdžiui, cistino (255).

FTIR ATR metodu ištirtų akmenų fragmenų sudėtis buvo labai panaši į šlapimo bandinių, su litotripsijos metu susidariusiomis dulkėmis. Dažniausios randamos nuosėdos buvo grynas kalcio oksalato monohidratas, kuris buvo nustatytas 54,4 proc. atvejų. Gryna šlapimo rūgštis rasta 14,7 proc. mėginių, mišrios rūšies nuosėdos (kalcio oksalato monohidratas su šlapimo rūgštimi) – 19,1 proc., o kitos nuosėdos, tokios kaip struvitas, kalcio fosfatas ir karbonatinis apatitas – 11,8 proc. mėginių. Tokie pasiekti rezultatai atitinka literatūroje pateikiamus įvairių akmenų rūšių paplitimo duomenis (256,257).

5.2. Pacientų gydytų EKLT analizės rezultatų aptarimas

Tyrimo metu geras gydymo rezultatas taikant EKLT pasiektas 66,2 proc. atvejų: 25,4 proc. tiriamųjų visiškai neliko akmenų po EKLT procedūrų, 40,8 proc. liko kliniškai nereikšmingos skeveldros iki 4 mm. 33,8 proc. pacientų gydymas buvo nesėkmingas, akmuo nesuskilo arba liko skeveldros

didesnės nei 4 mm. Tokie gydymo rezultatai tiriamųjų grupėje atitinka literatūroje pateikiamus duomenis (258–260).

Daliai pacientų buvo atlikta tik viena EKLT procedūra dėl įvykusios kolikos ar stentavimo poreikio. Skubus šlapimtakio stentavimas ar papildomos endoskopinės operacijos akmenų šalinimui buvo reikalingos 31 proc. pacientų. Atsižvelgiant į atliktų EKLT procedūrų kiekį tiriamiesiems, gydymas buvo efektyvus 59,3 proc. atvejų kuomet atlikta viena EKLT procedūra ir 70,5 proc. kuomet atliktos dvi EKLT procedūros.

63,4 proc. pacientų akmens lokalizacija buvo apatinė taurelė. Remiantis didelės apimties akmenų gydymo metaanalize, panašus kiekis akmenų būna tokios lokalizacijos (261). Akmens vieta inkste neturėjo reikšmės galutiniam gydymo rezultatui, akmens skilimui. Gydymas buvo efektyvus 64,2 proc. pacientų, kurių akmuo buvo apatinėje taurelėje ir 69,2 proc. kuomet akmuo buvo kitoje inksto vietoje. Kita vertus, akmens buvimas apatinėje taurelėje buvo kliniškai reikšmingas faktorius vertinant ar pavyko gydymo metu pašalinti visiškai akmenį. Pacientų, kurių akmuo buvo apatinėje taurelėje tik 15,6 proc. pavyko visiškai pašalinti akmenį taikant EKLT, o pacientams, kurių akmuo buvo kitos lokalizacijos, net 42,3 proc. atvejų. Pasaulyje, remiantis įvairių studijų duomenimis, siekiant pagerinti skeveldrų pašalinimą iš apatinės taurelės po EKLT yra taikomos pagalbinės priemonės: medikamentai ir pozicinė terapija (262,263), vibruojantys prietaisai (264), ultrasoninių bangų technologija ir adhezinės medžiagos (265). Akmens lokalizacija nepadidino rizikos, jog bus reikalinga papildoma intervencija akmens visiškam šalinimui ar stentavimas dėl kolikos.

Įvairūs klinikiniai faktoriai turi reikšmės gydymo rezultatams. Geri gydymo taikant EKLT rezultatai (akmenų neliko arba liko kliniškai nereikšmingos skeveldros, kurios mažesnės nei 4 mm) yra susiję su vidutiniu akmens tankiu, akmens tūriu, akmens didžiausiu matmeniu ir didesniu sugertos energijos kiekiu vienam akmens tūrio vienetui (SMLI/AT). Visų šių faktorių vidutinės reikšmės statistiškai reikšmingai skiriasi tarp sėkmingai ir nesėkmingai gydytų pacientų grupių. Įvairių autorių atliktuose tyrimuose akmens tankis turi reikšmės EKLT rezultatams. Pagal skirtingus autorius jis turi skirtingas ribines vertes, kurios svyruoja nuo 600 iki 1000 HU (231–236). Panašu, jog atliekant EKLT didesnio tankio akmenims suskilti reikia didesnio smūginių bangų kiekio (223,236,237) Pastarųjų metų studijose dauguma autorių naudoja 815–1000 HU ribinę vertę (228)(32,226)(239)(240). Kiti autoriai taip pat paskelbė apie geresnius EKLT gydymo rezultatus pacientams, kurių akmenų tankis buvo mažesnis nei 500 HU (219) (220). Mūsų studijos duomenys panašūs: geriausi EKLT rezultatai pasiekiami, jei skaldomo akmens vidutinis tankis HU yra mažesnis nei 450. Sėkmingai gydytų EKLT

pacientų akmenų vidutinis tankis buvo $689,57 \pm 261,44$ HU, o nesėkmingai-
 $875,08 \pm 252,97$ HU.

Akmens dydis kaip EKLT sėkmės prognostinis rodiklis vienija kone visas studijas pastarųjų metų literatūroje (8,12,220,228,229,241). Mūsų atliktos studijos duomenimis, sėkmingai gydytų EKLT pacientų akmens tūris buvo $151,34 \pm 159,56$ mm³, palyginus su nesėkmingai gydytų pacientų akmenų tūriu $284,63 \pm 220,67$ mm³. Taip pat reikšmingai skyrėsi maksimalus akmens dydis tarp grupių: $7,73 \pm 2,84$ mm sėkmingai gydytų ir $10,23 \pm 2,88$ mm gydytų nesėkmingai grupėje.

Atliekant vienalybę logistinę regresiją, akmens tūris, maksimalus akmens dydis ir SMLI/AT santykis aplenkė kitas kliniškes charakteristikas. Po analizės paaiškėjo, jog SMLI/AT santykis turi didžiausią reikšmę gydymo sėkmei. Apskaičiavus SMLI/AT santykį EKLT gydytiems pacientams, buvo pastebėtas reikšmingas skirtumas: sėkmingai gydytų SMLI/AT santykis buvo $4,02 \pm 3,07$, nesėkmingai gydytų $1,87 \pm 1,58$.

Toliau, atlikus šių faktorių ROC kreivių analizę, atskleista, jog svarbiausias nepriklausomas EKLT sėkmės prognostinis rodiklis yra SMLI/AT santykis (žr. 9 pav.), toliau seka akmens tūris ir maksimalus akmens dydis (žr. 10 pav.). Detalesnė ROC kreivių analizė parodė, kad SMLI/AT santykis taip pat yra tvirčiausias rodiklis, leidžiantis prognozuoti visišką akmenų pašalinimą po EKLT (nelieka visiškai likutinių fragmentų ar akmens) (žr. 11 pav.). Kritinė SMLI/AT santykio ribinė vertė yra 0,681. Vienintelė kita studija, kurioje buvo analizuotas SMLI indekso ir akmens dydžio santykio reikšmė EKLT rezultatams, taip pat gavo panašius rezultatus ir pateikė išvadą, jog SMLI ir akmens dydžio santykis yra vienas svarbiausių iš EKLT sėkmę prognozuojančių faktorių (266).

Galiausiai gydytiems pacientams buvo nustatyti trigubo D (angl. *Triple D*) ir keturgubo D (angl. *Quadruple D*) skaičiavimo sistemų balai. Pacientai, kurių Trigubo D balai buvo 0, 1, 2 ir 3 atitinkamai pasiekė 33 proc., 48 proc., 76,9 proc. ir 92,9 proc. gerus gydymo rezultatus po EKLT. Pacientams taip pat buvo apskaičiuotas keturgubos D sistemos balas. Papildomas taškas buvo pridėtas, jei akmens nebuvo apatinėje taurelėje. Keturgubos D sistemos balai – 0, 1, 2, 3 ir 4 – koreliavo su 0 proc., 50 proc., 70,8 proc., 85,7 proc. ir 87,5 proc. gerais gydymo rezultatais po EKLT (akmenų neliko arba skeveldros mažesnės nei 4 mm). Kaip ir minėta anksčiau, atlikus įvairių faktorių reikšmės EKLT rezultatams analizę, atstumo nuo odos iki akmens reikšmė gydymo rezultatams buvo silpnesnė nei SMLI/AT santykio, todėl, pakeitėme įprastinėje triguboje D sistemoje naudotą faktorių, atstumą nuo odos iki akmens, į naujai apskaičiuotą SMLI/AT santykio ribinę vertę 0,681. Tokia atnaujinta triguba D sistema buvo palyginta su įprastine triguba D ir keturguba

D sistemomis. Buvo atlikta ROC kreivių analizė gydymo EKLТ rezultatui ir sužinota, jog naujoji triguba D sistema tiksliausiai prognozuoja EKLТ gydymo rezultatus (žr. 12 ir 13 pav.). Atitinkamai naujosios trigubo D sistemos balai 0, 1, 2 ir 3 koreliavo su sėkmingo gydymo rezultatais 30 proc., 47,4 proc., 76 proc. ir 94,1 proc.

EKLТ rezultatui prognozuoti labai svarbi tinkama pacientų atranka. Ją palengvina tinkamas tikslių predikcinių sistemų naudojimas. Atliktame tyrime atstumo nuo odos iki akmens reikšmė gydymo rezultatams buvo silpnesnė nei SMLI/AT santykio. Pakeitus įprastinėje triguboje D sistemoje naudotą atstumą nuo odos iki akmens į naujai apskaičiuotą SMLI/AT santykio ribinę vertę 0,681, nustatėme, jog tokia atnaujinta triguba D sistema tiksliausiai prognozuoja EKLТ baigtį.

Siekiant išsiaiškinti laboratorinių kraujo ir šlapimo rodiklių reikšmę gydymo EKLТ rezultatams buvo palyginti jų rezultatai tarp sėkmingai ir nesėkmingai gydytų pacientų, bet daugeliu atvejų nebuvo nustatyta nei vieno reikšmingo skirtumo. Vienintelis reikšmingas skirtumas nustatytas tarp sėkmingai ir nesėkmingai gydytų pacientų buvo fosforo kiekis kraujyje. Neradus ryšio tarp vienkartinio šlapimo mėginio laboratorinių tyrimų reikšmių ir gydymo EKLТ rezultato tolimesnė analizė neatlikta. Kraujo biocheminių rodiklių reikšmė gydymo EKLТ rezultatui buvo toliau analizuota pasitelkiant vienalybę ir daugialybę logistinę regresiją (žr. 11 lentelę). Fosforo kiekis kraujyje išliko statistiškai reikšmingu rodikliu gydymo EKLТ rezultatams tiek vienalybės, tiek daugialypės logistinės regresijos analizės metu. Toliau kiekvienam analizuotam rodikliui: magniui, fosforui, natriui ir PTH buvo apskaičiuotos ir nupieštos ROC kreivės, atlikta analizė. Paaiškėjo, jog svarbiausias nepriklausomas EKLТ sėkmės prognostinis laboratorinis kraujo rodiklis yra fosforo kiekis kraujyje. Šio rodiklio ROC kreivė parodyta 14 pav. Hiperfosfatemija (aukštas fosforo kiekis kraujyje) yra dažniausiai būdinga vyresniems pacientams ir turintiems lėtinį inkstų nepakankamumą (267), kurie yra padidintos akmenų formavimosi rizikos grupėje. Atlikus išsamią mokslinių studijų duomenų bazių paiešką, nepavyko rasti nė vienos studijos, kuri būtų vertinusi fosforo kiekio kraujyje reikšmę akmens skilimui ar EKLТ efektyvumui. Yra žinoma, jog fosforo perteklius gali būti šalinamas su šlapimu, ko pasekoje, teoriškai, gali padidėti kalcio fosfatinių, brušito tipo akmenų formavimosi rizika. Tokie akmenys yra trapesni, minkštesni, jų tankis Hounsfieldo vienetais mažesnis, todėl taikant jų gydymui EKLТ gali būti pasiekiami geresni rezultatai (268–271). Norint įrodyti fosforo kiekio kraujyje reikšmę EKLТ rezultatams, reikėtų atlikti didesnės imties, daugiacentrius ir prospektyvinius tyrimus.

Prieš EKLT paimtų vienkartinų šlapimo mėginių FTIR-ATR sudėties analizė parodė, jog šis tyrimas nėra pakankamai tikslus akmenų sudėčiai nustatyti, nes net 61 atvejų (85,9 proc.) bandinyje nebuvo nustatyta reikšmingų nuosėdų arba jų iš viso nebuvo, 1 (1,4 proc.) nustatyti kalcio oksalato monohidrato kristalai, 5 (7%) nustatyti šlapimo rūgšties depositai, 1 (1,4 proc.) mišri sudėtis iš kalcio oksalato monohidrato ir šlapimo rūgšties, 3 (4,2 proc.) nustatytas karboksiapatitas, kuris būdingas infekcinės kilmės akmenims. Šlapimo bandiniai paimti iš karto po ekstrakorporinės litotripsijos taip pat nėra tinkami akmens sudėties nustatymui, nes dėl didelio užteršimo kraujo elementais ir baltymais, kurie susidaro atliekant EKLT procedūras.

5.3. Atlikto biomedicinio tyrimo trūkumai ir apribojimai

Nepaisant gautų reikšmingų rezultatų, vertėtų paminėti pagrindinius atlikto biomedicininio tyrimo trūkumus ir apribojimus. Atliktas darbas yra vieno klinikinio centro tyrimas, todėl jis turi trūkumų, kai taikomas platesnei pacientų, chirurgų ir įstaigų populiacijai. Gautus rezultatus ateityje reikėtų patvirtinti daugiacentriuose, platesnės ir didesnės imties tyrimuose.

Sąlyginai nedidelę tyrimo imtį nulėmė ir atlikto darbo laikas- COVID 19 pandemija. Jos metu sumažėjo planinio darbo apimtys, dalis pacientų bijojo dalyvauti tyrime dėl padidintos rizikos užsikrėsti COVID 19 virusu gydymo metu, buvo sunku įtraukti pakankamą kiekį tiriamųjų.

Daliai pacientų, kuriems buvo imami mėginiai FTIR-ATR analizei nebuvo rasta nuosėdų bandiniuose. Tokią neatitiktį galėjo nulemti mėginių paėmimo mokymosi kreivė, gausi urologų, atlikusių operacijas komanda, techninės klaidos mėginio paėmimo operacijos metu (neuždaroma fiz. skysčio plovimo sklendė endoskopiniame instrumente). Tikėtina, jog ilgainiui padidėjus personalo patirčiai, netinkama bandinių paėmimo rizika sumažėtų iki minimalios ir dar pagerėtų FTIR-ATR metodo tikslumas galutinei akmens sudėčiai nustatyti iš šlapimo nuosėdų, kurios gaunamos skaldant akmenis lazeriu operacijų metu.

6. IŠVADOS

1. Kompiuterinėje tomografijoje išmatuojami rodikliai: vidutinis akmens tankis, akmens tūris, akmens didžiausias matmuo ir SMLI/AT lemia gerus gydymo EKLT rezultatus.
2. Svarbiausias nepriklausomas EKLT sėkmės prognostinis rodiklis yra SMLI/AT santykis. Taip pat SMLI/AT santykis- tvirčiausias rodiklis, leidžiantis prognozuoti visišką akmenų pašalinimą po EKLT. Optimali SMLI/AT santykio ribinė vertė yra 0,681. Panaudojus šią SMLI/AT vertę vietoje AOA triguboje D balų skaičiavimo sistemoje, galima tiksliai prognozuoti EKLT baigtį.
3. Vienkartinio bendrojo šlapimo tyrimo rodikliai (pH, santykinis tankis) ir vienkartinio šlapimo tyrimo biocheminiai rodikliai (kreatininas, šlapimo rūgštis, natrias, kalis, chloras, magnis, fosforas) neturi ryšio su EKLT rezultatais ir neturi reikšmės prognozuojant EKLT baigtis.
4. Fosforo kiekis kraujyje yra vienintelis reikšmingas kraujo biocheminis prognostinis rodiklis gydymo EKLT baigčiai. Šio radinio reikšmę reikėtų įvertinti didesnės imties tyrimuose.
5. FTIR ATR metodas yra tinkamas galutinei akmens sudėčiai nustatyti tiriant šlapimo mėginius, kurie paimami operacijos metu skaldant akmenis į dulkes lazerinės litotripsijos metu ir pasižymi dideliu tikslumu nustatans įvairios sudėties akmenis.
6. FTIR-ATR metodas, tiriant vienkartinius mėginius su šlapimo nuosėdomis, kurios imamos iki operacijos ar EKLT, nėra pakankamai tikslus galutinei akmens sudėčiai nustatyti.

7. REKOMENDACIJOS

1. Gydomo EKLТ sėkmė priklauso nuo įvairių klinikinių faktorių: akmens dydžio (akmens didžiausio diametro, akmens tūrio), akmens vidutinio tankio išmatuoto Haunsfielдо vienetais ir nuo SMLI/Akmens tūrio santykio. Rekomenduojama įvertinti šiuos veiksnius prieš pasirenkant gydymą EKLТ.
2. Pacientų atrankai prieš EKLТ vertėtų naudoti įvairias sėkmingo gydymo prognostines skaičiavimo sistemas: tribubą D (angl. Triple D), keturgubą D (angl. Quadruple D) arba atnaujintą trigubą D (angl. New triple D) sistemą su SMLI/AT santykiu. Jos yra gana tikslios ir naudoja lengvai išmatuojamus klinikinius faktorius.
3. Svarbiausias prognostinis rodiklis EKLТ sėkmei- SMLI/AT. VUL Santaros klinikose naudojamo EKLТ prietaiso SMLI/AT kritinė reikšmė, taikant įprastinį procedūros atlikimo protokolą, (3000 smūginių bangų; 1,5 Hz dažnis) yra 0,681. Kiekvienas gydymo centras gali retrospektyviai įvertinti vidutinę akmens sugeriamą energiją procedūros seanso metu, paciento turimo akmens tūrį kompiuterinės tomografijos vaizduose ir apskaičiuoti ar EKLТ procedūrų metu tenkantis energijos kiekis akmeniui bus pakankamas norint pasiekti gerų gydymo rezultatų ir akmens pašalinimo.
4. Vienkartinio šlapimo tyrimo bendrieji rodikliai (pH, santykinis tankis), biocheminiai rodikliai (kreatininas, šlapimo rūgštis, natris, kalis, chloras, magnis, fosforas) ir vienkartiniai biocheminiai kraujo rodikliai (kreatininas, šlapimo rūgštis, magnis, kalcis, jonizuotas kalcis, kalis, natris, chloras, PTH) neturi reikšmės gydymo EKLТ rezultatams. Fosforo kiekio kraujyje reikšmę EKLТ rezultatams reikėtų įvertinti didesnės imties tyrimuose.
5. FTIR ATR metodas yra tinkamas galutinei akmens sudėčiai nustatyti tiriant šlapimo mėginius su akmens dulkėmis susidariusiomis lazerinės litotripsijos metu. Metodas yra pakankamai tikslus nustatant įvairios sudėties akmenis. Svarbu paimti bent 10-20 ml skysčio, stengtis išvengti kraujingo turinio. Toks metodas leidžia sumažinti operacijų kaštus, nes nebėra būtinas krepšelis akmens fragmentams pašalinti, kurie įprastai būtų naudojami sudėčiai nustatyti.
6. FTIR ATR metodas, galutinei akmens sudėčiai nustatyti naudojant atsitiktinius vienkartinius šlapimo mėginius iki akmenų šalinimo operacijos ar EKLТ, nėra pakankamai tikslus. Vietoje jos reikėtų imti šlapimą lazerinės litotripsijos metu su dulkėmis arba tirti akmens fragmentus pašalintus kilpa.

8. PUBLIKACIJŲ IR PRANEŠIMŲ SĄRAŠAS

8.1. Straipsniai disertacijos tema

- Snicorius M, Drevinskaite M, Miglinas M, Cekauskas A, Stadulyte M, Bandzeviciute R, Ceponkus J, Sablinskas V, Želvys A. A Novel Infrared Spectroscopy Method for Analysis of Stone Dust for Establishing Final Composition of Urolithiasis. *Eur Urol Open Sci.* 2022 Dec 15;47:36-42. doi: 10.1016/j.euros.2022.11.007.
- Snicorius M, Drevinskaitė M, Miglinas M, Čekauskas A, Urbonienė V, Bandzevičiūtė R, Čeponkus J, Šablinskas V, Želvys A. A Prospective Study on the Impact of Clinical Factors and Adjusted Triple D System for Success Rate of ESWL. *Medicina (Kaunas).* 2023 Oct 13;59(10):1827. doi: 10.3390/medicina59101827.
- Snicorius M, Bakavicius A, Cekauskas A, Miglinas M, Platkevicus G, Želvys A. Factors influencing extracorporeal shock wave lithotripsy efficiency for optimal patient selection. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2021 Jun;16(2):409-416. doi: 10.5114/wiitm.2021.103915.

8.2. Pranešimai disertacijos tema

- M. Snicorius, Bakavicius A, Cekauskas A, Miglinas M, Platkevicus G, Želvys. Factors influencing extracorporeal shock wave lithotripsy efficiency for optimal patient selection. *Virtualus kongresas „World Urology and Nephrology congress“.* E- posterio pristatymas nuotoliniu būdu. 2021 spalio 4-6.
- M. Snicorius, A. Želvys, M. Miglinas, M. Stadulytė, R. Bandzeviciūtė, J. Čeponkus, V. Šablinskas. FTIR ATR spectroscopy of urinary sediments and computed tomography as prediction tools for final stone composition. *7th Baltic Meeting in conjunction with the EAU.* 2022 gegužės 27-28. Vilnius, Lietuva.
- Ladukas A., Snicorius M., Želvys A. Complicated removal of encrusted ureteral stent using vacuum-assisted mini-percutaneous nephrolithotomy: A case report. *7th Baltic Meeting in conjunction with the EAU.* 2022 gegužės 27-28. Vilnius, Lietuva.
- M. Stadulytė, R. Bandzevičiūtė, J. Čeponkus, M. Snicorius, A. Želvys, V. Šablinskas. INFRARED SPECTROSCOPY OF URINARY DEPOSITS. *Open readings 2022.* 2022 kovo 15-18. Vilnius, Lietuva.
- M. Snicorius, A. Želvys, M. Miglinas, A. Cekauskas, M. Stadulyte, R. Bandzeviciute, J. Ceponkus, V. Šablinskas, M. Drevinskaite. Predicting

final stone composition with infrared spectroscopy of stone dust. 8th Baltic meeting in conjunction with the EAU. 2023 gegužēs 26-27. Ryga, Latvija.

9. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Abufaraj M, Al Karmi J, Yang L. Prevalence and trends of urolithiasis among adults. *Curr Opin Urol.* 2022 Jul 1;32(4):425–32.
2. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol.* 2017 Sep 17;35(9):1301–20.
3. Wagner CA. Etiopathogenic factors of urolithiasis. *Arch Esp Urol.* 2021 Jan;74(1):16–23.
4. Tasian GE, Kabarriti AE, Kalmus A, Furth SL. Kidney Stone Recurrence among Children and Adolescents. *Journal of Urology.* 2017 Jan;197(1):246–52.
5. Geraghty RM, Jones P, Somani BK. Worldwide Trends of Urinary Stone Disease Treatment Over the Last Two Decades: A Systematic Review. *J Endourol.* 2017 Jun;31(6):547–56.
6. Tzelves L, Türk C, Skolarikos A. European Association of Urology Urolithiasis Guidelines: Where Are We Going? *Eur Urol Focus.* 2021 Jan;7(1):34–8.
7. Nielsen TK, Jensen JB. Efficacy of commercialised extracorporeal shock wave lithotripsy service: a review of 589 renal stones. *BMC Urol.* 2017 Dec 27;17(1):59.
8. Wagenius M, Oddason K, Utter M, Popiolek M, Forsvall A, Lundström KJ, et al. Factors influencing stone-free rate of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL); a cohort study. *Scand J Urol.* 2022 May 4;56(3):237–43.
9. Ng CF, Siu DYW, Wong A, Goggins W, Chan ES, Wong KT. Development of a Scoring System From Noncontrast Computerized Tomography Measurements to Improve the Selection of Upper Ureteral Stone for Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. *Journal of Urology.* 2009 Mar;181(3):1151–7.
10. Pareek G, Hedican SP, Lee FT, Nakada SY. Shock wave lithotripsy success determined by skin-to-stone distance on computed tomography. *Urology.* 2005 Nov;66(5):941–4.
11. Pareek G, Armenakas NA, Frachia JA. Hounsfield Units on Computerized Tomography Predict Stone-Free Rates After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. *Journal of Urology.* 2003 May;169(5):1679–81.
12. Tran TY, McGillen K, Cone EB, Pareek G. Triple D Score Is a Reportable Predictor of Shockwave Lithotripsy Stone-Free Rates. *J Endourol.* 2015 Feb;29(2):226–30.

13. Ozgor F, Tosun M, Kayali Y, Savun M, Binbay M, Tepeler A. External Validation and Evaluation of Reliability and Validity of the Triple D Score to Predict Stone-Free Status After Extracorporeal Shockwave Lithotripsy. *J Endourol.* 2017 Feb;31(2):169–73.
14. Gökce MI, Esen B, Gülpınar B, Süer E, Gülpınar Ö. External Validation of Triple D Score in an Elderly (≥ 65 Years) Population for Prediction of Success Following Shockwave Lithotripsy. *J Endourol.* 2016 Sep;30(9):1009–16.
15. Ichiyanagi O, Fukuhara H, Kurokawa M, Izumi T, Suzuki H, Naito S, et al. Reinforcement of the Triple D score with simple addition of the intrarenal location for the prediction of the stone-free rate after shockwave lithotripsy for renal stones 10–20 mm in diameter. *Int Urol Nephrol.* 2019 Feb 2;51(2):239–45.
16. Geraghty RM, Davis NF, Tzelves L, Lombardo R, Yuan C, Thomas K, et al. Best Practice in Interventional Management of Urolithiasis: An Update from the European Association of Urology Guidelines Panel for Urolithiasis 2022. *Eur Urol Focus.* 2023 Jan;9(1):199–208.
17. Abdel-Halim RE, Abdel-Halim MR. A review of urinary stone analysis techniques. *Saudi Med J.* 2006 Oct;27(10):1462–7.
18. Sutor DJ, Scheidt S. IDENTIFICATION STANDARDS FOR HUMAN URINARY CALCULUS COMPONENTS, USING CRYSTALLOGRAPHIC METHODS. *Br J Urol.* 2008 Dec 4;40(1):22–8.
19. Hesse A, Kruse R, Geilenkeuser WJ, Schmidt M. Quality control in urinary stone analysis: results of 44 ring trials (1980–2001). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2005 Jan 1;43(3).
20. Gilad R, Williams JC, Usman KD, Holland R, Golan S, Tor R, et al. Interpreting the results of chemical stone analysis in the era of modern stone analysis techniques. *J Nephrol.* 2017 Feb 8;30(1):135–40.
21. Weiss B, Shah O. Evaluation of dusting versus basketing — can new technologies improve stone-free rates? *Nat Rev Urol.* 2016 Dec 4;13(12):726–33.
22. Wenzel M, Bultitude M, Salem J. Dusting, fragmenting, popcorning or dustmenting? *Curr Opin Urol.* 2019 Mar;29(2):108–12.
23. Sarigul N, Kurultak İ, Uslu Gökceoğlu A, Korkmaz F. Urine analysis using FTIR spectroscopy: A study on healthy adults and children. *J Biophotonics.* 2021 Jul 7;14(7).
24. Singh VK, Rai PK. Kidney stone analysis techniques and the role of major and trace elements on their pathogenesis: a review. *Biophys Rev.* 2014 Dec 31;6(3–4):291–310.

25. Bhojani N, Lingeman JE. Shockwave Lithotripsy—New Concepts and Optimizing Treatment Parameters. *Urologic Clinics of North America*. 2013 Feb;40(1):59–66.
26. Turney BW, Reynard JM, Noble JG, Keoghane SR. Trends in urological stone disease. *BJU Int*. 2012 Apr;109(7):1082–7.
27. Gücük A. Usefulness of Hounsfield unit and density in the assessment and treatment of urinary stones. *World J Nephrol*. 2014;3(4):282.
28. Kim SC, Burns EK, Lingeman JE, Paterson RF, McAteer JA, Williams JC. Cystine calculi: correlation of CT-visible structure, CT number, and stone morphology with fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urol Res*. 2007 Dec 27;35(6):319–24.
29. Dretler SP. Stone Fragility—A New Therapeutic Distinction. *Journal of Urology*. 1988 May;139(5):1124–7.
30. Klee LW, Brito CG, Lingeman JE. Clinical Implications of Brushite Calculi. *Journal of Urology*. 1991 Apr;145(4):715–8.
31. El-Assmy A, Abou-El-Ghar ME, El-Nahas AR, Refaie HF, Sheir KZ. Multidetector Computed Tomography: Role in Determination of Urinary Stones Composition and Disintegration With Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy—an in Vitro Study. *Urology*. 2011 Feb;77(2):286–90.
32. Wang LJ, Wong YC, Chuang CK, Chu SH, Chen CS, See LC, et al. Predictions of outcomes of renal stones after extracorporeal shock wave lithotripsy from stone characteristics determined by unenhanced helical computed tomography: a multivariate analysis. *Eur Radiol*. 2005 Nov 2;15(11):2238–43.
33. Pareek G, Hedican SP, Lee FT, Nakada SY. Shock wave lithotripsy success determined by skin-to-stone distance on computed tomography. *Urology*. 2005 Nov;66(5):941–4.
34. Patel T, Kozakowski K, Hruby G, Gupta M. Skin to Stone Distance Is an Independent Predictor of Stone-Free Status Following Shockwave Lithotripsy. *J Endourol*. 2009 Sep;23(9):1383–5.
35. Torricelli FCM, Marchini GS, De S, Yamaçake KGR, Mazzucchi E, Monga M. Predicting Urinary Stone Composition Based on Single-energy Noncontrast Computed Tomography: The Challenge of Cystine. *Urology*. 2014 Jun;83(6):1258–64.
36. Spettel S, Shah P, Sekhar K, Herr A, White MD. Using Hounsfield Unit Measurement and Urine Parameters to Predict Uric Acid Stones. *Urology*. 2013 Jul;82(1):22–6.
37. Stolzmann P, Kozomara M, Chuck N, Müntener M, Leschka S, Scheffel H, et al. In vivo identification of uric acid stones with dual-

- energy CT: diagnostic performance evaluation in patients. *Abdom Imaging*. 2010 Oct 2;35(5):629–35.
38. Graser A, Johnson TRC, Bader M, Staehler M, Haseke N, Nikolaou K, et al. Dual Energy CT Characterization of Urinary Calculi: Initial In Vitro and Clinical Experience. *Invest Radiol*. 2008 Feb;43(2):112–9.
 39. Duan X, Qu M, Wang J, Trevathan J, Vrtiska T, Williams JC, et al. Differentiation of Calcium Oxalate Monohydrate and Calcium Oxalate Dihydrate Stones Using Quantitative Morphological Information from Micro-Computerized and Clinical Computerized Tomography. *Journal of Urology*. 2013 Jun;189(6):2350–6.
 40. Frochot V, Daudon M. Clinical value of crystalluria and quantitative morphoconstitutional analysis of urinary calculi. *International Journal of Surgery*. 2016 Dec;36:624–32.
 41. Moreira DM, Friedlander JI, Hartman C, Elsamra SE, Smith AD, Okeke Z. Using 24-Hour Urinalysis to Predict Stone Type. *Journal of Urology*. 2013 Dec;190(6):2106–11.
 42. Moreira DM, Friedlander JI, Carons A, Hartman C, Leavitt DA, Smith AD, et al. Association of serum biochemical metabolic panel with stone composition. *International Journal of Urology*. 2015 Feb 25;22(2):195–9.
 43. Kaid-Omar Z, Daudon M, Attar A, Semmoud A, Lacour B, Addou A. [Correlations between crystalluria and composition of calculi]. *Prog Urol*. 1999 Sep;9(4):633–41.
 44. Tamošaitytė S, Hendrixson V, Želvys A, Tyla R, Kučinskienė ZA, Jankevičius F, et al. Combined studies of chemical composition of urine sediments and kidney stones by means of infrared microspectroscopy. *J Biomed Opt*. 2013 Feb 21;18(2):027011.
 45. Knoll T, Pearle MS, editors. *Clinical Management of Urolithiasis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
 46. Reynolds TM. Best Practice No 181: Chemical pathology clinical investigation and management of nephrolithiasis. *J Clin Pathol*. 2005 Feb 1;58(2):134–40.
 47. Edvardsson VO, Indridason OS, Haraldsson G, Kjartansson O, Palsson R. Temporal trends in the incidence of kidney stone disease. *Kidney Int*. 2013 Jan;83(1):146–52.
 48. Dwyer ME, Krambeck AE, Bergstralh EJ, Milliner DS, Lieske JC, Rule AD. Temporal Trends in Incidence of Kidney Stones Among Children: A 25-Year Population Based Study. *Journal of Urology*. 2012 Jul;188(1):247–52.

49. Zhang S, Huang Y, Wu W, He Z, Ou L, Tiselius HG, et al. Trends in urinary stone composition in 23,182 stone analyses from 2011 to 2019: a high-volume center study in China. *World J Urol.* 2021 Sep 29;39(9):3599–605.
50. Knoll T, Schubert AB, Fahlenkamp D, Leusmann DB, Wendt-Nordahl G, Schubert G. Urolithiasis Through the Ages: Data on More Than 200,000 Urinary Stone Analyses. *Journal of Urology.* 2011 Apr;185(4):1304–11.
51. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan A V., Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: Novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int.* 2004 Feb;65(2):386–92.
52. Trinchieri A, Rovera F, Nespoli R, Currò A. Clinical observations on 2086 patients with upper urinary tract stone. *Arch Ital Urol Androl.* 1996 Sep;68(4):251–62.
53. Fazil Marickar YM, Vijay A. Female stone disease: the changing trend. *Urol Res.* 2009 Dec 25;37(6):337–40.
54. Daudon M, Dor JC, Jungers P, Lacour B. Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urol Res.* 2004 Jun 4;32(3).
55. Zeng Q, He Y. Age-specific prevalence of kidney stones in Chinese urban inhabitants. *Urolithiasis.* 2013 Feb 23;41(1):91–3.
56. Walker V, Stansbridge EM, Griffin DG. Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine.* 2013 Mar 21;50(2):127–39.
57. Lieske JC, Peña de la Vega LS, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibson CL, Ho KL, et al. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: An update. *Kidney Int.* 2006 Feb;69(4):760–4.
58. Rodgers AL. Physicochemical mechanisms of stone formation. *Urolithiasis.* 2017 Feb 7;45(1):27–32.
59. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs.* 2018 Feb 20;78(2):163–201.
60. Littlejohns TJ, Neal NL, Bradbury KE, Heers H, Allen NE, Turney BW. Fluid Intake and Dietary Factors and the Risk of Incident Kidney Stones in UK Biobank: A Population-based Prospective Cohort Study. *Eur Urol Focus.* 2020 Jul;6(4):752–61.

61. Servais A, Thomas K, Dello Strologo L, Sayer JA, Bekri S, Bertholet-Thomas A, et al. Cystinuria: clinical practice recommendation. *Kidney Int.* 2021 Jan;99(1):48–58.
62. Vladimirovna FT, Faridovich KK, Igorevich RV, Mikhailovich RL, Georgievich TD, Victorovich ED, et al. Genetic factors of polygenic urolithiasis. *Urologia Journal.* 2020 May 10;87(2):57–64.
63. Mossetti G, Rendina D, Viceconti R, Manno G, Guadagno V, Strazzullo P, et al. The relationship of 3' vitamin D receptor haplotypes to urinary supersaturation of calcium oxalate salts and to age at onset and familial prevalence of nephrolithiasis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2004 Sep 1;19(9):2259–65.
64. Vezzoli G, Scillitani A, Corbetta S, Terranegra A, Dogliotti E, Guarnieri V, et al. Risk of nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism is associated with two polymorphisms of the calcium-sensing receptor gene. *J Nephrol.* 2015 Feb 16;28(1):67–72.
65. Vezzoli G, Terranegra A, Aloia A, Arcidiacono T, Milanese L, Mosca E, et al. Decreased Transcriptional Activity of *Calcium-sensing receptor* Gene Promoter 1 Is Associated With Calcium Nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Sep;98(9):3839–47.
66. Shakhssalim N, Basiri A, Houshmand M, Pakmanesh H, Golestan B, Azadvari M, et al. Genetic Polymorphisms in Calcitonin Receptor Gene and Risk for Recurrent Kidney Calcium Stone Disease. *Urol Int.* 2014;92(3):356–62.
67. Ye Z, Zeng G, Yang H, Li J, Tang K, Wang G, et al. The status and characteristics of urinary stone composition in China. *BJU Int.* 2020 Jun;125(6):801–9.
68. Parmar MS. Kidney stones. *BMJ.* 2004 Jun 12;328(7453):1420–4.
69. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: Molecular Mechanism of Renal Stone Formation and the Critical Role Played by Modulators. *Biomed Res Int.* 2013;2013:1–21.
70. Li D, Liu J, Ren J, Yan L, Liu H, Xu Z. Meta-analysis of the urokinase gene 3'-UTR T/C polymorphism and susceptibility to urolithiasis. *Biomed Rep.* 2013 May;1(3):369–74.
71. Salmeh F, Yaghoubi T, Zakizadeh M, Yaghoubian M, Shahmohammadi S. Evaluation of health behaviours in patients with kidney stones in Sari/Iran. *International Journal of Urological Nursing.* 2012 Mar;6(1):17–21.
72. Ferraro PM, Bargagli M, Trinchieri A, Gambaro G. Risk of Kidney Stones: Influence of Dietary Factors, Dietary Patterns, and Vegetarian–Vegan Diets. *Nutrients.* 2020 Mar 15;12(3):779.

73. Sequira L, Hebbar S, N. R. Prevalence and associated risk factors of urolithiasis in India, a systematic review. *Biomedicine (Taipei)*. 2023 May 4;43(02):572–6.
74. Safarinejad MR. Adult urolithiasis in a population-based study in Iran: prevalence, incidence, and associated risk factors. *Urol Res*. 2007 Mar 28;35(2):73–82.
75. Kwok M, McGeorge S, Roberts M, Somani B, Rukin N. Mineral content variations between Australian tap and bottled water in the context of urolithiasis. *BJUI Compass*. 2022 Sep 20;3(5):377–82.
76. Karam A, Mjaess G, Younes H, Aoun F. Increase in urolithiasis prevalence due to vitamins C and D supplementation during the COVID-19 pandemic. *J Public Health (Bangkok)*. 2022 Dec 1;44(4):e625–6.
77. Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, Nakagawa T, Madero M, Feig DI, et al. Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations. *Am J Hypertens*. 2020 Jul 18;33(7):583–94.
78. Shirazi F, Shahpourian F, Khachian A, Hosseini F, rad AH, Heidari S, et al. Personal Characteristics and Urinary Stones. *Hong Kong Journal of Nephrology*. 2009 Apr;11(1):14–9.
79. Curhan GC. Epidemiology of Stone Disease. *Urologic Clinics of North America*. 2007 Aug;34(3):287–93.
80. Heller HJ, Sakhae K, Moe OW, Pak CYC. Etiological Role of Estrogen Status in Renal Stone Formation. *Journal of Urology*. 2002 Nov;168(5):1923–7.
81. Peerapen P, Thongboonkerd V. Protective Cellular Mechanism of Estrogen Against Kidney Stone Formation: A Proteomics Approach and Functional Validation. *Proteomics*. 2019 Oct 18;19(19):1900095.
82. Xu JZ, Li C, Xia QD, Lu JL, Wan ZC, Hu L, et al. Sex disparities and the risk of urolithiasis: a large cross-sectional study. *Ann Med*. 2022 Dec 31;54(1):1627–35.
83. Huang H, Li M, Fan H, Bai R. Temporal Trend of Urolithiasis Incidence in China: An Age–Period–Cohort Analysis. *Int J Gen Med*. 2021 Jun;Volume 14:2533–9.
84. Zeng Q, He Y. Age-specific prevalence of kidney stones in Chinese urban inhabitants. *Urolithiasis*. 2013 Feb 23;41(1):91–3.
85. Lee MR, Ke HL, Huang JC, Huang SP, Geng JH. Obesity-related indices and its association with kidney stone disease: a cross-sectional and longitudinal cohort study. *Urolithiasis*. 2022 Feb 29;50(1):55–63.
86. Milicevic S, Bijelic R, Krivokuca V, Bojic M, PopovicPejicic S, Bojanic N. Correlation of the Body Mass Index and Calcium

- Nephrolithiasis in Adult Population. *Medical Archives*. 2013;67(6):423.
87. Taguchi K, Cho SY, Ng AC, Usawachintachit M, Tan Y, Deng YL, et al. The Urological Association of Asia clinical guideline for urinary stone disease. *International Journal of Urology*. 2019 Jul 24;26(7):688–709.
 88. Sasaki Y, Kohjimoto Y, Iba A, Matsumura N, Hara I. Weight loss intervention reduces the risk of kidney stone formation in a rat model of metabolic syndrome. *International Journal of Urology*. 2015 Apr;22(4):404–9.
 89. Sorensen MD, Chi T, Shara NM, Wang H, Hsi RS, Orchard T, et al. Activity, Energy Intake, Obesity, and the Risk of Incident Kidney Stones in Postmenopausal Women. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014 Feb;25(2):362–9.
 90. Ferraro PM, Curhan GC, Sorensen MD, Gambaro G, Taylor EN. Physical Activity, Energy Intake and the Risk of Incident Kidney Stones. *Journal of Urology*. 2015 Mar;193(3):864–8.
 91. Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, Riboli E. Body fatness, diabetes, physical activity and risk of kidney stones: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2018 Nov 31;33(11):1033–47.
 92. Zhuo D, Li M, Cheng L, Zhang J, Huang H, Yao Y. A Study of Diet and Lifestyle and the Risk of Urolithiasis in 1,519 Patients in Southern China. *Medical Science Monitor*. 2019 Jun 6;25:4217–24.
 93. Theisen KM, Ayyash O, Pere M, Ferroni M, Riley J, Averch TD, et al. Defining 24-hour urine parameters and kidney stone risk of student athletes. *Clin Nephrol*. 2022 Feb 1;97(2):86–92.
 94. Kaufman J, Vicedo-Cabrera AM, Tam V, Song L, Coffel E, Tasian G. The impact of heat on kidney stone presentations in South Carolina under two climate change scenarios. *Sci Rep*. 2022 Jan 10;12(1):369.
 95. Venugopal V, Latha PK, Shanmugam R, Krishnamoorthy M, Srinivasan K, Perumal K, et al. Risk of kidney stone among workers exposed to high occupational heat stress - A case study from southern Indian steel industry. *Science of The Total Environment*. 2020 Jun;722:137619.
 96. Venugopal V, Latha PK, Shanmugam R, Krishnamoorthy M, Srinivasan K, Perumal K, et al. Risk of kidney stone among workers exposed to high occupational heat stress - A case study from southern Indian steel industry. *Science of The Total Environment*. 2020 Jun;722:137619.

97. Atan L, Andreoni C, Ortiz V, Silva EK, Pitta R, Atan F, et al. High kidney stone risk in men working in steel industry at hot temperatures. *Urology*. 2005 May;65(5):858–61.
98. Lotan Y, Antonelli J, Jiménez IB, Gharbi H, Herring R, Beaver A, et al. The kidney stone and increased water intake trial in steel workers: results from a pilot study. *Urolithiasis*. 2017 Apr 26;45(2):177–83.
99. Ferraz RRN, Aquino S. Urinary lithiasis in civil construction workers as a management indicator for health and improvement in personnel. *Cien Saude Colet*. 2014 Dec;19(12):4759–66.
100. Linder BJ, Rangel LJ, Krambeck AE. The effect of work location on urolithiasis in health care professionals. *Urolithiasis*. 2013 Aug 14;41(4):327–31.
101. Malieckal DA, Goldfarb DS. Occupational kidney stones. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020 Mar;29(2):232–6.
102. Siener R, Hesse A. Fluid intake and epidemiology of urolithiasis. *Eur J Clin Nutr*. 2003 Dec 1;57(S2):S47–51.
103. Borghi L, Meschi T, Maggiore U, Prati B. Dietary Therapy in Idiopathic Nephrolithiasis. *Nutr Rev*. 2006 Jul;64(7):301–12.
104. Taguchi K, Cho SY, Ng AC, Usawachintachit M, Tan Y, Deng YL, et al. The Urological Association of Asia clinical guideline for urinary stone disease. *International Journal of Urology*. 2019 Jul 24;26(7):688–709.
105. Bhojani N, Bjazevic J, Wallace B, Lee L, Kaler KS, Dion M, et al. Update – 2022 Canadian Urological Association guideline: Evaluation and medical management of the kidney stone patient. *Canadian Urological Association Journal*. 2022 Mar 11;16(6).
106. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR, et al. Medical Management of Kidney Stones: AUA Guideline. *Journal of Urology*. 2014 Aug;192(2):316–24.
107. Wang JS, Chiang HY, Chen HL, Flores M, Navas-Acien A, Kuo CC. Association of water intake and hydration status with risk of kidney stone formation based on NHANES 2009–2012 cycles. *Public Health Nutr*. 2022 Sep 6;25(9):2403–14.
108. Bernard J, Song L, Henderson B, Tasian GE. Association Between Daily Water Intake and 24-hour Urine Volume Among Adolescents With Kidney Stones. *Urology*. 2020 Jun;140:150–4.
109. Lotan Y, Buendia Jiménez I, Lenoir-Wijnkoop I, Daudon M, Molinier L, Tack I, et al. Increased Water Intake as a Prevention Strategy for Recurrent Urolithiasis: Major Impact of Compliance on Cost-Effectiveness. *Journal of Urology*. 2013 Mar;189(3):935–9.

110. Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Soda and Other Beverages and the Risk of Kidney Stones. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 Aug;8(8):1389–95.
111. Littlejohns TJ, Neal NL, Bradbury KE, Heers H, Allen NE, Turney BW. Fluid Intake and Dietary Factors and the Risk of Incident Kidney Stones in UK Biobank: A Population-based Prospective Cohort Study. *Eur Urol Focus*. 2020 Jul;6(4):752–61.
112. Littlejohns TJ, Neal NL, Bradbury KE, Heers H, Allen NE, Turney BW. Fluid Intake and Dietary Factors and the Risk of Incident Kidney Stones in UK Biobank: A Population-based Prospective Cohort Study. *Eur Urol Focus*. 2020 Jul;6(4):752–61.
113. Chen HY, Wu JS, Chang YF, Sun ZJ, Chang CJ, Lu FH, et al. Increased amount and duration of tea consumption may be associated with decreased risk of renal stone disease. *World J Urol*. 2019 Feb 2;37(2):379–84.
114. Barghouthy Y, Corrales M, Doizi S, Somani BK, Traxer O. Tea and coffee consumption and pathophysiology related to kidney stone formation: a systematic review. *World J Urol*. 2021 Jul 14;39(7):2417–26.
115. Massey LK, Wise KJ. Impact of gender and age on urinary water and mineral excretion responses to acute caffeine doses. *Nutrition Research*. 1992 Apr;12(4–5):605–12.
116. Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Caffeine intake and the risk of kidney stones. *Am J Clin Nutr*. 2014 Dec;100(6):1596–603.
117. Barghouthy Y, Corrales M, Doizi S, Somani BK, Traxer O. Tea and coffee consumption and pathophysiology related to kidney stone formation: a systematic review. *World J Urol*. 2021 Jul 14;39(7):2417–26.
118. Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal*. 2015 May;13(5).
119. Shu X, Cai H, Xiang Y, Li H, Lipworth L, Miller NL, et al. Green tea intake and risk of incident kidney stones: Prospective cohort studies in middle-aged and elderly Chinese individuals. *International Journal of Urology*. 2019 Feb 8;26(2):241–6.
120. Hönow R, Hesse A. Comparison of extraction methods for the determination of soluble and total oxalate in foods by HPLC-enzyme-reactor. *Food Chem*. 2002 Sep;78(4):511–21.
121. Mahdavi R, Lotfi Yagin N, Liebman M, Nikniaz Z. Effect of different brewing times on soluble oxalate content of loose-packed black teas and tea bags. *Urolithiasis*. 2013 Feb 23;41(1):15–9.
122. Siener R, Seidler A, Voss S, Hesse A. Oxalate content of beverages. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2017 Oct;63:184–8.

123. Hönow R, Gu KLR, Hesse A, Siener R. Oxalate content of green tea of different origin, quality, preparation and time of harvest. *Urol Res.* 2010 Oct 4;38(5):377–81.
124. McKay DW, Seviour JP, Comerford A, Vasdev S, Massey LK. Herbal Tea. *J Am Diet Assoc.* 1995 Mar;95(3):360–1.
125. Shuster J. Soft drink consumption and urinary stone recurrence: A randomized prevention trial. *J Clin Epidemiol.* 1992 Aug;45(8):911–6.
126. Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Soda and Other Beverages and the Risk of Kidney Stones. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2013 Aug;8(8):1389–95.
127. Choi JWJ, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: The third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;59(1):109–16.
128. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ.* 2008 Feb 9;336(7639):309–12.
129. Taylor EN, Curhan GC. Fructose consumption and the risk of kidney stones. *Kidney Int.* 2008 Jan;73(2):207–12.
130. Lin BB, Lin ME, Huang RH, Hong YK, Lin BL, He XJ. Dietary and lifestyle factors for primary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2020 Dec 11;21(1):267.
131. Lin BB, Lin ME, Huang RH, Hong YK, Lin BL, He XJ. Dietary and lifestyle factors for primary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2020 Dec 11;21(1):267.
132. Asselman M, Verkoelen CF. Fructose intake as a risk factor for kidney stone disease. *Kidney Int.* 2008 Jan;73(2):139–40.
133. Nguyen N, Dumoulin G, Henriët MT, Regnard J. Increase in Urinary Calcium and Oxalate after Fructose Infusion. *Hormone and Metabolic Research.* 1995 Mar 23;27(03):155–8.
134. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Lillo JL, Grases F, Schold JD, Kuwabara M, et al. Fructose increases risk for kidney stones: potential role in metabolic syndrome and heat stress. *BMC Nephrol.* 2018 Dec 8;19(1):315.
135. Fox IH, Kelley WN. Studies on the mechanism of fructose-induced hyperuricemia in man. *Metabolism.* 1972 Aug;21(8):713–21.
136. Emmerson BT. Effect of oral fructose on urate production. *Ann Rheum Dis.* 1974 May 1;33(3):276–80.

137. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ*. 2008 Feb 9;336(7639):309–12.
138. Tamadon M, Nassaji M, Ghorbani R. Cigarette Smoking and Nephrolithiasis in Adult Individuals. *Nephrourol Mon*. 2012 Dec 15;5(1):702–5.
139. Detsyk O, Solomchak D. The impact of cigarette smoking, alcohol drinking and physical inactivity on the risk of urolithiasis occurrence and recurrence. *Wiad Lek*. 2017;70(1):38–42.
140. Marić I. Lifestyle Risk Factors and Bone Mass in Recurrent Stone-Forming Patients: A Cross-Sectional Study in 144 Subjects. *Acta Clin Croat*. 2019;
141. Khalili P, Jamali Z, Sadeghi T, Esmaili-nadimi A, Mohamadi M, Moghadam-Ahmadi A, et al. Risk factors of kidney stone disease: a cross-sectional study in the southeast of Iran. *BMC Urol*. 2021 Dec 8;21(1):141.
142. Chen CH, Lee JI, Jhan JH, Lee YC, Geng JH, Chen SC, et al. Secondhand smoke increases the risk of developing kidney stone disease. *Sci Rep*. 2021 Sep 6;11(1):17694.
143. Sarigul N, Kurultak İ, Uslu Gökçeoğlu A, Korkmaz F. Urine analysis using FTIR spectroscopy: A study on healthy adults and children. *J Biophotonics*. 2021 Jul 7;14(7).
144. Racek M, Racek J, Hupáková I. Scanning electron microscopy in analysis of urinary stones. *Scand J Clin Lab Invest*. 2019 Apr 3;79(3):208–17.
145. Yusenko E, Yusenko K, Korolkov I, Shubin A, Kapsargin F, Efremov A, et al. High-throughput powder X-ray diffraction, IR-spectroscopy and ion chromatography analysis of urinary stones: A comparative study. *Open Chem*. 2013 Dec 1;11(12):2107–19.
146. Singh VK, Rai PK. Kidney stone analysis techniques and the role of major and trace elements on their pathogenesis: a review. *Biophys Rev*. 2014 Dec 31;6(3–4):291–310.
147. Kerbl K, Rehman J, Landman J, Lee D, Sundaram C, Clayman R V. Current Management of Urolithiasis: Progress or Regress? *J Endourol*. 2002 Jun;16(5):281–8.
148. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Colin Buck A, Gallucci M, et al. 2007 Guideline for the Management of Ureteral Calculi. *Eur Urol*. 2007 Dec;52(6):1610–31.

149. Wendt-Nordahl G, Mut T, Krombach P, Michel MS, Knoll T. Do new generation flexible ureterorenoscopes offer a higher treatment success than their predecessors? *Urol Res.* 2011 Jun 5;39(3):185–8.
150. Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Urétéroscopie souple-laser Holmium-YAG : le matériel. *Progrès en Urologie.* 2008 Dec;18(12):917–28.
151. Knudsen B, Miyaoka R, Shah K, Holden T, Turk TMT, Pedro RN, et al. Durability of the Next-generation Flexible Fiberoptic Ureteroscopes: A Randomized Prospective Multi-institutional Clinical Trial. *Urology.* 2010 Mar;75(3):534–8.
152. Somani BK, Al-Qahtani SM, Gil de Medina SD, Traxer O. Outcomes of Flexible Ureterorenoscopy and Laser Fragmentation for Renal Stones: Comparison Between Digital and Conventional Ureteroscope. *Urology.* 2013 Nov;82(5):1017–9.
153. Li Y, Chen J, Zhu Z, Zeng H, Zeng F, Chen Z, et al. Comparison of single-use and reusable flexible ureteroscope for renal stone management: a pooled analysis of 772 patients. *Transl Androl Urol.* 2021 Jan;10(1):483–93.
154. Emiliani E, Traxer O. Single use and disposable flexible ureteroscopes. *Curr Opin Urol.* 2017 Mar;27(2):176–81.
155. Sener TE, Cloutier J, Villa L, Marson F, Buttice S, Doizi S, et al. Can We Provide Low Intrarenal Pressures with Good Irrigation Flow by Decreasing the Size of Ureteral Access Sheaths? *J Endourol.* 2016 Jan;30(1):49–55.
156. Jessen JP, Breda A, Brehmer M, Liatsikos EN, Millan Rodriguez F, Osther PJS, et al. International Collaboration in Endourology: Multicenter Evaluation of Pretesting for Ureterorenoscopy. *J Endourol.* 2016 Mar;30(3):268–73.
157. Traxer O, Wendt-Nordahl G, Sodha H, Rassweiler J, Meretyk S, Tefekli A, et al. Differences in renal stone treatment and outcomes for patients treated either with or without the support of a ureteral access sheath: The Clinical Research Office of the Endourological Society Ureteroscopy Global Study. *World J Urol.* 2015 Dec 14;33(12):2137–44.
158. Mazzucchi E, Berto FCG, Denstedt J, Danilovic A, Batagello CA, Torricelli FCM, et al. Treatment of renal lower pole stones: an update. *International braz j urol.* 2022 Jan;48(1):165–74.
159. Lee YJ, Bak DJ, Chung JW, Lee JN, Kim HT, Yoo ES, et al. Is it necessary to actively remove stone fragments during retrograde intrarenal surgery? *Investig Clin Urol.* 2016;57(4):274.

160. Sanguedolce F, Liatsikos E, Verze P, Hruba S, Breda A, Beatty JD, et al. Use of flexible ureteroscopy in the clinical practice for the treatment of renal stones: results from a large European survey conducted by the EAU Young Academic Urologists-Working Party on Endourology and Urolithiasis. *Urolithiasis*. 2014 Aug 28;42(4):329–34.
161. Dauw CA, Simeon L, Alruwaily AF, Sanguedolce F, Hollingsworth JM, Roberts WW, et al. Contemporary Practice Patterns of Flexible Ureteroscopy for Treating Renal Stones: Results of a Worldwide Survey. *J Endourol*. 2015 Nov;29(11):1221–30.
162. Torricelli FC, De S, Hinck B, Noble M, Monga M. Flexible Ureteroscopy With a Ureteral Access Sheath: When to Stent? *Urology*. 2014 Feb;83(2):278–81.
163. Ozyuvali E, Resorlu B, Oguz U, Yildiz Y, Sahin T, Senocak C, et al. Is routine ureteral stenting really necessary after retrograde intrarenal surgery? *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. 2015 Mar 31;87(1):72.
164. Lamb AD, Vowler SL, Johnston R, Dunn N, Wiseman OJ. Meta-analysis showing the beneficial effect of α -blockers on ureteric stent discomfort. *BJU Int*. 2011 Dec;108(11):1894–902.
165. Wang CJ, Huang SW, Chang CH. Effects of specific α -1A/1D blocker on lower urinary tract symptoms due to double-J stent: a prospectively randomized study. *Urol Res*. 2009 Jun 10;37(3):147–52.
166. Perez Castro E, Ooster PJS, Jinga V, Razvi H, Stravodimos KG, Parikh K, et al. 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 Jul;66(1):102–9.
167. Geavlete P, Georgescu D, NițĂ G, Mirciulescu V, Cauni V. Complications of 2735 Retrograde Semirigid Ureteroscopy Procedures: A Single-Center Experience. *J Endourol*. 2006 Mar;20(3):179–85.
168. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Colin Buck A, Gallucci M, et al. 2007 Guideline for the Management of Ureteral Calculi. *Eur Urol*. 2007 Dec;52(6):1610–31.
169. De Coninck V, Keller EX, Somani B, Giusti G, Proietti S, Rodriguez-Socarras M, et al. Complications of ureteroscopy: a complete overview. *World J Urol*. 2020 Sep 20;38(9):2147–66.
170. Bhojani N, Miller LE, Bhattacharyya S, Cutone B, Chew BH. Risk Factors for Urosepsis After Ureteroscopy for Stone Disease: A

- Systematic Review with Meta-Analysis. *J Endourol.* 2021 Jul 1;35(7):991–1000.
171. Bhanot R, Pietropaolo A, Tokas T, Kallidonis P, Skolarikos A, Keller EX, et al. Predictors and Strategies to Avoid Mortality Following Ureteroscopy for Stone Disease: A Systematic Review from European Association of Urologists Sections of Urolithiasis (EULIS) and Uro-technology (ESUT). *Eur Urol Focus.* 2022 Mar;8(2):598–607.
 172. Lane J, Whitehurst L, Hameed BZ, Tokas T, Somani BK. Correlation of Operative Time with Outcomes of Ureteroscopy and Stone Treatment: a Systematic Review of Literature. *Curr Urol Rep.* 2020 Apr 24;21(4):17.
 173. Chugh S, Pietropaolo A, Montanari E, Sarica K, Somani BK. Predictors of Urinary Infections and Urosepsis After Ureteroscopy for Stone Disease: a Systematic Review from EAU Section of Urolithiasis (EULIS). *Curr Urol Rep.* 2020 Apr 24;21(4):16.
 174. Tokas T, Tzanaki E, Nagele U, Somani BK. Role of Intrarenal Pressure in Modern Day Endourology (Mini-PCNL and Flexible URS): a Systematic Review of Literature. *Curr Urol Rep.* 2021 Oct 8;22(10):52.
 175. Fernström I, Johansson B. Percutaneous Pyelolithotomy. *Scand J Urol Nephrol.* 1976 Jan 1;10(3):257–9.
 176. Proietti S, Giusti G, Desai M, Ganpule AP. A Critical Review of Miniaturised Percutaneous Nephrolithotomy: Is Smaller Better? *Eur Urol Focus.* 2017 Feb;3(1):56–61.
 177. Matlaga BR, Lingeman JE. Surgical Management of Stones: New Technology. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009 Jan;16(1):60–4.
 178. Valdivia JG, Scarpa RM, Duvdevani M, Gross AJ, Nadler RB, Nutahara K, et al. Supine Versus Prone Position During Percutaneous Nephrolithotomy: A Report from the Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study. *J Endourol.* 2011 Oct;25(10):1619–25.
 179. Rosette J de la, Assimios D, Desai M, Gutierrez J, Lingeman J, Scarpa R, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: Indications, Complications, and Outcomes in 5803 Patients. *J Endourol.* 2011 Jan;25(1):11–7.
 180. Armitage JN, Irving SO, Burgess NA. Percutaneous Nephrolithotomy in the United Kingdom: Results of a Prospective Data Registry. *Eur Urol.* 2012 Jun;61(6):1188–93.

181. Armitage JN, Irving SO, Burgess NA. Percutaneous Nephrolithotomy in the United Kingdom: Results of a Prospective Data Registry. *Eur Urol.* 2012 Jun;61(6):1188–93.
182. Desai M, De Lisa A, Turna B, Rioja J, Walfridsson H, D’Addessi A, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: Staghorn Versus Nonstaghorn Stones. *J Endourol.* 2011 Aug;25(8):1263–8.
183. Labate G, Modi P, Timoney A, Cormio L, Zhang X, Louie M, et al. The Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: Classification of Complications. *J Endourol.* 2011 Aug;25(8):1275–80.
184. Sung YM, Choo SW, Jeon SS, Shin SW, Park KB, Do YS. The “Mini-Perc” Technique of Percutaneous Nephrolithotomy with a 14-Fr Peel-away Sheath: 3-year Results in 72 Patients. *Korean J Radiol.* 2006;7(1):50.
185. Giusti G, Piccinelli A, Taverna G, Benetti A, Pasini L, Corinti M, et al. Miniperc? No, Thank You! *Eur Urol.* 2007 Mar;51(3):810–5.
186. Alken P, Hutschenreiter G, Günther R, Marberger M. Percutaneous Stone Manipulation. *Journal of Urology.* 1981 Apr;125(4):463–6.
187. Lahme S, Bichler KH, Strohmaier WL, Götzt T. Minimally Invasive PCNL in Patients with Renal Pelvic and Calyceal Stones. *Eur Urol.* 2001;40(6):619–24.
188. Desai J, Zeng G, Zhao Z, Zhong W, Chen W, Wu W. A Novel Technique of Ultra-Mini-Percutaneous Nephrolithotomy: Introduction and an Initial Experience for Treatment of Upper Urinary Calculi Less Than 2 cm. *Biomed Res Int.* 2013;2013:1–6.
189. Bader MJ, Gratzke C, Seitz M, Sharma R, Stief CG, Desai M. The “All-Seeing Needle”: Initial Results of an Optical Puncture System Confirming Access in Percutaneous Nephrolithotomy. *Eur Urol.* 2011 Jun;59(6):1054–9.
190. Knoll T, Wezel F, Michel MS, Honeck P, Wendt-Nordahl G. Do Patients Benefit from Miniaturized Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy? A Comparative Prospective Study. *J Endourol.* 2010 Jul;24(7):1075–9.
191. Uria JGV, Gerhold JV, Lopez JAL, Rodriguez SV, Navarro CA, Fabian MR, et al. TECHNIQUE AND COMPLICATIONS OF PERCUTANEOUS NEPHROSCOPY: EXPERIENCE WITH 557 PATIENTS IN THE SUPINE POSITION. *Journal of Urology.* 1998 Dec;160(6 Part 1):1975–8.
192. Valdivia JG, Scarpa RM, Duvdevani M, Gross AJ, Nadler RB, Nutahara K, et al. Supine Versus Prone Position During Percutaneous

- Nephrolithotomy: A Report from the Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study. *J Endourol.* 2011 Oct;25(10):1619–25.
193. Sofer M, Giusti G, Proietti S, Mintz I, Kabha M, Matzkin H, et al. Upper Calyx Approachability through a Lower Calyx Access for Prone Versus Supine Percutaneous Nephrolithotomy. *Journal of Urology.* 2016 Feb;195(2):377–82.
 194. Scoffone CM, Cracco CM, Cossu M, Grande S, Poggio M, Scarpa RM. Endoscopic Combined Intrarenal Surgery in Galdakao-Modified Supine Valdivia Position: A New Standard for Percutaneous Nephrolithotomy? *Eur Urol.* 2008 Dec;54(6):1393–403.
 195. Cheng F, Yu W, Zhang X, Yang S, Xia Y, Ruan Y. Minimally Invasive Tract in Percutaneous Nephrolithotomy for Renal Stones. *J Endourol.* 2010 Oct;24(10):1579–82.
 196. Zhu W, Liu Y, Liu L, Lei M, Yuan J, Wan SP, et al. Minimally invasive versus standard percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis. *Urolithiasis.* 2015 Nov 5;43(6):563–70.
 197. Xue W, Pacik D, Boellaard W, Breda A, Botoca M, Rassweiler J, et al. Management of Single Large Nonstaghorn Renal Stones in the CROES PCNL Global Study. *Journal of Urology.* 2012 Apr;187(4):1293–7.
 198. Armitage JN, Irving SO, Burgess NA. Percutaneous Nephrolithotomy in the United Kingdom: Results of a Prospective Data Registry. *Eur Urol.* 2012 Jun;61(6):1188–93.
 199. Desai M, De Lisa A, Turna B, Rioja J, Walfridsson H, D'Addessi A, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: Staghorn Versus Nonstaghorn Stones. *J Endourol.* 2011 Aug;25(8):1263–8.
 200. Mahmood SN, Ahmed CJ, Tawfeeq H, Bapir R, Fakhralddin SS, Abdulla BA, et al. Evaluation of mini-PCNL and RIRS for renal stones 1–2 cm in an economically challenged setting: A prospective cohort study. *Annals of Medicine & Surgery.* 2022 Sep;81.
 201. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, et al. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART I. *Journal of Urology.* 2016 Oct;196(4):1153–60.
 202. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol.* 2016 Mar;69(3):475–82.

203. Bucci S, Umari P, Rizzo M, Pavan N, Liguori G, Barbone F, et al. Emergency extracorporeal shockwave lithotripsy as opposed to delayed shockwave lithotripsy for the treatment of acute renal colic due to obstructive ureteral stone: a prospective randomized trial. *Minerva Urologica e Nefrologica*. 2018 Sep;70(5).
204. Arcaniolo D, De Sio M, Rassweiler J, Nicholas J, Lima E, Carrieri G, et al. Emergent versus delayed lithotripsy for obstructing ureteral stones: a cumulative analysis of comparative studies. *Urolithiasis*. 2017 Dec 23;45(6):563–72.
205. Bozzini G, Verze P, Arcaniolo D, Dal Piaz O, Buffi NM, Guazzoni G, et al. A prospective randomized comparison among SWL, PCNL and RIRS for lower calyceal stones less than 2 cm: a multicenter experience. *World J Urol*. 2017 Dec 5;35(12):1967–75.
206. Hein S, Miernik A, Wilhelm K, Adams F, Schlager D, Herrmann TRW, et al. Clinical significance of residual fragments in 2015: impact, detection, and how to avoid them. *World J Urol*. 2016 Jun 23;34(6):771–8.
207. Abid N, Ravier E, Promeprat X, Cudas R, Fehri HF, Crouzet S, et al. Decreased Radiation Exposure and Increased Efficacy in Extracorporeal Lithotripsy Using a New Ultrasound Stone Locking System. *J Endourol*. 2015 Nov;29(11):1263–9.
208. Cleveland RO, Anglade R, Babayan RK. Effect of Stone Motion on in Vitro Comminution Efficiency of Storz Modulith SLX. *J Endourol*. 2004 Sep;18(7):629–33.
209. Bohris C, Bayer T, Lechner C. Hit/miss monitoring of ESWL by spectral Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2003 May;29(5):705–12.
210. Chang CC, Pu YR, Manousakas I, Liang SM, Yu FM, Tong YC, et al. In Vitro Study of the Revised Ultrasound Based Real-Time Tracking of Renal Stones for Shock Wave Lithotripsy: Part 1. *Journal of Urology*. 2013 Jun;189(6):2357–63.
211. Thomas JL, Wu F, Fink M. Time Reversal Focusing Applied to Lithotripsy. *Ultrason Imaging*. 1996 Apr 2;18(2):106–21.
212. Chang CC, Pu YR, Manousakas I, Liang SM, Yu FM, Tong YC, et al. In Vitro Study of the Revised Ultrasound Based Real-Time Tracking of Renal Stones for Shock Wave Lithotripsy: Part 1. *Journal of Urology*. 2013 Jun;189(6):2357–63.
213. Pishchalnikov YA, Neucks JS, VonDerHaar RJ, Pishchalnikova I V., Williams JC, McAteer JA. Air Pockets Trapped During Routine Coupling in Dry Head Lithotripsy Can Significantly Decrease the

- Delivery of Shock Wave Energy. *Journal of Urology*. 2006 Dec;176(6):2706–10.
214. Leighton TG, Cleveland RO. Lithotripsy. *Proc Inst Mech Eng H*. 2010 Feb 1;224(2):317–42.
 215. Tailly GG, Tailly-Cusse MM. Optical Coupling Control: An Important Step Toward Better Shockwave Lithotripsy. *J Endourol*. 2014 Nov;28(11):1368–73.
 216. Iqbal N, Malik Y, Nadeem U, Khalid M, Pirzada A, Majeed M, et al. Comparison of ureteroscopic pneumatic lithotripsy and extracorporeal shock wave lithotripsy for the management of proximal ureteral stones: A single center experience. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology*. 2018 Jun 1;221–7.
 217. Fankhauser CD, Hermanns T, Lieger L, Diethelm O, Umbehr M, Luginbühl T, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy versus flexible ureterorenoscopy in the treatment of untreated renal calculi. *Clin Kidney J*. 2018 Jun 1;11(3):364–9.
 218. Abe T, Akakura K, Kawaguchi M, Ueda T, Ichikawa T, Ito H, et al. Outcomes of Shockwave Lithotripsy for Upper Urinary-Tract Stones: A Large-Scale Study at a Single Institution. *J Endourol*. 2005 Sep;19(7):768–73.
 219. Massoud AM, Abdelbary AM, Al-Dessoukey AA, Moussa AS, Zayed AS, Mahmmoud O. The success of extracorporeal shock-wave lithotripsy based on the stone-attenuation value from non-contrast computed tomography. *Arab J Urol*. 2014 Jun 5;12(2):155–61.
 220. Waqas M, Saqib I ud din, Imran Jamil M, Ayaz Khan M, Akhter S. Evaluating the importance of different computed tomography scan-based factors in predicting the outcome of extracorporeal shock wave lithotripsy for renal stones. *Investig Clin Urol*. 2018;59(1):25.
 221. FONG YK, PEH SOH, HO SH, NG FC, QUEK PLC, NG KK. Lower pole ratio: A new and accurate predictor of lower pole stone clearance after shockwave lithotripsy? *International Journal of Urology*. 2004 Sep;11(9):700–3.
 222. Abdel-Khalek M, Sheir KZ, Mokhtar AA, Eraky I, Kenawy M, Bazeed M. Prediction of success rate after extracorporeal shock-wave lithotripsy of renal stonesA multivariate analysis model. *Scand J Urol Nephrol*. 2004 Jan 1;38(2):161–7.
 223. Pareek G, Armenakas NA, Panagopoulos G, Bruno JJ, Fracchia JA. Extracorporeal shock wave lithotripsy success based on body mass index and Hounsfield units. *Urology*. 2005 Jan;65(1):33–6.

224. Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Lianos E, Mavromanolakis E. Independent Predictors of Failure of Shockwave Lithotripsy for Ureteral Stones Employing a Second-Generation Lithotripter. *J Endourol.* 2003 May;17(4):201–5.
225. Garrido-Abad P, Rodríguez-Cabello MÁ, Platas-Sancho A. [Analysis of success predictive factors in the treatment of urinary lithiasis by extracorporeal shock wave lithotripsy. patient optimization: ESWL score.]. *Arch Esp Urol.* 2017 Oct;70(8):715–24.
226. Wiesenthal JD, Ghiculete D, Ray AA, Honey RJD 'A., Pace KT. A Clinical Nomogram to Predict the Successful Shock Wave Lithotripsy of Renal and Ureteral Calculi. *Journal of Urology.* 2011 Aug;186(2):556–62.
227. Patel T, Kozakowski K, Hruby G, Gupta M. Skin to Stone Distance Is an Independent Predictor of Stone-Free Status Following Shockwave Lithotripsy. *J Endourol.* 2009 Sep;23(9):1383–5.
228. Shinde S, Al Balushi Y, Hossny M, Jose S, Al Busaidy S. Factors Affecting the Outcome of Extracorporeal Shockwave Lithotripsy in Urinary Stone Treatment. *Oman Med J.* 2018 May 28;33(3):209–17.
229. Sengupta S, Basu S, Ghosh K. A prospective observational study on the predictability of Triple-D score versus Quadruple-D score in the success rate of extracorporeal shock wave lithotripsy of renal stones 1–2 cm in diameter. *Urol Ann.* 2022;14(1):37.
230. El-Nahas AR, El-Assmy AM, Mansour O, Sheir KZ. A Prospective Multivariate Analysis of Factors Predicting Stone Disintegration by Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: The Value of High-Resolution Noncontrast Computed Tomography. *Eur Urol.* 2007 Jun;51(6):1688–94.
231. Perks AE, Schuler TD, Lee J, Ghiculete D, Chung DG, D'A Honey RJ, et al. Stone Attenuation and Skin-to-Stone Distance on Computed Tomography Predicts for Stone Fragmentation by Shock Wave Lithotripsy. *Urology.* 2008 Oct;72(4):765–9.
232. Choi JW, Song PH, Kim HT. Predictive Factors of the Outcome of Extracorporeal Shockwave Lithotripsy for Ureteral Stones. *Korean J Urol.* 2012;53(6):424.
233. Shahnani PS, Karami M, Astane B, Janghorbani M. The comparative survey of Hounsfield units of stone composition in urolithiasis patients. *J Res Med Sci.* 2014 Jul;19(7):650–3.
234. Rodríguez-Plata IT, Medina-Escobedo M, Basulto-Martínez M, Avila-Nava A, Gutiérrez-Solis AL, Méndez-Domínguez N, et al. Implementation of a Technique Based on Hounsfield Units and

- Hounsfield Density to Determine Kidney Stone Composition. *Tomography*. 2021 Oct 20;7(4):606–13.
235. Muter S, Abd Z, Saeed R. Renal stone density on native CT-scan as a predictor of treatment outcomes in shock wave lithotripsy. *J Med Life*. 2022 Dec;15(12):1579–84.
236. Cho KS, Jung H Do, Ham WS, Chung DY, Kang YJ, Jang WS, et al. Optimal Skin-to-Stone Distance Is a Positive Predictor for Successful Outcomes in Upper Ureter Calculi following Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: A Bayesian Model Averaging Approach. *PLoS One*. 2015 Dec 14;10(12):e0144912.
237. Gupta NP, Ansari MS, Kesarvani P, Kapoor A, Mukhopadhyay S. Role of computed tomography with no contrast medium enhancement in predicting the outcome of extracorporeal shock wave lithotripsy for urinary calculi. *BJU Int*. 2005 Jun;95(9):1285–8.
238. Hameed DA, Elgammal MA, ElGanainy EO, Hageb A, Mohammed K, El-Taher AM, et al. Comparing non contrast computerized tomography criteria versus dual X-ray absorptiometry as predictors of radio-opaque upper urinary tract stone fragmentation after electromagnetic shockwave lithotripsy. *Urolithiasis*. 2013 Nov 3;41(6):511–5.
239. Nakasato T, Morita J, Ogawa Y. Evaluation of Hounsfield Units as a predictive factor for the outcome of extracorporeal shock wave lithotripsy and stone composition. *Urolithiasis*. 2015 Feb 20;43(1):69–75.
240. Ouzaid I, Al-qahatani S, Dominique S, Hupertan V, Fernandez P, Hermieu JF, et al. A 970 Hounsfield units (HU) threshold of kidney stone density on non-contrast computed tomography (NCCT) improves patients' selection for extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL): evidence from a prospective study. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11b):E438–42.
241. Bandi G, Meiners RJ, Pickhardt PJ, Nakada SY. Stone measurement by volumetric three-dimensional computed tomography for predicting the outcome after extracorporeal shock wave lithotripsy. *BJU Int*. 2009 Feb;103(4):524–8.
242. Anglada-Curado FJ, Campos-Hernández P, Carrasco-Valiente J, Anaya-Henares F, Carazo-Carazo JL, Alvarez-Kindelán J, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy for distal ureteral calculi: Improved efficacy using low frequency. *International Journal of Urology*. 2013 Feb;20(2):214–9.
243. Kang DH, Cho KS, Ham WS, Lee H, Kwon JK, Choi YD, et al. Comparison of High, Intermediate, and Low Frequency Shock Wave

- Lithotripsy for Urinary Tract Stone Disease: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jul 7;11(7):e0158661.
244. Ng C fai, Yee CH, Teoh JYC, Lau B, Leung SCH, Wong CYP, et al. Effect of Stepwise Voltage Escalation on Treatment Outcomes following Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy of Renal Calculi: A Prospective Randomized Study. *Journal of Urology*. 2019 Nov;202(5):986–93.
245. Keskin SK, Spencer M, Lovegrove C, Turney BW. The New Lithotripsy Index predicts success of shock wave lithotripsy. *World J Urol*. 2022 Nov 15;40(12):3049–53.
246. Abe T, Akakura K, Kawaguchi M, Ueda T, Ichikawa T, Ito H, et al. Outcomes of Shockwave Lithotripsy for Upper Urinary-Tract Stones: A Large-Scale Study at a Single Institution. *J Endourol*. 2005 Sep;19(7):768–73.
247. Kolupayev S, Lesovoy V, Bereznyak E, Andonieva N, Shchukin D. Structure Types of Kidney Stones and Their Susceptibility to Shock Wave Fragmentation. *Acta Informatica Medica*. 2021;29(1):26.
248. Pietropaolo A, Jones P, Whitehurst L, Somani BK. Role of ‘dusting and pop-dusting’ using a high-powered (100 W) laser machine in the treatment of large stones (≥ 15 mm): prospective outcomes over 16 months. *Urolithiasis*. 2019 Aug 21;47(4):391–4.
249. Tzelves L, Somani B, Berdempes M, Markopoulos T, Skolarikos A. Basic and advanced technological evolution of laser lithotripsy over the past decade: An educational review by the European Society of Urotechnology Section of the European Association of Urology. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology*. 2021 May 29;47(3):183–92.
250. Jones P, Beisland C, Ulvik Ø. Current status of thulium fibre laser lithotripsy: an up-to-date review. *BJU Int*. 2021 Nov 2;128(5):531–8.
251. Perri D, Berti L, Pacchetti A, Morini E, Maltagliati M, Besana U, et al. A comparison among RIRS and MiniPerc for renal stones between 10 and 20 mm using thulium fiber laser (Fiber Dust): a randomized controlled trial. *World J Urol*. 2022 Aug 27;40(10):2555–60.
252. Kronenberg P, Hameed BZ, Somani B. Outcomes of thulium fibre laser for treatment of urinary tract stones: results of a systematic review. *Curr Opin Urol*. 2021 Mar;31(2):80–6.
253. Ray ER, Rumsby G, Smith RD. Biochemical composition of urolithiasis from stone dust – a matched-pair analysis. *BJU Int*. 2016 Oct 21;118(4):618–24.

254. Keller EX, De Coninck V, Doizi S, Daudon M, Traxer O. What is the exact definition of stone dust? An in vitro evaluation. *World J Urol.* 2021 Jan 8;39(1):187–94.
255. Primiano A, Persichilli S, Di Giacinto F, Ciasca G, Baroni S, Ferraro PM, et al. Attenuated total reflection-Fourier transform infrared spectroscopy (ATR-FTIR) detection as a rapid and convenient screening test for cystinuria. *Clinica Chimica Acta.* 2021 Jul;518:128–33.
256. Kravdal G, Helgø D, Moe MK. Kidney stone compositions and frequencies in a Norwegian population. *Scand J Urol.* 2019 May 4;53(2–3):139–44.
257. Hoffman A, Braun MM, Khayat M. Kidney Disease: Kidney Stones. *FP Essent.* 2021 Oct;509:33–8.
258. Petrides N, Ismail S, Anjum F, Sriprasad S. How to maximize the efficacy of shockwave lithotripsy. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology.* 2020 Dec 1;46(Suppl1):S19–26.
259. Yuri P, Hariwibowo R, Soeroharjo I, Danarto R, Hendri AZ, Brodjonegoro SR, et al. Meta-analysis of Optimal Management of Lower Pole Stone of 10 - 20 mm: Flexible Ureteroscopy (FURS) versus Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL) versus Percutaneous Nephrolithotomy (PCNL). *Acta Med Indones.* 2018 Jan;50(1):18–25.
260. Mata Alcaraz M, Laso García I, Mínguez Ojeda C, Artiles Medina A, Duque Ruiz G, Hevia Palacios M, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy for lower calyx stones: predicting treatment success. *Actas Urológicas Españolas (English Edition).* 2023 Dec;47(10):688–93.
261. Setthawong V, Srisubat A, Potisat S, Lojanapiwat B, Pattanittum P. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2023 Aug 1;2023(8).
262. Koski RR, Zufall WH. Efficacy and Safety of Alpha-Blockers for Kidney Stones in Adults. *Journal of Pharmacy Technology.* 2018 Apr 25;34(2):54–61.
263. Skolarikos A, Grivas N, Kallidonis P, Mourmouris P, Rountos T, Fiamegos A, et al. The Efficacy of Medical Expulsive Therapy (MET) in Improving Stone-free Rate and Stone Expulsion Time, After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (SWL) for Upper Urinary Stones: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology.* 2015 Dec;86(6):1057–64.

264. Li Y, Lv J. Effect of external physical vibration lithotripsy in obese patients with lower pole stones $\leq 15\text{ mm}$ after ESWL: a single-centre, randomized, open label clinical trial. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Aug 30;10.
265. Qiu M, Zhang T, Zhang Y, Liang T, Chen J, Gao H. Physical Techniques to Remove Residual Stone Fragments in the Urinary System. *Urol Int*. 2024;108(1):9–19.
266. Keskin SK, Spencer M, Lovegrove C, Turney BW. The New Lithotripsy Index predicts success of shock wave lithotripsy. *World J Urol*. 2022 Nov 15;40(12):3049–53.
267. Shaman AM, Kowalski SR. Hyperphosphatemia Management in Patients with Chronic Kidney Disease. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2016 Jul;24(4):494–505.
268. Parks JH, Worcester EM, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analyzed kidney stones. *Kidney Int*. 2004 Aug;66(2):777–85.
269. Zarse CA, Hameed TA, Jackson ME, Pishchalnikov YA, Lingeman JE, McAteer JA, et al. CT visible internal stone structure, but not Hounsfield unit value, of calcium oxalate monohydrate (COM) calculi predicts lithotripsy fragility in vitro. *Urol Res*. 2007 Aug 13;35(4):201–6.
270. García Marchiñena P, Billordo Peres N, Liyo J, Ocantos J, Gonzalez M, Jurado A, et al. Tomografía computada como predictor de composición y fragilidad de la litiasis urinaria al tratamiento con litotricia extracorporea por ondas de choque in vitro. *Archivos Españoles de Urología (Ed impresa)*. 2009 Apr;62(3).
271. Rodríguez-Plata IT, Medina-Escobedo M, Basulto-Martínez M, Avila-Nava A, Gutiérrez-Solis AL, Méndez-Domínguez N, et al. Implementation of a Technique Based on Hounsfield Units and Hounsfield Density to Determine Kidney Stone Composition. *Tomography*. 2021 Oct 20;7(4):606–13.

10. PRIEDAI

10.1. Gyvenimo aprašymas, CV

1. Vardas, pavardė, asmens kodas, pilietybė

Marius Snicorius, 38710170578, lietuvis

2. Informacija kontaktams:

Telefonas +37062667976

El. Paštas: marius.snicorius@santa.lt; marius.snicorius@gmail.com

3. Dabartinės darbovietės (įstaigos pavadinimas, adresas) ir pareigos

VUL Santaros klinikos Urologijos centras, Santariškių g. 2, Vilnius.
Gydytojas urologas.

UAB „Gerovės klinika“, Nemenčinės pl. 4E-101, LT-10109, Vilnius.
Gydytojas urologas.

4. Veiklos sritis, nurodyta licencijoje, licencijos data bei numeris

Gydytojas urologas, MPL-22134, 2017-07-03.

5. Mokslo laipsnis (mokslo laipsnio suteikimo data ir institucijos, suteikusios mokslo laipsnį, pavadinimas)

Medicinos gydytojas (magistras) Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas 2012-07-31

6. Išsilavinimas (kvalifikacijos suteikimo data; institucijos, suteikusios kvalifikaciją, pavadinimas) ir kvalifikacijos tobulinimas (stažuotės, kursai)

Medicinos gydytojas (magistras) Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas 2012-07-31

Urologijos rezidentūra, Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas 2013-2017 m.

Gydytojo urologo licencija išduota SAM 2017-07-03 Nr. MPL-22134

2017 09, Praha, tarptautiniai urologų teoriniai ir praktiniai mokymai "EUREP 2017"

2018, Viena, "Medpace investigator meeting"

2018, Varšuva. „Flexible Ureteroscopy tips and tricks“

2018 Barselona, „UTUC Workshop“

Dalyvavimas ir pranešimų pristatymas kasmetinėse LUD, EAU konferencijose ir kitose Lietuvoje vykstančiose konferencijose

7. Darbo patirtis (laikotarpis, institucijos pavadinimas, pareigos

2012 09 – 2017 06 VUL Santaros klinikos, Urologijos centras,

Gydytojas rezidentas

2016 08 - 2017 08 VUL Santaros klinikos, Urologijos centras,

Gydytojas asistentas

2017 07 - dabar VUL Santaros klinikos, Urologijos centras,

Gydytojas urologas

2018 02 – 2021 10 VšĮ „Vilniaus Sveikatos namai“, Gydytojas urologas

2021 12 – dabar UAB „Gerovės klinika“,

Gydytojas urologas

8. Svarbiausių skelbtų publikacijų sąrašas:

1. Ulys Albertas, Vėželis Alvydas, Snicorius Marius, Anglickis Marius. The first clinical experience in prostate cancer salvage cryotherapy. ACTA MEDICA LITUANICA. 2013. Vol. 20. No.4. P. 199-205
2. Albertas Ulys, Alvydas Vėželis, Andrius Ivanauskas, Marius Snicorius. Treatment methods of prostate cancer recurrence after radiotherapy. Current treatment alternatives and our clinical experience. Lietuvos chirurgija 2013 Nr. 3,12 tomas DOI: <https://doi.org/10.15388/LietChirur.2013.3.1840>
3. Ausra Cemiauskiene, Marius Snicorius, Paulius Valatka. Vyrų šlapimo
4. nelaikymo gydymas implantuojant dirbtini sfinkteri AMS 800. Lietuvos chirurgija 2017 Nr. 1, 16 tomas. DOI: <https://doi.org/10.15388/LietChirur.2017.1.10487>
5. Aušra Černiauskiene, Feliksas Jankevičius, Vitalij Varygin, Marius Snicorius. Vyrų šlapimo nelaikymo gydymo implantuojant reguliuojamąjį pošlaplinį raištį "Argus®". Pirmieji rezultatai. Medicinos teorija ir praktika 2013 - T. 19 (Nr. 3), 267-272 P
6. Effectiveness of combined intrarenal surgery (ECIRS) in management of large and complex kidney stones. A. Želvys, F. Jankevičius, G. Januška, M. Snicorius. Urology. Bridgewater: Excerpta Medica: Inc, 2012, Vol. 80, iss. suppl. 3A. p. s172.
7. Snicorius M, Drevinskaite M, Miglinas M, Cekauskas A, Stadulyte M, Bandzeviciute R, Ceponkus J, Sablinskas V, Zelvys A. A Novel Infrared Spectroscopy Method for Analysis of Stone Dust for Establishing Final Composition of Urolithiasis. Eur Urol Open Sci. 2022 Dec 15;47:36-42. doi: 10.1016/j.euros.2022.11.007.
8. Snicorius M, Drevinskaitė M, Miglinas M, Čekauskas A, Urbonienė V, Bandzevičiūtė R, Čeponkus J, Šablinskas V, Želvys A. A

Prospective Study on the Impact of Clinical Factors and Adjusted Triple D System for Success Rate of ESWL. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Oct 13;59(10):1827. doi: 10.3390/medicina59101827.

9. Bakavičius A, Barisienė M, Snicorius M, Valančienė D, Dasevičius D, Žalimas A, Kvaščevičius R, Ramonas H, Sokolovas V, Jankevičius F. Malignant mixed epithelial and stromal tumour of the kidney: a case report and a literature review. *Acta Med Litu*. 2018;25(1):31-37. doi: 10.6001/actamedica.v25i1.3701. PMID: 29928155;
10. Snicorius M, Bakavičius A, Čekauskas A, Miglinas M, Platkevičius G, Želvys A. Factors influencing extracorporeal shock wave lithotripsy efficiency for optimal patient selection. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2021 Jun;16(2):409-416. doi: 10.5114/wiitm.2021.103915.

9. Dalyvavimo biomedicininiuose tyrimuose patirtis (tyrimo sritis, tyrimo pradžios ir pabaigos data, tyrimo fazė (jei yra), pareigos tyrime):

2018 m. Allium trial tyrėjas.


10. Informacija apie dalyvavimą Geros klinikinės praktikos mokymuose (nurodoma mokymų data ir sertifikata išdavusi įstaiga) :
GKP kursai 2017.11.14 Nr. e-670. UAB "Biomapas"

11. Narystės draugijose:

Lietuvos urologų draugija (LUD)

Europos urologų asociacija (EAU)

10.2. Bioetikos leidimo kopija

 **440**

VILNIAUS UNIVERSITETO
VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

**LEIDIMAS
ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ**

2019-03-26 Nr.2019/3-1108-606

Tyrimo pavadinimas:

Pacientų sergančių inkstų akmenlige gydymo taktikos optimizavimas remiantis akmens sudėties nustatymu šlapimo nuosėdų spektroskopinės analizės metodu, laboratoriniais biocheminiais šlapimo ir kraujo tyrimais, kompiuterinės tomografijos duomenimis

Protokolo Nr.: 01
Versija: II
Data: 2019 03 17

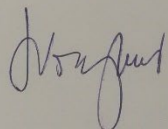
Informuoto asmens sutikimo forma: 1
2018 09 01

Pagrindinis tyrėjas: **Arūnas Želvys**

Įstaigos pavadinimas: VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos
Adresas: Santariškių g. 2, Vilnius

Leidimas galioja iki: **2022 04**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 2019/3), vykusio 2019 m. kovo 26 d. sprendimu.

Pirmininkas  prof. dr. (HP) Saulius Vosylius

Viešoji įstauga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 211950810

Komiteto čionienys,
M. K. Čiurlionio g. 24, LT-03101 Vilnius
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. itetek@mfvu.lt

10.3. Bioetikos leidimo pratęsimo kopija



VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
sui generis darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO

Biomedicininio tyrimo „Pacientų sergančių inkstų akmenlige gydymo taktikos optimizavimas remiantis akmenų sudėties nustatymu šlapimo nuosėdų spektroskopinės analizės metodu, laboratoriniais biocheminiais šlapimo ir kraujo tyrimais, kompiuterinės tomografijos duomenimis“ pagrindiniam tyrėjui Arūnui Želviui

2021-08-20 Nr. 2021-LP-64

PRITARIMAS BIOMEDICININIO TYRIMO DOKUMENTŲ PAKEITIMAMS

Leidimo Nr. 2019/3-1108-606 pakeitimas Nr. 1

Vilniaus regioninis biomedicininių tyrimų etikos komitetas išnagrinėjęs prašymą atlikti su vykdomu biomedicininiu tyrimu „*Pacientų sergančių inkstų akmenlige gydymo taktikos optimizavimas remiantis akmenų sudėties nustatymu šlapimo nuosėdų spektroskopinės analizės metodu, laboratoriniais biocheminiais šlapimo ir kraujo tyrimais, kompiuterinės tomografijos duomenimis*“ (leidimas Nr. 2019/3-1108-606, išduotas 2019 03 26) susijusių dokumentų pakeitimus nusprendė, kad pakeitimai **atitinka** LR biomedicininių tyrimų etikos įstatymo II skyriuje nustatytus biomedicininių tyrimų etikos reikalavimus. Atsižvelgiant į tai **pritariama**, kad būtų:

- vadovaujamas protokolu (Nr. STO 01, versijos Nr. III, data 2021 06 15 d.);
- teikiama informuoto asmens sutikimo forma (versijos Nr. 3, data 2021 06 15 d.);
- pratęsiamas tyrimo laikas iki 2023 04 01 d.

Pirmininkas

doc. dr. Alfredas Laurinavičius

Vičiūji įstaiga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 211950810

Komiteto duomenys:
M. K. Čerlonio g. 21, LT-03101 Vilnius
Tel. (+37) 268 6998, el. p. rbsk@auf.eu.lt

11. SUMMARY OF DOCTORAL DISSERTATION

ABBREVIATIONS

- AUA – American association of urology
AUC – area under the curve
CI – confidence interval
CT – computed tomography
EAU – European association of urology
ESWL –extracorporeal shock-wave lithotripsy
FTIR-ATR – Fourier Transform Infrared Spectroscopy with Attenuated Total Reflectance
FURS- flexible ureteropieloscopy
HU – Haunsfield’s units
COM – calcium oxalate monohydrate
BMI – body mass index
N – number of patients
NPV – negative predictive value
OR –odds ratio
PPV – positive predictive value
PNL – percutaneous nephrolithotripsy
PTH – parathyroid hormone
ROC – receiver operating characteristic curve
RIRS – retrograde intrarenal surgery
SFR – stone-free rate
SMLI – Storz Medical lithotripsy index
SMLI/SV – the ratio between Storz Medical lithotripsy index and stone volume
SSD – skin-to-stone distance
SD – standard deviation
UA – uric acid
VUL SK – Vilnius University Hospital Santaros clinics
UAS – ureteral access sheath
URS – ureteroscopy

INTRODUCTION

In recent years, there has been a global increase in the incidence of urinary tract stones in both developed and developing countries (1). This change is thought to be due to modern lifestyle trends, diet, and a more sedentary lifestyle (2). The disease affects between 1 and 13% of the population (2). Urinary tract stones affect one in ten people at least once in their lifetime, and as many as two per cent of the patient population is prone to recurrence (3). Within five to ten years, up to 50% of patients with urinary calculi will experience a relapse and suffer from symptoms caused by stones (4).

Innovation and scientific advances have enabled a huge wave of change in urology. As a result, the treatment of urolithiasis has undergone major changes and improvements. In particular, the number of therapeutic interventions has increased with the rising prevalence of urolithiasis (5). In the modern era of urology, the mainstay of the treatment of urolithiasis consists of minimally invasive interventions such as ureteroscopy (URS), flexible ureteropyeloscopy (FURS), percutaneous nephrolithotripsy (PNL), and extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) (6). The advantages of endoscopic surgery, such as low complication rates, good stone removal results, and good patient tolerance of the procedures, have rapidly changed the trend in the choice of treatment modalities for stones. The use of ESWL in the treatment of stones is decreasing year by year, although its efficacy in the treatment of stones is also very good. Complete stone clearance can be achieved in as many as 37-89% of patients, depending on the number of unfavorable factors (7). Appropriate patient selection for ESWL is essential to achieve the best possible treatment outcome. Recent studies have revealed many factors and parameters relevant to the efficacy of ESWL, such as the size and location of the stone, the density of the stone on CT images, the distance from the skin to the stone (SSD), and others (8-11). Various nomograms have been developed to predict the outcome of ESWL treatment based on these factors, but many of them are complex and difficult to apply in clinical practice. Recently, Tran and colleagues (12) published the results of their study presenting a nomogram for the selection of ESWL patients. It is based on three parameters that are measured on CT images: skin-to-stone distance, stone volume (SV), and stone density (12). This nomogram has subsequently been validated and its accuracy confirmed in retrospective studies by several authors (13,14). Ichiyanagi and colleagues (15) extended this three-parameter nomogram by adding the localization of the stone in the inferior calyx as a negative factor for treatment outcome. This approach has been shown to allow an even more accurate selection of patients for whom

ESWL treatment would be successful. The results of all these recent studies show that the search is still on for the best method, the exact parameters, and the factors to select the right patients for ESWL procedures and thus achieve the best treatment results.

Another important aspect of the treatment of urolithiasis is the composition of the stone. The European Association of Urology (EAU) recommends in its guidelines on a stone disease that the biochemical composition of stones should be accurately identified, as only by knowing the exact composition of the calculi is it possible to determine the etiology of the disease and to prescribe appropriate long-term prophylaxis and prevention measures to prevent recurrence (16). Simple chemical analysis of stone composition is rather inaccurate due to the frequent false positives and negatives and cannot distinguish between substances in different phases of crystallization. Even the European Association of Urology considers this technique to be no longer suitable and needs to be replaced by newer and more accurate methods (16). Infrared spectroscopy or X-ray diffraction is considered the current gold standard for the analysis of stone composition (17-19). Polarising microscopy has similar accuracy (20).

In recent years, the method of pulverization of stone has become popular in endourology, in which the fragments are crushed to very fine particles and the stone fragments are not removed by a basket. This method is characterized by less trauma to the urinary tract and a shorter operating time, as it does not require the endoscopic instrument to be inserted and withdrawn as frequently. It is also sometimes not technically convenient to take the composition of the stone particles for subsequent biochemical composition (21,22). These trends have led to the search for methods that can accurately determine the composition of the stone not only from a larger piece but also from very fine particles or dust that can be collected for examination during surgery. New reports are gradually emerging of studies that have used the Fourier transform infrared spectroscopy with attenuated total reflectance (FTIR-ATR) for the analysis of a wide range of biological fluids (saliva, blood, urine), tissues, and cells (23). FTIR-ATR spectroscopy is an easily applicable technique, requires little laboratory equipment, and has low system maintenance costs (24). Because of these promising aspects of FTIR-ATR and the popularity of stone breaking down to fine particles and dust in endourology, it was decided to evaluate the accuracy of the FTIR-ATR method in determining the final stone composition from urine samples containing only dust from stone removal surgery. It is likely that by improving the accuracy of stone composition determination and by speeding up and facilitating the analytical technique, it will be possible to prescribe effective

and specific treatment for urinary stones to patients and to avoid errors and recurrence of disease in the future. In addition to this, the economic burden of the operation will be reduced due to the absence of the need to use a basket for stone removal.

Aim of the study

To optimize the investigation and treatment of patients with renal calculi, based on the results of infrared spectroscopic analysis of urinary sediments, the results of radiological examinations, and laboratory biochemical indices of urine and blood.

Tasks of the study

1. To evaluate the patient's clinical features and CT scans that determine the effectiveness of ESWL treatment for renal calculi.
2. To evaluate the role of single simple urine and blood biochemical parameters in the outcome of ESWL.
3. To present the most important clinical factors determining the success of ESWL and to propose a system of patient selection for the procedure.
4. To evaluate the usefulness and accuracy of FTIR-ATR spectroscopy in the determination of stone composition in urine samples taken before stone removal surgery or ESWL procedure.
5. To assess the suitability of the FTIR-ATR method for determining the final stone composition based on the results of laser lithotripsy dust analysis.

Novelty of the study

The following arguments are laid out in support of this study's novelty:

1. Only a few studies in modern scientific literature have examined whether it is possible to predict stone composition using the FTIR-ATR method by analyzing urine with stone dust that was taken during endoscopic surgery.
2. Stone dusting techniques became mainstream in modern urology. Due to this, it is essential to innovate new stone composition analysis techniques that would enable avoiding using stone baskets for stone piece removal and reduce the economic burden of the operation.
3. This study aims to analyze new parameters and indicators that may improve the effectiveness of ESWL. To date, it is known that the patient's

stone density in Haunsfield units on CT, SSD, and stone localization in the kidney is of great importance for the treatment of ESWL, but even these parameters are the subject of a great deal of controversy in the modern urological community.

5. Proper patient selection for ESWL is essential for improving the efficacy of the procedure. Our study analyses the role of various CT-measured parameters for ESWL results. The novel predictor that was analyzed: the SMLI/SV ratio could be implemented in further clinical practice.
6. Only a few studies have analyzed how single urine or blood analysis parameters affect ESWL outcomes.

Practical significance

This doctoral thesis focuses on improving the diagnosis and optimizing the treatment of urolithiasis using infrared spectroscopic analysis of urinary sediments, radiological data, and laboratory biochemical parameters of urine and blood. The FTIR-ATR method is not only fast and convenient but also highly accurate. It should be used instead of the wet chemical analysis of stone composition, which is no longer used in modern urology and is no longer recommended. Unfortunately, the latter is still used in various laboratories in Lithuania.

Statements to be defended

1. The efficacy of ESWL depends on: the size, volume, and density of the stone measured on the CT scan, and the ratio of shock wave power amount and the stone volume (SMLI/SV).
2. The most important factor for good ESWL results and total stone clearance is SMLI/SV.
3. The parameters of a single simple urine analysis and biochemical urine analysis do not play a role in the outcome of ESWL.
4. Single blood biochemical parameters are not relevant to the outcome of ESWL treatment.
5. The stone dust produced during laser lithotripsy, as measured by FTIR-ATR, can be used to determine the final composition of the stone. The accuracy of the FTIR-ATR method in determining the composition of different types of stones is sufficient for clinical practice.
6. The FTIR-ATR method is not sufficiently accurate for the determination of the stone composition of a single urine sample taken prior to the planned ESWL procedure or endoscopic stone removal surgery.

Methodology of the study

The study was approved by the Vilnius Regional Biomedical Research Ethics Committee (M.K. Čiurlionio g. 21 03101, Vilnius, Lithuania) (26 March 2019 2019/3-1108-606; see Appendix 1). Subsequently, an extension of the study was also granted (20.08.2021 No 2021-LP-64; see Annex 3).

All patients who were treated at the Urology Centre of Vilnius University Hospital Santaros Clinics (VUL SK) (Santariškių g. 2, 08661 Vilnius, Lithuania) and who fulfilled the inclusion criteria and did not have any exclusion criteria were invited to participate in the study.

Spectroscopic studies were performed at the Institute of Chemical Physics, Faculty of Physics, Vilnius University (Saulėtekio al. 9, Building 3, 10222, Vilnius, Lithuania).

Inclusion criteria

- Patients with at least one kidney stone of at least 5mm in size.
- Treatment is planned to be extracorporeal lithotripsy or endoscopic stone removal surgery: ureteroscopy, flexible retrograde ureterorenoscopy, or percutaneous nephrolithotripsy.
- Patient age over 18 years.
- Completed and signed informed consent form.

Exclusion criteria

- Active urinary tract infection diagnosed by simple urine analysis or urine culture.
- Uncorrected coagulopathy (partial activated thromboplastin time - ADTL more than 40 seconds; ratio of plasma clotting time to mean normal clotting time - INR more than 1,5).
- The patient's condition requires urgent intervention due to obstruction by a ureteral stone.
- Patients following major urinary tract surgery that would disrupt normal urinary tract drainage (e.g. after bladder removal).
- Pregnancy.

Description of the study design and individual steps of the biomedical investigation

Patients who met the inclusion criteria and who, together with their treating urologist, decided to undergo ESWL or endoscopic stone removal surgery for kidney stones at the outpatient clinic of VUL Santaros clinics were invited to participate in the study. During the visit to the outpatient clinic, further explanations were given about the test, its purpose, possible benefits, complications, time costs, procedures, data protection, and confidentiality. Once the patient agreed to participate in the study and signed the study consent form, his/her treatment plan remained the same as that of patients who were not participating in the study and who underwent an ESWL procedure or endoscopic stone removal surgery. Additional procedures undergone by the subjects include the collection of blood and urine samples for testing.

Additional blood and urine samples for spectroscopic and biochemical laboratory tests were taken when the patients arrived at the VUL Santaros clinics for the ESWL procedure or the endoscopic stone removal surgery. Normally, at VUL Santaros clinics, a patient undergoes ESWL procedures up to two times (with a 1-month interval between procedures). One to three months after the ESWL procedures, patients came to the outpatient clinic for a urological consultation and a final assessment of the effectiveness of the treatment. Patients in this study did not need to attend additional visits, as blood and urine samples would be taken before the ESWL procedure or stone removal surgery, and the time and date of the last visit were coordinated with the patient's follow-up visit at the urologist's office in the outpatient clinic of VUL Santaros clinics. A detailed plan and description of the visits of the patients participating in the study are given below.

Before the first ESWL procedure, a urine sample was collected in a collection cup (30-50 ml urine sample) for biochemical analysis and spectroscopic analysis, and a small amount of blood (5 ml) from a peripheral vein for biochemical analysis. The duration of the tests is 5 to 10 minutes.

If the patient undergoes endoscopic stone removal surgery, then a urine sample will be taken in a collection cup before the operation (we will take a urine sample of 30-50 ml) for biochemical tests and spectroscopic analysis. The duration of the collection is between 5 and 10 minutes. The second urine sample is also taken at the time of surgery when stone dusting is performed, and the third sample is the fragments of the stone which are taken to determine the final stone composition.

The last visit is scheduled when the patient comes to the outpatient clinic for a urological consultation to assess the effectiveness of the treatment after one to three months. The specialist then makes a final assessment of the effectiveness of the treatment based on: the patient's condition, the changes seen on radiological images or sonoscopy, and the additional interventions needed to treat the stones. The patient is also given additional information on the composition of his/her urinary sediment and stones, possible preventive measures, prophylaxis, and dietary recommendations. Duration 15 to 30 minutes. During this visit, the patient is not subjected to any additional procedures used in this test (blood or urine collection).

Description of the data collected during the biomedical investigation

Patient data (height, weight, BMI, age, sex, outcome of ESWL procedures and stone surgery) and test results (laboratory test results: Complete blood count; complete urinalysis; biochemical blood tests-creatinine, glomerular filtration rate, potassium, sodium, chlorine, calcium, ionized calcium; biochemical urine tests-oxalate, citrate, calcium, magnesium; FTIR-ATR urine sediment analysis; radiological data: stone dimensions, density, distance to skin) were collected from the patient's test results and their outpatient charts, electronic medical record (ELI) system. The collected data were coded. Coding is the assignment of an individual code to the patient's name. The data were collected and entered into an electronic database (SPSS, and Excel, which were used for statistical analysis of the data).

Spectroscopic analysis of biological samples

FTIR-ATR analysis of the chemical composition of urinary tract stones and urinary sediments allows for a highly accurate assessment of the composition of urinary sediments or stones. Pre-intervention urine samples and urine samples with intra-operative deposits and stone fragments were collected for spectrometric analysis from subjects who agreed to participate in the biomedical study. Before the scheduled elective surgery, 30-50 ml of urine was collected in a 100 ml sterile urine collection cup. Urine samples from the other subjects were collected by catheterization of the bladder before surgery. Urine samples with stone-splitting dust (approximately 30-50 ml were collected) and stone fragments were collected in a sterile 100 ml urine collection cup for final analysis. The samples were then stored in a refrigerator and delivered to the laboratory of the Institute of Chemical Physics as soon as

possible (within 48 hours). There, the urine samples were centrifuged for 30 minutes at 12000 rpm. The upper layer of liquid is then removed and the remaining sediment is placed on an ATR crystal and air-dried for 5 to 10 minutes. If the sample has been properly prepared, then the sediment and organic components can be identified at the bottom of the tube. The informativeness of the spectra obtained both by filtering the sample on a special Whatman filter and transferring it to the ATR crystal for measurement and by drying and measuring the sample directly on the ATR crystal are almost identical. The main difference is the sample preparation time: filtering the sample takes up to 2 hours, whereas drying the precipitate and measuring it directly on the spectrometer only takes up to 20 minutes. It is precisely because of the time efficiency that air drying on the ATR crystal was chosen in our study.

After the samples were prepared in this way, the inorganic precipitates obtained were analyzed by FTIR-ATR. The principle of this method is as follows: the sample is placed on the ATR crystal and then the infrared beam travels directly through the crystal at a certain angle. The reflected wave then passes not only through the crystal but also through the surface of the sample. This captures the altered wave spectrum. Typically, infrared radiation passes through the samples to a depth of a few microns. This is the optimum layer of the test material for obtaining a suitable infrared spectrum.

Between 2 and 5 measurements were taken at different locations on the sample. The measurements took about 3 minutes. If the urine sediment was coated with blood cells or proteins, then the sample was washed again with distilled water and centrifuged repeatedly for 10-20 minutes at 12000 rpm. In cases where stone fragments have been analyzed, the externally different-looking stone fragments and their particles are first measured separately. The measured FTIR spectra of the samples were then compared with the spectral information of the known materials in the database. Typically, it takes about 1 hour from the receipt of the sample to the final determination of the composition.

The identification of the chemicals was carried out by visual comparison of the spectra obtained by the investigator with the spectra of known substances from the database. If representative spectra of pure substances were observed, the composition of the sample was confirmed. Pure stones were considered to be those in which only one constituent was detected. Samples with multiple detections were considered mixed stones or mixed sediments. If the same multiple compounds were found in both the urine sample and the stone fragment, it was concluded that the mixed composition was the same.

An advanced Bruker FTIR single reflectance spectrometer Alpha (Bruker Optik GmbH, Ettlingen, Germany) with a Platinum-ATR attachment was used to capture the spectra of the samples. Using standard spectrometer settings, the sample placed at room temperature absorbed part of the radiation and reflected the other part. The mirrors were used to direct the beam onto a deuterated-triglycine sulfate sensor (DTGS), which was recorded and transmitted to Bruker's Opus software package. The same parameters were chosen for all measurements made: the measurement range of absorption spectra was 4000 cm^{-1} to 400 cm^{-1} , and 64 interferograms were recorded and averaged for each sample, with a measurement resolution of 4 cm^{-1} including the reference and background spectra, which are recorded before each measurement.

After the measurements, the ATR correction was applied to all the recorded spectra using the baseline correction function (Rubberband correction). In this way, the influence of scattering on the recorded spectra was eliminated. An atmospheric compensation function was also applied to each spectrum to eliminate the influence of atmospheric water and carbon dioxide on the final spectrum and results, based on the conditions present at the time of measurement. Finally, during the spectral processing process, any inaccuracies that may prevent the correct interpretation of the data are eliminated. A library of known spectra has been compiled and continuously updated during the study, which allows for easy evaluation of a new, unknown sample. The program uses mathematical algorithms to find, within a specified range or with specified criteria, which of the known spectra most closely matches the spectrum being searched for and provides a matching result. The result provided allows the interpretation of the possible composition of the sample to be tested.

Evaluation of the results using mathematical-statistical methods

Statistical analysis of the data was carried out using the statistical package for data compilation and statistical analysis SPSS 26.0 (IBM Statistical Package for the Social Sciences Version 26.0 for Windows). The data consisted of quantitative and qualitative (nominal) attributes (variables). The hypothesis of normality of the distribution of values of quantitative attributes in the population (Gaussian distribution) was tested using the Kolmogorov-Smirnov criterion. The quantitative variables were described as arithmetic mean and standard deviation (SN), and median (minimum and maximum). Qualitative data are presented as frequency tables and/or percentages.

To test two-sided hypotheses, a t-test was used to assess the difference between quantitative data with a normal distribution, and the Mann-Whitney U test was used to compare quantitative non-parametric data. The association between qualitative variables was analyzed using the chi-square (χ^2) criterion for independent samples, but Fisher's exact test was used to adjust the results due to low expected frequencies.

Univariate and multivariate logistic regression models were used to assess the influence of different clinical factors on the outcome of the treatment of urolithiasis. Relative risks (odds ratio (OR) were calculated and presented with 95% confidence intervals (CI).

ROC curve analysis was used to assess the relevance of clinical factors in determining the outcome of the treatment of calculi by calculating the area under the curve (AUC). Analysis was also used to calculate the sensitivity, specificity, and Youden index values of the latter.

To analyse the accuracy of the FTIR-ATR method in detecting different stone compositions, for each type of stone sediment analysed, the characteristics of the test were calculated: sensitivity, specificity, and the clinical significance of the test was evaluated by calculating positive and negative predictive values.

Differences between groups were considered statistically significant when the p-value was below the chosen significance level $\alpha = 0,05$.

RESULTS OF THE STUDY

General characteristics of the subjects

A total of 146 patients undergoing endoscopic stone removal surgery (PNL, URS, FURS) or ESWL procedures for kidney stones at the Urology Centre, Santa Santaros clinics, VUL, were enrolled in the biomedical study. 7 patients were excluded from the final analysis due to a change in treatment plan or inappropriate sampling. Data from 139 subjects were used for the final analysis. The general characteristics of the operated subjects are shown in Table 1 and the general characteristics of the subjects who underwent ESWL procedures are shown in Table 2.

Table 1. General clinical characteristics of 68 patients who underwent endoscopic stone removal surgery.

Clinical characteristic	Medien±SD or N (%)
Age (years)	60,48 ±13,75
BMI (kg/m ²)	28,31±4,54
Operation type	
URS or RIRS	45 (66,2)
PNL	23 (33,8)
Ureteral stent before	
Yes	50 (73,5)
No	18 (26,5)
Number of stones	
Single	31 (45,6)
Plural	37 (54,4)
Extension of urolithiasis	
One-sided	45 (66,2)
Bilateral	23 (33,8)

Abbreviations: SE- standard deviation; BMI- body mass index; URS- ureteroscopy; RIRS- retrograde flexible ureteroscopy; PNL- percutaneous nephrolithotripsy.

Table 2. General clinical characteristics of 71 patients who underwent ESWL treatment for kidney stones.

Clinical characteristic	All subjects N = 71	Successfully treated N = 47	Treatment failures N=24	p-value
Age [years] Median ± (SD)	50.85 (13,65)	50,81 (14,40)	50.92 (12,35)	0,975
Stone location N (%):				0,443
Other	26 (36,6)	18 (69,2)	8 (30,8)	
Lower calyx	45 (63,4)	29 (64,2)	16 (35,6)	
Maximum stone diameter [mm] Median ± (SD)	8,58 (3,07)	7,732 (2,84)	10,229 (2,82)	0,001
Stone volume [mm3] Median ± (SD)	196,40 (191,74)	151,340 (159,56)	284,625 (220,67)	0,005
Mean stone density [HU] (± SD)	752,28 (271,58)	689,57 (261,44)	875,08 (252,97)	0,006
Skin to stone distance [mm] Median ± (SD)	100,62 (19,81)	97,94 (18,05)	105,88 (22,36)	0,111
SMLI Median ± (SD)	310,45 (105,61)	293,96 (133,63)	318,87 (100,80)	0,349
SMLI/SV ratio Median ± (SD)	3,30 (2,85)	4,02 (3,08)	1,87 (1,58)	0,002

Abbreviations: HU- Haunsfield units; N- number of subjects; SD- standard deviation; SMLI- Storz Medical Lithotripsy Index; SMLI/SV ratio- the ratio between Storz Medical Lithotripsy Index and stone volume. Statistically significant p-values are highlighted in black.

Results of endoscopically operated subjects

75 endoscopically operated patients were included in the biomedical study. Unfortunately, only 68 (90,7%) subjects were included in the final analysis. Some patients were excluded from the final analysis due to a change in the treatment plan or inappropriate sampling. 45 (66,2%) subjects were male and 23 (33,8%) female. The mean age was $60,48 \pm 13,75$ years and the body mass index was $28,31 \pm 4,54$.

45 (66.2%) subjects underwent flexible or semi-flexible ureterorenoscopy and 23 (33,8%) patients underwent percutaneous nephrolithotripsy. The majority of patients, as many as 50 (73.5%), had ureteral stents in place before stone removal surgery.

In 68 subjects, urine samples taken before or during surgery showed various urinary sediments with sufficient quantity for FTIR-ATR analysis. Of the preoperative samples, 19 (25,3%) did not contain sufficient sediment for FTIR-ATR analysis. In the urine collected at the time of surgery with the stone dust, only 10 (13,3%) samples did not contain sufficient sediment for spectroscopic analysis.

Different types of stones are characterized by different amounts of dust produced during stone dusting. In our study, of the 10 cases where the urine sample contained insufficient dust, this was the case in 6 (60%) cases where the final analysis of the stone fragments showed crystals of calcium oxalate monohydrate. Only 2 (20%) cases occurred when uric acid stones were chipped and 2 (20%) cases were found when mixed or infectious stones were dusted. These initial sample quality results show that the type of stone dusted is important for the quality of the urine sediment sample (Figure 1).

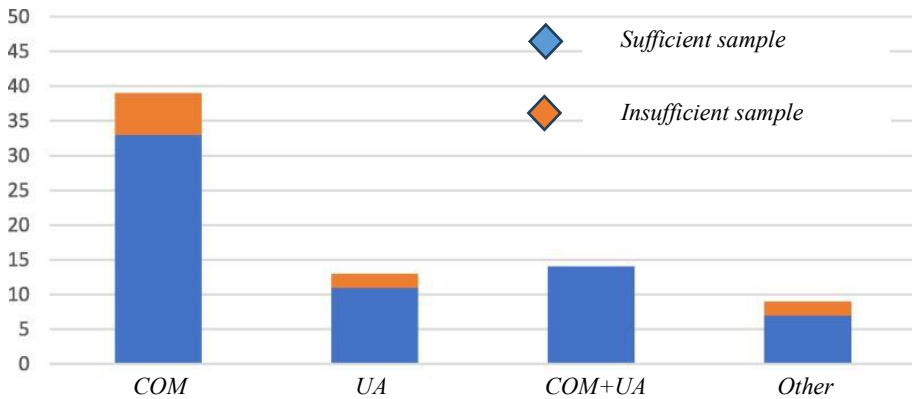


Figure 1. Urine sample quality and the importance of the crystalline composition of the stone.

Abbreviations: COM- calcium oxalate monohydrate; UA- uric acid stone; COM+UA- mixed stone of calcium oxalate monohydrate and uric acid; Other- stone of other composition.

To investigate the accuracy of the FTIR-ATR method in determining the dust composition of urine sediments, urine samples collected before surgery (A samples) and during surgery when stone dusting was performed (B samples) were compared. These urine samples were compared with the final composition of the stone as determined by FTIR-ATR of the stone fragments (C samples). This latter method of testing for stones is considered the gold standard in modern urology.

The most accurate prediction of the final composition of the stone was made by comparing the samples from group B (samples taken during the dusting of the stone) with the samples from group C (stone pieces). 63 (92,7%) out of the 68 cases showed a complete or partial agreement with the final composition of the stone by IR spectroscopy results. Overall, full agreement was achieved in 56 (82,4%) cases. Group A samples (urine taken before surgery) did not match the final stone composition in 33 cases (48,5%), were partially matched in 11 cases (16,2%), and were fully matched in 24 cases (35,3%). No further analysis of the A-samples was carried out due to the low correspondence with the final stone composition. It was decided that a method that only determines the stone composition in approximately 50% of cases should not be used in clinical practice. Table 3 summarises the observations from the compositional comparison of samples A, B, and C.

Table 3. The correlation of the composition of the urine sediment determined by FTIR-ATR with the final composition of the stone pieces.

Compared sample groups	Full agreement N (%)	Partial agreement N (%)	Disagreement N (%)
A and B	24 (35,3)	5 (7,4)	39 (57,4)
B and C	56 (82,4)	7 (10,3)	5 (7,4)
A and C	24 (35,3)	11 (16,2)	33 (48,5)

Abbreviations: A- preoperative samples; B- intraoperative samples taken during the stone dusting (containing stone dust); C- pieces of the broken stones; FTIR-ATR- Fournier Transform Infrared Spectrometry using a defective total internal reflection crystal.

The compounds found in the samples analyzed by FTIR-ATR (C samples) were very similar to the composition of the urine samples containing stone dust (B samples). The most common precipitate was pure calcium oxalate monohydrate, which was detected in 37 (54,4%) of the C samples. Pure uric acid was found in 10 (14,7%) samples, mixed precipitates (calcium oxalate monohydrate with uric acid) in 13 (19,1%), and other precipitates such as struvite, calcium phosphate, and carbonate apatite in 8 (11,8%) samples (Figure 2).

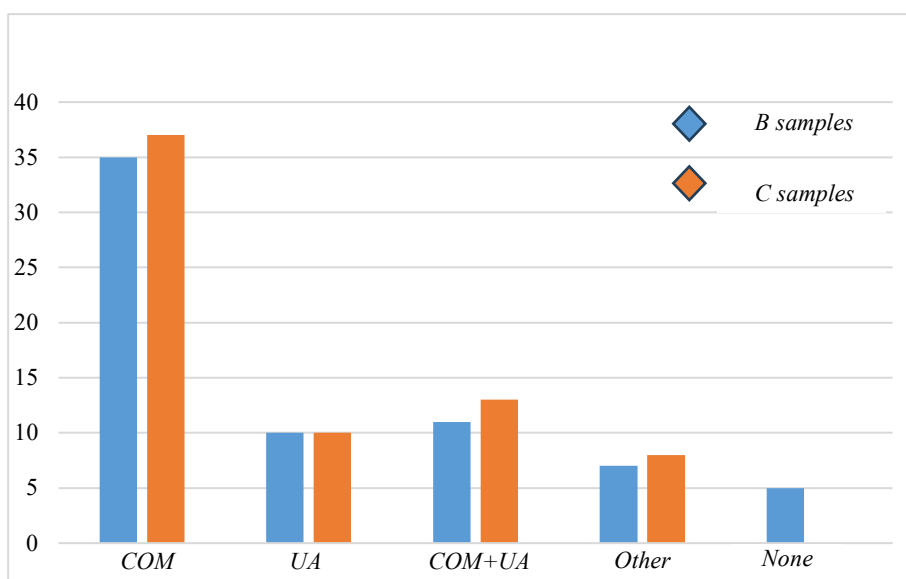


Figure 2. Correlation of the composition of urine sediment samples with the stone dust and the final stone composition.

Abbreviations: COM- calcium oxalate monohydrate; UA- uric acid stone; COM+UA- mixed stone of calcium oxalate monohydrate and uric acid; Other- stone of other composition; None- no crystals in the sample.

In the final step of the analysis, the accuracy of the FTIR-ATR method was assessed by comparing the composition of the stone dust and the removed stone. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were calculated. The highest accuracy was achieved for the sediment from uric acid stone treatment (sensitivity 100%, specificity 98,3%). Identification of other types of stones by FTIR-ATR was also highly accurate, with a sensitivity of 83,3% and specificity of 100%. The final results are presented in Table 4.

Table 4. Accuracy of the FTIR-ATR method for the determination of different types of crystal deposits in urine samples.

Abbreviations: COM- calcium oxalate monohydrate; UA- uric acid stone; COM+UA-

Type of sediment	Number of samples	Sens. %	Spec. %	PPV %	NPV %
COM	37	83,3	87,5	88,2	82,4
UA	10	100	98,3	90,9	100
COM+UA	13	69,2	96,4	81,8	93
OTHER	8	75	100	100	96,8
Sum or Median	68	81,8	95,6	90,2	93,1

mixed stone of calcium oxalate monohydrate and uric acid; Other- stone of other composition; Sens.- sensitivity; Spec.- specificity; PPV- positive prognostic value; NPV- negative prognostic value;

Results of patients treated with ESWL

71 patients were treated with ESWL. Of these, 44 patients (62%) underwent two ESWL procedures and 27 patients (38%) underwent one ESWL procedure. Some patients had only one ESWL because they had a stone that broke down and was dislodged, or because they had severe colic that led to stenting. After stenting, the ESWL procedures were not continued and the patient underwent endoscopic stone removal surgery.

Effectiveness of treatment. Of the 71 patients, 18 (25,4%) were completely free of stones after ESWL, 29 (40,8%) had clinically insignificant fragments up to 4 mm, and 24 (33,8%) had treatment failure, with either no stone disintegration or fragments greater than 4 mm. Of the 27 patients who underwent only one ESWL procedure, 6 (22,2%) had successful treatment, 10 (37%) had remaining fragments up to 4 mm and 11 (40,7%) had unsuccessful treatment. Of the 44 patients who underwent two ESWL procedures, 12 (27,3%) were successful, 19 (43,2%) had fragments up to 4 mm and 13 (29,5%) were unsuccessful. There was no significant difference in the number

of ESWL procedures and the effectiveness of treatment. Treatment was effective in 59,3% of patients with one ESWL procedure and 70,5% with two ESWL procedures ($p = 0,238$). The results of the treatment depending on the number of ESWL procedures performed are shown in Figure 3.

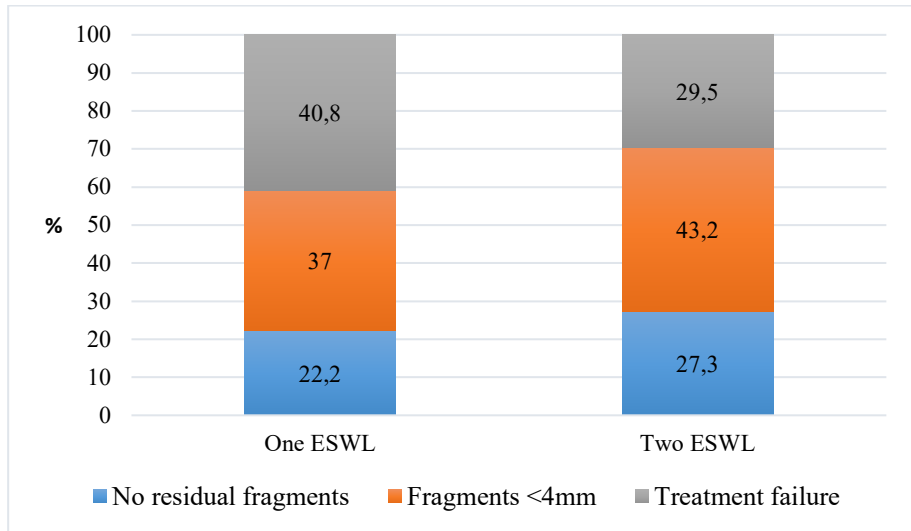


Figure 3. Treatment results depend on the number of ESWL procedures performed

Urgent ureteral stenting or additional endoscopic surgery to remove stones was needed in 22 (31%) patients, while 49 (69%) patients did not require additional interventions.

The importance of the location of the stone in the renal collecting duct for the treatment outcome was analyzed. In 45 (63,4%) patients, the stone was located in the inferior calyx, and in 26 (36,6%) patients the stone was located in another location. Treatment was effective in 64,2% of patients with a stone located in the inferior calyx and in 69,2% of patients with a stone located elsewhere in the renal collecting system ($p = 0,443$). The location of the stone was a clinically significant factor in assessing whether complete stone removal was achieved during treatment. Of the 45 patients with stones located in the inferior calyx, only 7 (15,6%) were able to achieve complete stone removal with ESWL, whereas of the 26 patients with stones located in other locations, 11 (42,3%) were able to achieve complete stone removal with ESWL ($p = 0,022$) (Fig. 4). The localization of the stone did not influence whether additional intervention was needed later for complete stone removal or stenting for colic ($p = 0,300$).

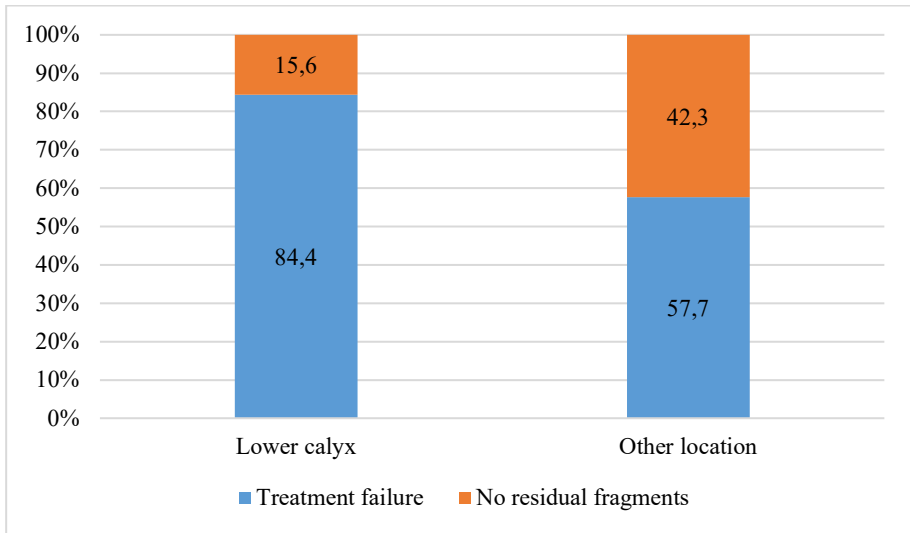


Figure 4. The role of the inferior renal calyx stone in complete stone removal with ESWL.

Successful treatment outcomes and the role of various clinical factors. Good treatment outcomes (no stones or clinically insignificant fragments less than 4 mm) are associated with a higher average stone density, stone volume, maximum stone dimension, and higher energy absorbed per unit volume of stone (SMLI/SV). The mean values of all these factors were statistically significantly different between the successful and unsuccessful treatment groups (Table 5).

Table 5. Baseline and various clinical characteristics of subjects undergoing ESWL and their impact on treatment outcomes.

Characteristic	All subjects (N = 71)	Successful treatment (N = 47)	Treatment failure (N = 24)	<i>p</i> -value
Age[years] Mean ± SD	50,85 (13,65)	50,81 (14,40)	50,92 (12,35)	0,975
Gender, N (%):				
Male	46 (64,8)	34 (72,3)	12 (50)	0,072
Female	25 (35,2)	13 (27,7)	12 (50)	
BMI ± SD	26,76 (4,34)	25,98 (3,87)	28,18 (4,87)	0,239
Location, N (%):				0,443
Other	26 (36,6%)	18 (69,2%)	8 (30,8%)	
Lower calyx	45 (63,4%)	29 (64,2%)	16 (35,6%)	
Max. Stone diameter [mm] Mean ± SD	8,58 (3,07)	7,732 (2,84)	10,229 (2,82)	0,001
Stone volume [mm ³] Mean ± SD	196,40 (191,74)	151,340 (159,56)	284,625 (220,67)	0,005
Mean stone density [HU] (± SD)	752,28 (271,58)	689,57 (261,44)	875,08 (252,97)	0,006
SSD [mm] Mean ± SD	100,62 (19,81)	97,94 (18,05)	105,88 (22,36)	0,111
SMLI Mean ± SD	310,45 (105,61)	293,96 (133,63)	318,87 (100,80)	0,349
SMLI/SV ratio Mean ± SD	3,30 (2,85)	4,02 (3,08)	1,87 (1,58)	0,002

Abbreviations: BMI- body mass index; HU- Hounsfield units; N- number of subjects; SD- standard deviation; SMLI- Storz Medical Lithotripsy Index; SSD- stone-skin distance as measured on computed tomography scans; SMLI/SV- stone-absorbed force and stone volume ratio; Statistically significant *p*-values are highlighted in black.

The stone volume of successfully treated ESWL patients was $151,34 \pm 159,56$, compared to $284,63 \pm 220,67 \text{ mm}^3$ in unsuccessfully treated patients ($p = 0,005$). The maximum stone diameter was also significantly different between the groups: $7,73 \pm 2,84 \text{ mm}$ in the successfully treated group and $10,23 \pm 2,88 \text{ mm}$ in the unsuccessfully treated group ($p = 0,001$). The mean stone density was also statistically significantly different: $689,57 \pm 261,44$ Hounsfield Units (HU) in the successful group and $875,08 \pm 252,97 \text{ HU}$ in the unsuccessful group ($p = 0,006$). The highest HU value was different in both groups. $961,64 \pm 369,3 \text{ HU}$ in the successful group and $1191,83 \pm 268,18 \text{ HU}$ in the unsuccessful group ($p = 0,009$). Unfortunately, the SSD did not differ statistically significantly between the groups, with an SSD of $97,94 \pm 18,01 \text{ mm}$ in the successfully treated group and $105,88 \pm 22,36 \text{ mm}$ in the unsuccessfully treated group ($p = 0,11$). Finally, the transmitted shock wave power (SMLI) did not show clinically significant differences between the groups: $318,87 \pm 100,79 \text{ SMLI}$ in the successfully treated group and $293,96 \pm 113,63 \text{ SMLI}$ in the unsuccessfully treated group ($p = 0,35$). Of particular importance, when the SMLI/SV ratio was calculated for each group, a significant difference was observed: $4,02 \pm 3,07$ vs. $1,87 \pm 1,58$ ($p = 0,002$). The significance of all CT-measured parameters for treatment outcome and complete stone removal is presented in Table 6.

Table 6. The role of CT parameters on treatment outcome and complete stone removal.

Parameter	Treatment result	Number of cases	Mean (SD)	<i>p</i> -value	Treatment result	Number of cases	Mean (SD)	<i>p</i> -value
SSD [mm]	Fragments <4 mm	47	97,94 18,05	0,111	No fragments	18	96,17 15,23	0,273
	Fragments >4 mm	24	105,88 22,36		Residual fragments	53	102,13 21,06	
Max. Stone diameter [mm]	Fragments <4 mm	47	7,73 2,84	0,001	No fragments	18	6,94 2,34	0,003
	Fragments >4 mm	24	10,23 2,88		Residual fragments	53	9,13 3,11	
Stone volume [mm ³]	Fragments <4 mm	47	151,34 159,56	0,005	No fragments	18	113,38 131,56	0,010
	Fragments >4 mm	24	284,63 220,67		Residual fragments	53	224,58 201,58	
Mean density [HU]	Fragments <4 mm	47	689,57 261,44	0,006	No fragments	18	661,33 245,07	0,087
	Fragments >4 mm	24	875,08 252,97		Residual fragments	53	783,17 275,34	
Max. density [HU]	Fragments <4 mm	47	961,64 369,30	0,009	No fragments	18	975,06 365,29	0,375
	Fragments >4 mm	24	1191,83 268,18		Residual fragments	53	1061,3 350,86	
SMLI/SV ratio	Fragments <4 mm	47	4,02 3,08	0,002	No fragments	18	5,32 3,72	0,009
	Fragments >4 mm	24	1,87 1,58		Residual fragments	53	2,60 2,08	

Abbreviations: BMI- body mass index; HU- Hounsfield units; N- number of subjects; SD- standard deviation; SMLI- Storz Medical Lithotripsy Index; SSD- stone-skin distance as measured on computed tomography scans; SMLI/SV- stone-absorbed force and stone volume ratio; Statistically significant *p*-values are highlighted in black.

Relationship between treatment outcome and various clinical factors. In univariate logistic regression, stone volume, maximum stone size, and SMLI/SV ratio outperformed other clinical characteristics and showed the highest significance for successful treatment outcomes. The odds ratios for stone volume and maximum stone size were 0,99 (0,99-1,00) and 0,75 (0,62-0,90) respectively. Detailed results of the univariate logistic regression are shown in Table 7. The estimated value of the odds ratio for SSD was 0,98

(0,95-1,01), but it did not reach the level of statistical significance ($p = 0,115$). The SMLI/SV ratio has the highest significance for treatment success, with an odds ratio of 1,58 (1,15-2,17) ($p = 0,005$). In multivariate logistic regression analysis (Table 7), these factors did not survive as statistically significant predictors of treatment success (all p -values above the 0,05 level).

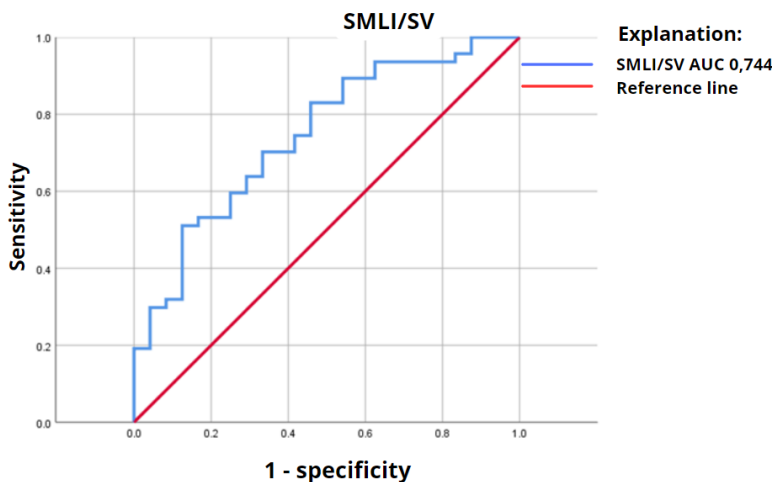
Table 7. Univariate and multivariate logistic regression analysis to determine the relationship between various clinical variables and treatment success.

Parameter	Univariate			Multivariate		
	OR	95 % CI	<i>p-value</i>	OR	95 % CI	<i>p-value</i>
Stone volume[mm ³]	0,99	0,99–1,00	0,012	1,00	0,99–1,00	0,670
Max. stone diameter [mm]	0,75	0,62–0,90	0,002	0,77	0,52–1,13	0,174
Mean stone density [HU]	0,99	0,99–1,00	0,009	0,99	0,99–1,00	0,176
SSD	0,98	0,95–1,01	0,115	0,98	0,95–1,01	0,250
SMLI/SV ratio	1,58	1,15–2,17	0,005	1,06	0,68–1,65	0,811
Sum of SMLI	1,01	1,00–1,01	0,340	1,01	0,99–1,01	0,210

Abbreviations: HU- Haunsfield units; OR- odds ratio; CI- 95% confidence intervals; SMLI- Storz Medical Lithotripsy Index; SSD- stone-skin distance as measured on CT images; SMLI/SV- ratio of the stone's absorbed force to the stone's volume; Sum of the SMLI- the dose of energy delivered to the stone during all ESWL procedures; Statistically significant p -values are highlighted in black.

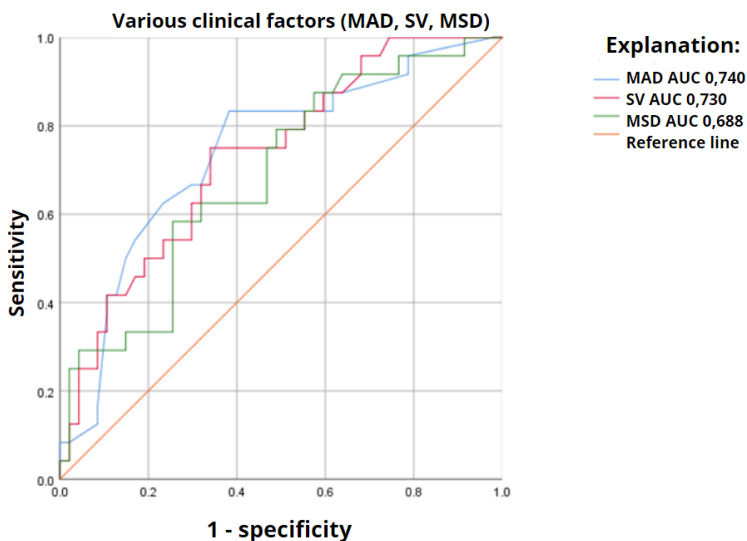
ROC curves were calculated and plotted for each indicator. The area under the curve (AUC) of the SMLI/SV ratio was 0,744 ($p = 0,001$), the sum of SMLI was 0,587 ($p = 0,231$), SSD was 0,364 ($p = 0,063$), the stone volume was 0,730 ($p = 0,002$), the maximum diameter of the stone was 0,740 ($p = 0,001$), and the average stone density in Haunsfield units was 0,688 ($p = 0,010$). The SMLI/SV ratio was found to be the most important independent predictor of ESWL success (Figure 5), followed by stone volume and maximum stone diameter (Figure 6).

The ROC curves were evaluated to determine the optimal numerical values of these clinical factors to achieve a good treatment outcome with ESWL. The optimal value for stone volume is 60 mm³ (sensitivity 91,7%, specificity 68,1%, Youden index 0,598) and for maximum stone diameter 5,7 mm (sensitivity 91,7%, specificity 78,7%), Youden index 0,704), mean stone density in Hounsfield units 450 (sensitivity 95,8%, specificity 76,6%, Youden index 0,724), SMLI/SV ratio 0,681 (sensitivity 93,6%, specificity 70,8%, Youden index 0,645).



Abbreviations: SMLI/SV- SMLI to stone volume ratio; AUC- area under the curve.

Figure 5. ROC curve analysis of SMLI/SV ratio to predict the outcome of ESWL treatment.

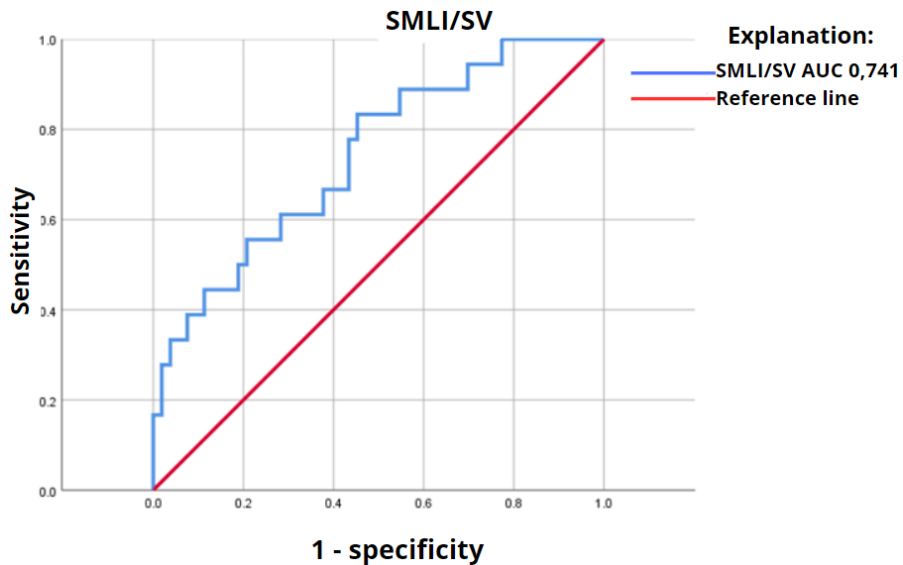


Abbreviations: MAD- maximum stone diameter; SV- stone volume; MSD- mean stone density in Haunsfield units; AUC- area under the curve.

Figure 6. Analysis of ROC curves of various clinical factors to predict the outcome of ESWL treatment.

Further analysis of the ROC curves revealed that the SMLI/SV ratio is also the strongest predictor of complete stone removal after ESWL, with an

AUC of 0.741 ($p = 0,002$). The optimal cutoff value for the SMLI/SV ratio is 0,681 (sensitivity 94% and specificity 71%) (Figure 7).



Abbreviations: SMLI/SV- SMLI to stone volume ratio; AUC- area under the curve.

Figure 7. ROC curve analysis of the SMLI/SV ratio to predict complete stone removal with ESWL.

Finally, the treated patients were given Triple D and Quadruple D scores. Patients with Triple D scores of 0, 1, 2, and 3 achieved 33%, 48%, 76,9%, and 92,9% good treatment outcomes after ESWL, respectively (Table 8). Patients also had a Quadruple D system score calculated. An extra point was added if the stone was not present in the lower calyx. The triple D-system scores of 0, 1, 2, 3, and 4 correlated with 0%, 50%, 70,8%, 85,7%, and 87,5% good treatment outcomes after ESWL (no residual stones or fragments smaller than 4 mm).

Table 8. The results of ESWL treatment depend on the score of the Triple D system.

Triple D score	Successful treatment	Treatment failure
0	33 % (2/6)	67 % (4/6)
1	48 % (12/25)	52 % (13/25)
2	76,9 % (20/26)	23,1 % (6/26)
3	92,9 % (13/14)	7,1 % (1/14)

Explanation: the higher the score, the better the patient outcome. Successful treatment - no stones left after ESWL or fragments smaller than 4 mm. Treatment failure - no effect or fragments larger than 4mm remained.

SSD had a weaker effect on the treatment outcome than the SMLI/SV ratio, so using the results of our previous analysis, we changed the factor used in the conventional triple-D system, SSD, to the newly calculated cut-off value of 0.681 for the SMLI/SV ratio. This updated triple D system was compared with the conventional triple D and quadruple D systems. ROC curve analysis was performed for the outcome of ESWL treatment and revealed that the new triple D system was the most accurate predictor of the outcome of ESWL treatment (Figures 8 and 9), with an AUC of 0,775 ($p = 0,001$). The new triple D system scores of 0, 1, 2, and 3 correlated with successful treatment outcomes in 30%, 47,4%, 76%, and 94,1%, respectively.

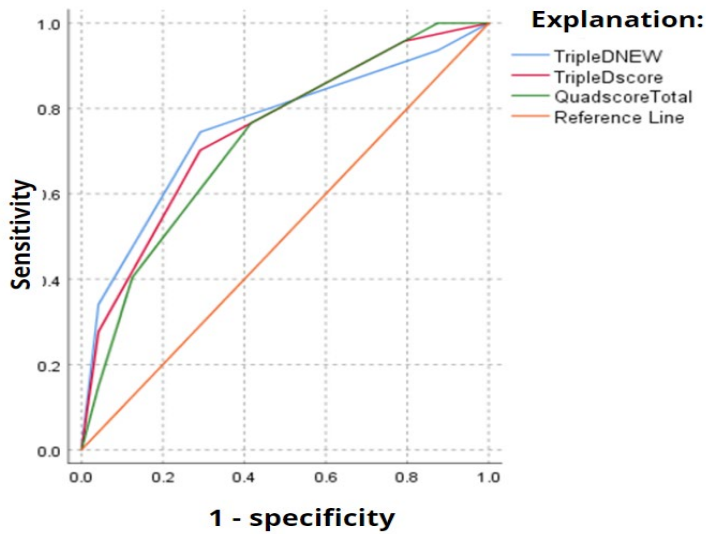


Figure 8. Analysis of ROC curves and prognostic models of triple, quadruple, and updated triple D systems to predict the outcome of ESWL treatment.

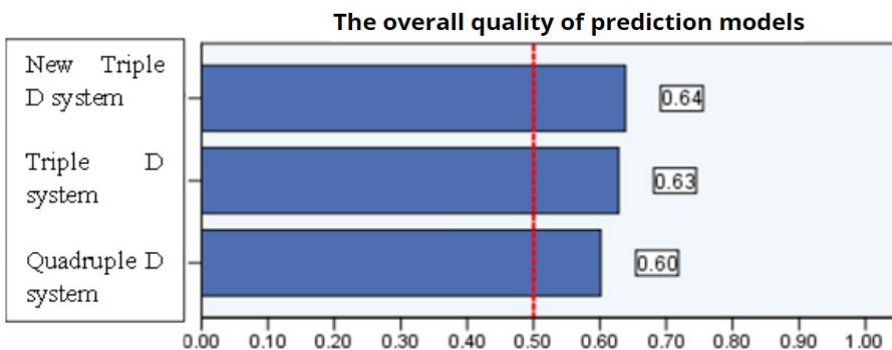


Figure 9. Comparison of the quality of forecasting models for triple, quadruple, and updated triple-D systems. A model with a quality of 0.5 or less is no more accurate than a random guess.

To investigate the role of blood and urine laboratory parameters in the outcome of ESWL treatment, the results were compared between successfully and unsuccessfully treated patients, but in most cases, there was no significant difference (all p values above 0,05). The only significant difference found between successfully and unsuccessfully treated patients was phosphorus level in blood biochemical analysis ($p = 0,007$). The detailed values of these laboratory parameters are presented in Table 9 below.

Table 9. Laboratory parameters in blood and urine and their implications for treatment outcomes.

Laboratory parameter	All subjects (N = 71)	Successful treatment (N = 47)	Treatment failure (N = 24)	p-value
Blood analysis				
Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	76,96 \pm 14,91	78,38 \pm 13,76	74,55 \pm 1678	0,393
Urea (mmol/l)	5,57 \pm 1,36	5,67 \pm 1,29	5,39 \pm 1,47	0,481
Uric acid ($\mu\text{mol/l}$)	321,93 \pm 79,87	322 \pm 84,42	321,8 \pm 73,59	0,993
Sodium (mmol/l)	143 \pm 1,31	143,26 \pm 1,86	142,55 \pm 1,36	0,141
Potassium (mmol/l)	4,18 \pm 1,24	4,19 \pm 13,94	4,30 \pm 0,96	0,608
Chloride (mmol/l)	105,39 \pm 2,43	105,47 \pm 2,38	105,25 \pm 2,57	0,751
Ion. calcium (mmol/l)	1,18 \pm 0,09	1,17 \pm 0,08	1,19 \pm 0,13	0,421
Calcium (mmol/l)	2,39 \pm 0,14	2,39 \pm 0,11	2,38 \pm 0,20	0,806
Magnesium (mmol/l)	0,82 \pm 0,06	0,81 \pm 0,06	0,84 \pm 0,05	0,160
Phosphorus (mmol/l)	1,05 \pm 0,15	1,08 \pm 0,14	0,98 \pm 0,12	0,007
PTH (pmol/l)	6,90 \pm 5,05	6,15 \pm 2,23	8,18 \pm 7,72	0,265
Urine analysis				
Urine pH	5,94 \pm 0,70	5,93 \pm 0,63	5,94 \pm 0,83	0,907
Urine density	1,02 \pm 0,01	1,02 \pm 0,01	1,02 \pm 0,01	0,823
Potassium (mmol/l)	50,97 \pm 28,85	52,20 \pm 28,95	48,88 \pm 29,32	0,688
Sodium (mmol/l)	97,31 \pm 45,04	100,94 \pm 48,54	91,15 \pm 38,80	0,446
Chloride (mmol/l)	110,43 \pm 52,54	115,29 \pm 57,37	43,21 \pm 9,67	0,380
Calcium (mmol/l)	2,96 \pm 2,10	2,81 \pm 2,06	3,22 \pm 2,19	0,499
Phosphorus (mmol/l)	13,05 \pm 14,07	14,83 \pm 2,54	12,36 \pm 1,31	0,784
Magnesium (mmol/l)	2,45 \pm 2,08	2,38 \pm 0,41	2,27 \pm 1,51	0,618
Uric acid (mmol/l)	2,62 \pm 1,28	2,71 \pm 1,43	2,46 \pm 1,01	0,500
Creatinine (mmol/l)	8,43 \pm 6,51	8,85 \pm 7,30	7,70 \pm 5,01	0,536

Abbreviations: pH- potential of hydrogen; PTH- parathyroid hormone;

Explanation: The blood tests were performed on venous blood from the subjects and the urinalysis parameters were obtained by taking a single urine test without collecting daily urine;

No further analysis was performed if no association was found between the values of single urine laboratory tests and the outcome of ESWL treatment. The significance of blood biochemical parameters on the outcome of ESWL was further analyzed using univariate and multiple logistic regression. The results are presented in Table 10. Phosphorus level remained a statistically significant predictor of ESWL outcome in both univariate and multivariate logistic regression analyses.

Table 10. The significance of biochemical blood parameters on the outcome of ESWL treatment in study patients using univariate and multivariate logistic regression analysis.

Parameter	Univariate			Multivariate		
	OR	95 % CI	<i>p-value</i>	OR	95 % CI	<i>p-value</i>
Phosphorus	1,071	1,013- 1,132	0,015	1,077	1,010- 1,148	0,023
Magnesium	0,932	0,843- 1,030	0,169	0,912	0,814- 1,021	0,108
Sodium	1,295	0,916- 1,830	0,144	1,418	0,962- 2,091	0,078
PTH	0,899	0,745- 1,085	0,269	0,879	0,649- 1,191	0,405

Abbreviations: PTH- parathyroid hormone; OR- odds ratio; CI- 95% confidence intervals; Statistically significant p-values are highlighted in black.

ROC curves were calculated and plotted for each of the indicators, and the analysis was performed. The area under the curve (AUC) for blood phosphorus was 0,715 ($p = 0,009$), for blood magnesium 0,401 ($p = 0,227$), for blood sodium 0,618 ($p = 0,149$), for PTH 0,435 ($p = 0,425$). Blood phosphorus levels proved to be the most important independent predictor of ESWL success. The ROC curve for this parameter is shown in Figure 10.

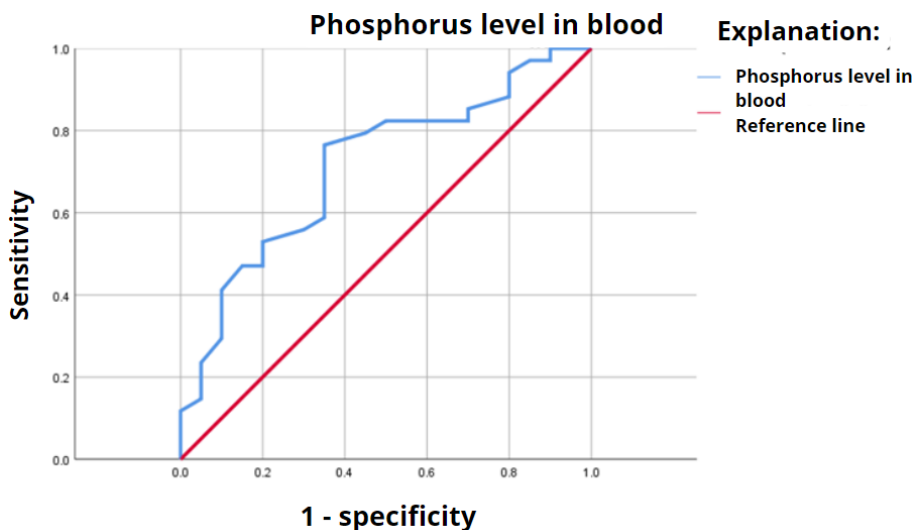
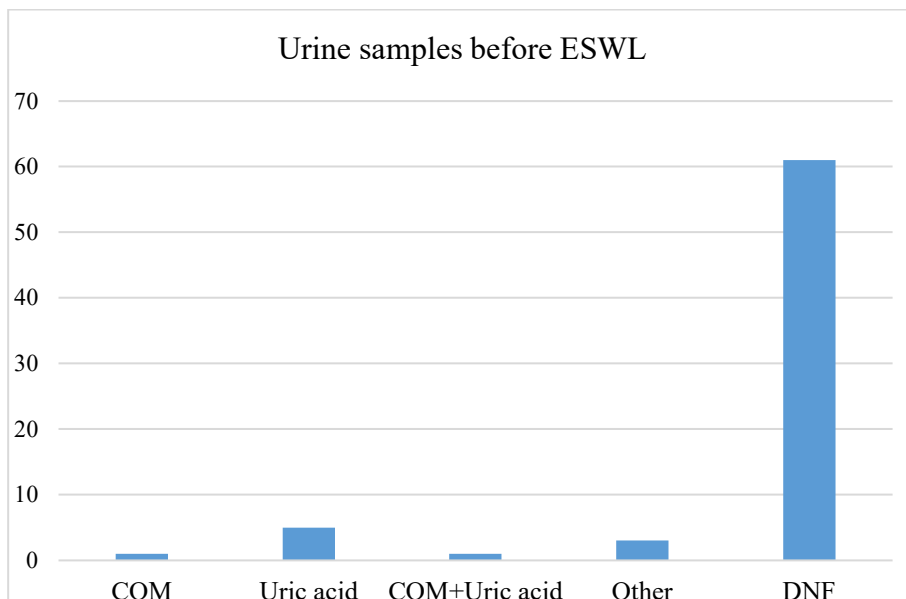


Figure 10. ROC curve of blood phosphorus levels to predict successful outcome of ESWL treatment. AUC 0,715.

FTIR-ATR analysis of urine samples taken before ESWL procedures was also performed. As many as 61 (85,9%) samples showed no significant or no precipitates, 1 (1,4%) showed calcium oxalate monohydrate crystals, 5 (7%) showed uric acid deposits, 1 (1,4%) showed a mixed composition of calcium oxalate monohydrate and uric acid, 3 (4,2%) showed carboxy apatite, which is characteristic of calculi of infective origin. Detailed results are shown in Figure 11. The study also sampled immediately after ESWL, in the hope that the material would contain sufficient stone dust for a more accurate determination of the composition of the stones, but due to the high contamination with blood elements and proteins, the determination of the precipitate was not possible.



Abbreviations: COM- calcium oxalate monohydrate; UA- uric acid stone; COM+UA- mixed stone of calcium oxalate monohydrate and uric acid; Other- stone of other composition; DNF- did not find meaningful elements.

Figure 11. Results of FTIR-ATR compositional analysis of urine samples collected before ESWL.

ANALYSIS OF THE RESULTS

Analysis of the results of endoscopically operated patients group

The EAU recommends determining the biochemical composition of kidney stones. This is essential to understand the etiology of stone formation and to prescribe appropriate prophylactic and preventive measures (16). Wet chemical analysis of kidney stones is one of the most popular methods to determine stone composition. Unfortunately, this method is rather inaccurate due to false-positive and false-negative results and is not able to distinguish between the different crystal phases. The EAU has not recommended the use of this method for the diagnosis of stone composition for several years because of its inaccuracy (16). The guidelines recommend the use of infrared spectroscopy or X-ray diffraction. Analysis by polarising microscopy has similar accuracy, but this method is more expensive and inaccurate when the stones examined are of mixed composition (247).

The results of the analysis of the operated specimens showed that the FTIR-ATR method is a reasonably accurate and rapid method for determining

the final composition of the stone by lithotripsy dust, even in the absence of the fragments of the removed stone. Such an investigation of the composition of the stones is in line with current trends in stone removal operations. In modern endourology, where lasers of different power levels are used, dust-splitting tactics are the most common choice (248, 249). In recent years, even more powerful splitting devices have been introduced into clinical practice, such as the Thulium and Thulium pulsed lasers, which allow the removal of stones at a higher pulse rate and power than with older lasers (250- 252).

The composition of the various stones can be accurately determined by using a small amount of urine containing the dust of the stone to be chipped, which is collected at the time of surgery. The highest accuracy was achieved in the analysis of the sediments formed during uric acid stone treatment (sensitivity 100%, specificity 98,3%). Identification of other types of stones by FTIR-ATR was also highly accurate, with a sensitivity of 83,3% and specificity of 100%. In the analysis of urine samples containing dust from endoscopic surgery, infrared spectroscopy results were fully or partially consistent with the final stone composition in 92,7% of cases. Overall, full agreement was achieved in 82,4 % of cases.

Different types of stones have different amounts of dust, which is generated during the breaking of the stone. In our study, out of 10 cases where the urine sample did not contain sufficient dust, this was the case in 6 (60%) cases where the final analysis of the stone fragments showed crystals of calcium oxalate monohydrate. Only 2 (20%) cases occurred when uric acid stones were broken and 2 (20%) cases were found when mixed or infectious stones were broken. These sample quality results show that the type of stone split is important for the quality of the urine sediment sample and that in the future, to further improve the accuracy of the method, the volume of the urine sample should be increased and at least 20 milliliters should be attempted (253). In particular, uric acid stones, which are softer, more fragile, and break down into a large number of fine particles, are very dusty. The determination of the composition of this type of stone by FTIR-ATR is very easy and has extremely high specificity, sensitivity, and accuracy (253). It is important to understand that in endourology, stone dust is defined as particles up to 250 micrometers in size. Such particles float freely, settle slowly in the renal collecting duct, and can be easily aspirated for examination during surgery (254).

The preoperative FTIR-ATR analysis of urine did not match the final composition of the stone in 48,5% of the cases, was partially matched in 16,2%, and was completely matched in only 35,3% of cases. The results obtained by FTIR-ATR spectroscopy suggest that spectroscopic analysis of

urine collected randomly, once before surgery, is not a sufficiently accurate method for determining the final composition of the stone and that other methods should be used, such as collecting the dust at the time of dusting or analyzing the pieces of stone taken during surgery. In the literature, it has been reported that the FTIR-ATR analysis of daily urine samples can identify certain rare stone species, such as cystine (255).

The composition of the stone fragments analyzed by FTIR-ATR was very similar to that of the urine samples with lithotripsy-derived dust. The most common precipitate found was pure calcium oxalate monohydrate, which was detected in 54,4% of cases. Pure uric acid was found in 14,7% of the samples, mixed precipitates (calcium oxalate monohydrate with uric acid) in 19,1%, and other precipitates such as struvite, calcium phosphate, and carbonate apatite in 11,8% of samples. These results are consistent with literature data on the occurrence of different stone types (256, 257).

Analysis of the results of the ESWL treatment group

In the study, 66,2% of the cases had a good treatment outcome with ESWL: 25,4% of the patients were completely stone-free after ESWL procedures, 40,8% had clinically insignificant fragments up to 4 mm. 33,8% of the patients had a treatment failure, with no stone disintegration or with fragments greater than 4 mm. These treatment results are in line with the literature (258-260).

Some patients underwent only one ESWL procedure due to colic or the need for stenting. Urgent ureteral stenting or additional endoscopic surgery for stone removal was required in 31% of patients. Considering the number of ESWL procedures performed in the subjects, the treatment was effective in 59,3% of cases with one ESWL procedure and 70,5% of cases with two procedures.

In 63,4% of the patients, the location of the stone was the lower calyx. According to a meta-analysis of ESWL treatment, a similar proportion of stones have this placement (261). The location of the stone in the kidney did not play a role in the outcome of the treatment, stone disintegration. Treatment was effective in 64,2% of patients with a stone in the inferior calyx and 69,2% when the stone was located elsewhere in the kidney. On the other hand, the presence of the stone in the inferior calyx was a clinically significant factor in assessing whether the treatment was successful in removing the stone completely. In patients with a stone in the inferior calyx, only 15,6% of patients were able to have the stone completely removed by ESWL, while in patients with a stone in another location, this was as high as 42,3%.

Worldwide, according to various studies, the following adjuvants have been used to improve the removal of fragments from the inferior calyx after ESWL: medication and positional therapy (262,263), vibrating devices (264), ultrasound wave technology and adhesive materials (265). The location of the stone did not increase the risk of additional intervention for complete stone removal or stenting for colic.

Different clinical factors play a role in the outcome of treatment. Good results with ESWL (no stone or clinically insignificant fragments less than 4 mm) are associated with a higher mean stone density, stone volume, maximum stone dimension, and higher energy absorbed per unit stone volume (SMLI/SV). The mean values of all these factors are statistically significantly different between the successful and unsuccessful treatment groups. In studies by different authors, stone density has a role in the ESWL results. According to different authors, it has different cut-off values ranging from 600 to 1000 HU (231- 236). It seems that in ESWL, higher-density stones require a greater amount of shock waves to break up (223, 236, 237). In recent studies, most of the authors have used a cut-off value of 815 to 1000 HU (228, 32, 226, 239, 240). Other authors have also reported better results of ESWL treatment in patients with stone densities below 500 HU (219, 220). Our study has similar findings: the best results with ESWL are achieved if the mean density of the stone is less than 450 HU. The mean stone density was $689,57 \pm 261,44$ HU in successful ESWL patients and $875,08 \pm 252,97$ HU in unsuccessful patients.

Stone size as a predictor of ESWL success unites almost all studies in recent literature (8, 12, 220, 228, 229, 241). In our study, the stone volume of successfully treated ESWL patients was $151,34 \pm 159,56$ mm³, compared with $284,63 \pm 220,67$ mm³ in unsuccessfully treated patients. The maximum stone size was also significantly different between the groups: $7,73 \pm 2,84$ mm in the successfully treated group and $10,23 \pm 2,88$ mm in the unsuccessfully treated group.

In univariate logistic regression, stone volume, maximum stone size, and SMLI/SV ratio outperformed other clinical characteristics. The analysis showed that the SMLI/SV ratio has the highest significance for treatment success. The SMLI/SV ratio in patients treated with ESWL showed a significant difference, with an SMLI/SV ratio of $4,02 \pm 3,07$ in successfully treated patients and $1,87 \pm 1,58$ in unsuccessful patients.

Further analysis of the ROC curves of these factors revealed that the SMLI/SV ratio was the most important independent predictor of ESWL success, followed by stone volume and maximum stone size. A more detailed analysis of the ROC curves showed that the SMLI/SV ratio is also the

strongest predictor of complete stone removal after ESWL (no residual fragments or stone left). The critical cut-off value for the SMLI/SV ratio is 0.681. The only other study that analyzed the significance of the SMLI index/stone size ratio on the outcome of ESWL also obtained similar results and concluded that the SMLI/stone size ratio is one of the most important predictors of the success of ESWL (266).

Finally, the Triple D and Quadruple D scores were determined in the treated patients. Patients with Triple D scores of 0, 1, 2, and 3 achieved 33%, 48%, 76,9%, and 92,9% good treatment outcomes after ESWL, respectively. Patients also had a Quadruple D system score. An extra point was added if the stone was not present in the lower cup. The four D-system scores of 0, 1, 2, 3, and 4 correlated with 0%, 50%, 70.8%, 85,7%, and 87,5% good treatment outcomes after ESWL (no stones or fragments smaller than 4 mm). As mentioned above, in the analysis of the significance of various factors on the ESWL results, the significance of SSD on the treatment outcome was weaker than that of the SMLI/SV ratio, and therefore, we changed the factor used in the conventional triple D system, SSD, to the newly calculated cut-off value of 0.681 for SMLI/SV ratio. This updated triple D system was compared with the conventional triple D and quadruple D systems. ROC curves were analyzed for the outcome of ESWL treatment and it was found that the new triple D system was the most accurate predictor of the outcome of ESWL treatment (see Figures 8 and 9). The new triple D system scores of 0, 1, 2, and 3 correlated with successful treatment outcomes of 30%, 47,4%, 76% and 94,1%, respectively.

Appropriate patient selection is crucial for predicting the outcome of ESWL. This is facilitated by the appropriate use of accurate prediction systems. In the present study, SSD had a weaker effect on treatment outcome than SMLI/SV ratio. By changing the SSD used in the conventional triple-D system to a newly calculated SMLI/SV ratio cutoff value of 0,681, we found that this updated triple-D system was the most accurate predictor of ESWL outcome.

To investigate the role of blood and urine laboratory parameters in the outcome of ESWL, their results were compared between successfully and unsuccessfully treated patients, but in most cases, no significant difference was found. The only significant difference found between successfully and unsuccessfully treated patients was blood phosphorus. No further analysis was performed if no association was found between the laboratory values of a single urine sample and the outcome of ESWL treatment. The significance of blood biochemical parameters on the outcome of ESWL treatment was further analyzed using univariate and multivariate logistic regression (see Table 10).

Blood phosphorus remained a statistically significant predictor of ESWL outcome in both univariate and multivariate logistic regression analyses. ROC curves were then calculated and plotted for each of the parameters analyzed: magnesium, phosphorus, sodium, and PTH, and analyzed. The most important independent predictor of ESWL success was found to be blood phosphorus level. The ROC curve for this parameter is shown in Figure 10. Hyperphosphatemia (high blood phosphorus) is most common in older patients and those with chronic renal failure (267), who are at increased risk of stone formation. An exhaustive search of scientific study databases failed to find any study that evaluated the role of blood phosphorus in stone disintegration or the efficacy of ESWL. It is known that excess phosphorus can be excreted in the urine, which theoretically could increase the risk of calcium phosphate bruchite-type stone formation. Such stones are more fragile, softer, and have a lower density in Hounsfield units, which may lead to better results with ESWL (268-271). A larger sample, multicentre, and prospective studies should be performed to demonstrate the role of blood phosphorus levels in ESWL outcomes.

FTIR-ATR compositional analysis of single urine samples collected before ESWL showed that this test is not sufficiently accurate for the determination of the composition of stones, as 61 cases (85,9%) showed no significant or no precipitates in the sample, 1 case (1,4%) showed no precipitate in the urine sample and 1 case (1,4%) showed no precipitate. In 1 (1,4%) sample, a mixed composition of calcium oxalate monohydrate and uric acid was detected, in 5 (7%) uric acid deposits were detected, in 1 (1,4%) a mixed composition of calcium oxalate monohydrate and uric acid was detected, and in 3 (4,2%) carboxy apatite was detected, which is typical of stones of infective origin. Urine samples taken immediately after ESWL are also not suitable for the determination of stone composition due to the high contamination with blood elements and proteins generated during ESWL procedures.

Limitations and shortcomings of the biomedical study

Despite the significant results obtained, it is worth mentioning the main limitations and shortcomings of the biomedical study. The work performed is a single-centre study and therefore has limitations when applied to a wider population of patients, surgeons, and institutions. The results obtained should be validated in future multicentre studies with a wider and larger sample size.

The relatively small sample size of the study is also due to the timing of the work - the COVID-19 pandemic. This resulted in a reduction in the planned workload, some patients were afraid to participate in the study due to the increased risk of COVID-19 infection during treatment, and it was difficult to enroll a sufficient number of subjects.

Some patients sampled for FTIR-ATR analysis did not have precipitates found in their samples. This discrepancy could have been due to the learning curve for sampling, the large team of urologists performing the surgery, and technical errors during the sampling operation (non-closure of the endoscope's saline irrigation flush valve). It is likely that over time, with increased staff experience, the risk of inappropriate sampling would be minimized and the accuracy of the FTIR-ATR method to determine the final stone composition from the urinary sediment would be further improved.

CONCLUSIONS

1. The parameters measured by CT scanning: mean stone density, stone volume, maximum stone diameter, and SMLI/SV determine the results of the ESWL and should be measured before the procedure for proper patient selection.
2. The most important independent predictor of ESWL success is the SMLI/SV ratio. The SMLI/SV ratio is also the strongest predictor of complete stone removal after ESWL. The optimal cutoff value for the SMLI/SV ratio is 0.681. Using this SMLI/SV value instead of the SSD in the triple D scoring system allows accurate prediction of the outcome of ESWL.
3. Single urine dipstick urinalysis parameters (pH, relative density) and single urine dipstick biochemical parameters (creatinine, uric acid, sodium, potassium, chlorine, magnesium, phosphorus) have no association with ESWL outcomes and are not relevant for predicting treatment outcomes.
4. The level of phosphorus is the only significant biochemical parameter in the blood as a predictor of the outcome of ESWL. The significance of this finding should be evaluated in larger sample studies.
5. The FTIR-ATR method is suitable and accurate for the determination of the final composition of the stone in urine samples collected during the intra-operative dusting of stones by laser lithotripsy.
6. FTIR-ATR analysis of urine sediments collected before surgery or ESWL is not a sufficiently accurate method to determine the final stone composition.

RECOMMENDATIONS

1. The success of ESWL treatment depends on several clinical factors: the size of the stone (maximum diameter, stone volume), the average density of the stone measured in Haunsfield units, and the SMLI/SV ratio. It is recommended to assess these factors before selecting patients for ESWL treatment.
2. Various prognostic scoring systems should be used to select patients before ESWL: triple D, quadruple D, or updated triple D with SMLI/SV ratio. They are very accurate and use easily measurable clinical factors.
3. The most important predictor of ESWL success is the SMLI/SV ratio. The critical SMLI/SV value of the ESWL device used in the VUL Santaros Clinics, using a conventional procedure protocol (3000 shock waves; frequency 1.5 Hz), is 0.681. Each treatment center can assess the average energy absorbed by the stone during the treatment session, and the volume of the patient's stone on the CT images, and calculate whether the amount of energy applied to the stone during the ESWL procedure will be sufficient to achieve a good treatment outcome.
4. Single urine dipstick analysis parameters (pH, relative density), biochemical parameters (creatinine, uric acid, sodium, potassium, chlorine, magnesium, phosphorus), and single blood biochemical parameters (creatinine, uric acid, magnesium, calcium, ionised calcium, potassium, sodium, chlorine, PTH) have no relevance to the outcome of the ESWL treatment. Only phosphorus level in blood is a significant predictor of ESWL outcome. The significance of this finding should be evaluated in larger sample studies.
5. FTIR-ATR method is suitable for determining the final composition of the stone by analyzing urine samples taken during operation when stone dusting was performed. The method is reasonably accurate in detecting stones of different compositions. When collecting urine samples with stone dust, it is important to collect at least 10-20 ml of liquid and to avoid bloody contents. This method reduces the cost of surgery by eliminating the need for a basket to remove stone fragments, which would normally be used to determine the composition.
6. Random, single urine samples taken before procedures, and analyzed by FTIR-ATR method to determine the final stone composition, are not sufficiently accurate.

THE PRESENTATION AND APPROBATION OF THE RESULTS

PUBLICATIONS

- Snicorius M, Drevinskaite M, Miglinas M, Cekauskas A, Stadulyte M, Bandzeviciute R, Ceponkus J, Sablinskas V, Zelvys A. A Novel Infrared Spectroscopy Method for Analysis of Stone Dust for Establishing Final Composition of Urolithiasis. *Eur Urol Open Sci.* 2022 Dec 15;47:36-42. doi: 10.1016/j.euros.2022.11.007.
- Snicorius M, Drevinskaitė M, Miglinas M, Čekauskas A, Urbonienė V, Bandzevičiūtė R, Čeponkus J, Šablinskas V, Želvys A. A Prospective Study on the Impact of Clinical Factors and Adjusted Triple D System for Success Rate of ESWL. *Medicina (Kaunas).* 2023 Oct 13;59(10):1827. doi: 10.3390/medicina59101827.
- Snicorius M, Bakavicius A, Cekauskas A, Miglinas M, Platkevicius G, Zelvys A. Factors influencing extracorporeal shock wave lithotripsy efficiency for optimal patient selection. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2021 Jun;16(2):409-416. doi: 10.5114/wiitm.2021.103915.

PRESENTATIONS

- M. Snicorius, Bakavicius A, Cekauskas A, Miglinas M, Platkevicius G, Zelvys. Factors influencing extracorporeal shock wave lithotripsy efficiency for optimal patient selection. *Virtualus kongresas „World Urology and Nephrology congress“.* E- poster presentation. 2021 October 4-6.
- M. Snicorius, A. Želvys, M. Miglinas, M. Stadulytė, R. Bandzeviciūtė, J. Čeponkus, V. Šablinskas. FTIR ATR spectroscopy of urinary sediments and computed tomography as prediction tools for final stone composition. 7th Baltic Meeting in conjunction with the EAU. 2022 June 27-28. Vilnius, Lithuania
- Ladukas A., Snicorius M., Želvys A. Complicated removal of encrusted ureteral stent using vacuum-assisted mini-percutaneous nephrolithotomy: A case report. 7th Baltic Meeting in conjunction with the EAU. 2022 June 27-28. Vilnius, Lithuania.
- M. Stadulytė, R. Bandzevičiūtė, J. Čeponkus, M. Snicorius, A. Želvys, V. Šablinskas. INFRARED SPECTROSCOPY OF URINARY DEPOSITS. *Open readings 2022.* 2022 March 15-18. Vilnius, Lithuania.

- M. Snicorius, A. Želvys, M. Miglinas, A. Cekauskas, M. Stadulyte, R. Bandzeviciute, J. Ceponkus, V. Šablinskas, M. Drevinskaite. Predicting final stone composition with infrared spectroscopy of stone dust. 8th Baltic meeting in conjunction with the EAU. 2023 June 26-27. Ryga, Latvia.

12. PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju savo mokslinio darbo vadovui, mokytojui ir kolegai docentui Arūnui Želviui už pamokas, patarimus, pagalbą, empatiją ir žmogiškumą nelengvame kelyje į urologijos pasaulį. Žmogiškesnio ir labiau atsidavusio gydytojo dar neteko sutikti. Docentas Arūnas Želvys vienas svarbiausių žmonių ir pavyzdžių, dėl kurių ir pasirinkau urologo kelią.

Norėčiau padėkoti profesoriui Mariui Miglinui už vertingas pastabas ir pataisymus ruošiant straipsnius, disertaciją.

Ačiū fizikų komandai: prof. dr. (HP) Valdui Šablinskiui, doc. dr. Vidityai Urbonienei, doc. dr. Justinui Čeponkui, dr. Rimantei Bandzevičiūtei, Mortai Stadulytei už praktinę pažintį su laboratorija, kantrybę atliekant spektroskopinius tyrimus, nuolatinę priežiūrą šių tyrimų metu ir pagalbą tiriant biologinę medžiagą.

Esu nepaprastai dėkingas visam VUL Santaros klinikų Urologijos centro kolektyvui ir kolegoms už palaikymą ir pagalbą atliekant tyrimus ir gydant pacientus, empatišką bendravimą ir visokeriopą pagalbą. Ypač vertinu kolegų: gerb. gydytojo Genadijaus Kučinskio, dr. Augustino Matulevičiaus, gyd. Gedimino Platkevičiaus, gyd. Tomo Januškevičiaus ir dr. Arno Bakavičiaus pagalbą, patarimus ir įdomesnę kasdienybę darbe.

Dėkoju recenzentams už laiką, skirtą disertacijos peržiūrai, ir vertingas pastabas.

Atsiprašau šeimos, už laiką, kurio negalėjau skirti tiek, kiek norėjau. Pažadų, jog atsigriebsime.

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
bookshop.vu.lt, journals.vu.lt
Tiražas 20 egz.