

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Predrag N. Ilić

**ULOGA LASERSKE ENDOSKOPSKE
LITOTRIPSIIJE
U HIRURŠKOM LEČENJU UROLITIJAZE
KOD DECE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Predrag N. Ilić

**THE ROLE OF LASER ENDOSCOPIC
LITHOTRIPSY IN THE SURGICAL
TREATMENT OF UROLITHIASIS IN
CHILDREN**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

Mentor: Prof.dr Miroslav Đorđević

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Komisija: Prof.dr Zoran Krstić, predsednik

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Doc.dr Nebojša Bojanić, član

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof.dr Stojan Živković, član

Profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu u penziji

ZAHVALNOST

Prijatna mi je dužnost, profesionalna, etička i moralna obaveza, kao i ljudska potreba da se najsrdačnije zahvalim svima koji su mi pomogli u izradi ove doktorske disertacije. Ukoliko neko bude izostavljen iz zahvalnice, a to može da bude samo slučajno, prihvatom kritiku i pružam izvinjenje.

Izuzetnu zahvalnost dugujem svom mentoru **Prof.dr Miroslavu Đorđeviću** jer je uspeo da prenese na mene deo svoje neuhvatljive energije u nauci i hirurgiji, koja ga je svrstala među najuglednije hirurge današnjice, kako u zemlji, tako i širom sveta.

S dubokim naklonom, zahvaljujem se svojim učiteljima dečije urologije i profesionalnim roditeljima **Prim.dr sci.med. Dragutinu Tričkoviću, Dr Slobodanki Bubi Milanović-Stanković i Mr.sci.med.dr Svetislavu Bojaniću**, uveravajući ih da će mi znanje i iskustvo koje su mi pružili biti svetinja u budućem profesionalnom radu.

Svojim kolegama sa odeljenja, **Dr Slobodanu Džambasanoviću, Asist.dr sci.med. Vladimiru Kojoviću, Dr Mirjani Janković i Dr Dragani Karadžić** zahvaljujem na svim uspesima koje smo zajednički postigli u dečijoj urologiji a koji nas uvek mogu činiti ponosnim; neki novi klinici će u amanet dobiti na dlanu deo naših duša.

Zahvaljujem se svojim učiteljima, kolegama i saradnicima Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“.

Dugujem zahvalnost i svojim učiteljima dečije hirurgije i dečije urologije iz Univerzitetske Dečije Klinike u Beogradu.

Posebnu zahvalnost dugujem čoveku s kojim sam načinio prve korake u endoskopskom lečenju kalkuloze urinarnog trakta, koji mi je usadio ljubav prema ovoj osetljivoj grani hirurgije, **Prim.dr Boži Vaviću**, magu endoskopske urologije iz Kliničko-bolničkog Centra „Zvezdara“.

Svim svojim prijateljima zahvaljujem što su to bili (i ostali) i tokom izrade ovog naučnog rada.

S ljubavlju i setom, doživotnu zahvalnost dugujem roditeljima **Savki i Nenadu**.

Veliku zahvalnost dugujem **bratu Slobodanu** na svim naporima koje čini u očuvanju vrednosti naše porodice.

Mnogo više od zahvalnosti dugujem **supruzi Jeleni i kćeri Katarini**, bez kojih moj život i moj rad ne bi imali nikakvog smisla. Njima sam i posvetio ovu doktorsku disertaciju.

SAŽETAK

ULOGA LASERSKE ENDOSKOPSKE LITOTRIPSIIJE U HIRURŠKOM LEČENJU UROLITIJAZE KOD DECE

Urolitijaza kod dece javlja se sa znatno manjom učestalošću nego kod odraslih. Mnogo je poteškoća koje hirurško lečenje urolitijaze u dečijem dobu čine kompleksnim i specifičnim. Pedijatrijski instrumenti su znatno manji i zahtevniji za rukovanje. U aktuelnoj literaturi ne postoji konsenzus o najefikasnijem načinu lečenja. Opcije su: ekstrakorporalna litotripsija, intrakorporalna (endoskopska) litotripsija – pneumatska i laserska, perkutana nefrolitotripsija i otvorena hirurgija. Istraživali smo efikasnost i bezbednost laserske endoskopske litotripsije u lečenju kamena u bubregu kod dece.

U našoj prospektivnoj kohortnoj studiji analizirali smo bolesnike lečene ureterorenoskopskom laserskom nefrolitotripsijom (ispitivana grupa) koji su lečeni u periodu od marta 2012. do marta 2014. godine. Kontrolnu grupu činili su bolesnici lečeni pneumatskom endoskopskom litotripsijom od 2007. do 2012. godine. Bolesnici su ispitivani u odnosu na uzrast, pol, lokalizaciju i veličinu kalkulusa, komplikacije i uspešnost lečenja, u periodu od najmanje šest meseci posle endoskopskog lečenja.

Ureterorenoskopija (semirigidna ili fleksibilna) i laserska nefrolitotripsija učinjene su kod 36 bolesnika ispitivane grupe, kod kojih su primenjene 44 hirurške intervencije. U kontrolnoj grupi semirigidna ureterorenoskopija i pneumatska litotripsija učinjene su kod 32 pacijenta, sa ukupno 47 primenjenih hirurških intervencija. Odnos prema polu (17 devojčica i 19 dečaka u ispitivanoj, odnosno, po 16 devojčica i dečaka u kontrolnoj grupi) i prosečan uzrast bolesnika (ispitivana grupa: 9,5 godina, opseg 2-17; kontrolna grupa: 9,1 godina, opseg 2-17) u obe grupe ispitanika bili su slični ($p > 0,05$). Odnos solitarnih prema multiplim kalkulusima (30:6 u ispitivanoj, 27:5 u kontrolnoj grupi) bio je, takođe, sličan u obe grupe ($p > 0,05$). Lokalizacija kalkulusa u ispitivanoj grupi je: pijelon kod 10 (27,8%) bolesnika, čašice gornjeg pola bubrega 10 (27,8%) i čašice donjeg pola kod 16 (44,4%) bolesnika. U kontrolnoj grupi: pijelon kod 17 (53,1%), čašice

gornjeg pola kod 10 (31,3%) i čašice donjeg pola kod 5 (15,6%) bolesnika. U ispitivanoj grupi kalkulusi su bili lokalizovani u levom bubregu kod 12 (33,3%) ispitanika, u desnom bubregu kod 18 (50%) i u oba bubrega kod 6 (16,7%) ispitanika. U kontrolnoj grupi: levi bubreg 11 (34,4%), desni 15 (46,9%) i oba bubrega kod 6 (18,7%) ispitanika. Nije pronađena statistički značajna razlika u veličini kalkulusa među grupama. Prosečna veličina kalkulusa bila je slična kod ispitanika obe grupe: 13,5 mm (opseg 8-32 mm) u ispitivanoj i 13 mm (opseg 8-28 mm) u kontrolnoj grupi ($p > 0,05$).

Prosečno trajanje opšte anestezije tokom litotripsije u ispitivanoj grupi bilo je 65 minuta (opseg 40-90 minuta), dok je u kontrolnoj grupi to vreme iznosilo 75 minuta (opseg 40-105 minuta). Prisutna je statistički značajna razlika u vremenu trajanja opšte anestezije u ispitivanoj i kontrolnoj grupi: prosečno trajanje opšte anestezije je značajno manje u grupi bolesnika lečenih laserskom litotripsijom ($p < 0,05$). Kako tokom jedne endoskopske hirurške intervencije nije došlo do potpune dezintegracije kalkulusa, kod 8 (22,2%) bolesnika lečenih laserskom litotripsijom bila je neophodna ponovna intervencija (reintervencija): kod 4 bolesnika sa obostranom kalkulozom i kod 4 bolesnika kod kojih je veličina kalkulusa u vreme postavljanja dijagnoze iznosila 20 mm ili više. S druge strane, reintervencija je bila neophodna kod 12 (37,5%) bolesnika lečenih pneumatskom litotripsijom: kod 6 bolesnika sa bilateralnom kalkulozom i kod 6 kod kojih je veličina kalkulusa u vreme postavljanja dijagnoze iznosila 20 mm ili više. Pored toga, kod 3 (9,4%) bolesnika sa veoma velikim kalkulusom (više od 20 mm) i druga reintervencija je bila neophodna kako bi kalkulus u potpunosti bio dezintegriran. Jasno je da je potreba za reintervencijom signifikantno manja u grupi bolesnika lečenih laserskom litotripsijom ($p < 0,05$). U obe grupe ispitanika kod značajno prisutne stenoze ušća uretera postojala je potreba za balon-dilatacijom: kod 7 (19,4%) bolesnika ispitivane grupe i kod 6 (18,8%) bolesnika kontrolne grupe. Nije zabeležena statistički značajna razlika u potrebi za balon-dilatacijom ušća uretera ($p > 0,05$). Potreba za plasiranjem ureternog stenta po završenoj litotripsiji postojala je kod 14 (38,9%) bolesnika ispitivane i kod 12 (37,5%) bolesnika kontrolne grupe. Nema statistički značajne razlike u potrebi za plasiranjem ureternog stenta u grupama bolesnika ($p > 0,05$). Prosečno vreme trajanja hospitalizacije u grupi bolesnika lečenih laserskom litotripsijom iznosilo je 2,3 dana (opseg 2-5 dana), dok je u grupi lečenih pneumatskom litotripsijom iznosilo 3,6 dana (opseg 3-7 dana). Vreme hospitalizacije je signifikantno kraće kod bolesnika lečenih laserskom litotripsijom ($p < 0,05$). Litotripsija je bila uspešna kod 34 od 36

(94,4%) bolesnika ispitivane i kod 20 od 32 (62,5%) bolesnika kontrolne grupe. Prisutna je statistički značajna razlika u uspešnosti litotripsije: laserska litotripsija u bubregu je značajno efikasnija od pneumatske litotripsije ($p < 0,05$). Svi pacijenti sa kalkulusom u pijelonu (10/10, 100%) i čašicama gornjeg pola (10/10, 100%) bili su hirurški izlečeni posle laserske litotripsije. Kod 14 od 16 (87,5%) bolesnika sa kamenom u čašicama donjeg pola kalkulus je u potpunosti dezintegriran posle laserske litotripsije, dok je kod 2 (12,5%) bolesnika kalkulus samo parcijalno dezintegriran. Nasuprot tome, kod 12 od 17 (70,6%) bolesnika sa kalkulusom u pijelonu, kalkulus je u potpunosti dezintegriran posle pneumatske litotripsije. Kod 7 od 10 (70%) bolesnika sa kalkulusom u čašicama gornjeg pola pneumatska litotripsija je bila uspešna. Ni kod jednog bolesnika (0/5) sa kalkulusom u čašicama donjeg pola pneumatska litotripsija nije dala rezultat. Uspešnost laserske litotripsije je značajno veća u svim segmentima bubrega ($p < 0,05$). Nije zabeležena značajna razlika u vremenu praćenja bolesnika ove dve grupe ispitanika: 14 meseci (opseg 6-31 mesec) u grupi ispitanika lečenih laserskom litotripsijom i 15 meseci (opseg 6-36 meseci) u grupi ispitanika lečenih pneumatskom litotripsijom ($p > 0,05$).

Analizirajući uspešnost laserske endoskopske litotripsije i stepen pojave komplikacija, jasno je dokazano da je ovaj hirurški metod značajno efikasniji od pneumatske litotripsije, a, u smislu pojave komplikacija, bezbedniji metod. Većina studija pokazala je različiti stepen uspešnosti laserske litotripsije za kalkuluse lokalizovane u šupljinama bubrega. U pojedinim slučajevima postoji potreba za dilatacijom ušća uretera i plasiranjem ureternog stenta.

Laserska endoskopska litotripsija je minimalno invazivan, efikasan i bezbedan metod hirurškog lečenja kalkulusa u bubregu, sa minimalnom stopom komplikacija. Efikasnost procedure delimično je limitirana za kalkuluse lokalizovane u donjoj bubrežnoj čašici.

Ključne reči: *urolitijaza, deca, laserska, endoskopska, litotripsija*

Naučna oblast: *dečija hirurgija*

Uža naučna oblast: *dečija urologija*

ABSTRACT

THE ROLE OF LASER ENDOSCOPIC LITHOTRIPSY IN THE SURGICAL TREATMENT OF UROLITHIASIS IN CHILDREN

Urolithiasis in children is not so frequent as in adults, but there are many difficulties which make the surgical treatment more complex and specific in pediatric age. Children have narrow urinary tract. That is why pediatric instruments are small-caliber and the instrumentation is very demanding. There is no consensus in literature about the most effective kind of treatment. The options are: extracorporeal shock wave lithotripsy, intracorporeal (endoscopic) lithotripsy – pneumatic and laser, percutaneous nephrolithotripsy and open surgery. We evaluated the effectiveness and safety of laser endoscopic lithotripsy in the treatment of renal stones in children.

We performed the prospective cohort study to analyse the patients who were treated with ureterorenoscopic laser nephrolithotripsy (study group) between March 2012 and March 2014. The control group consisted of patients who were treated with pneumatic endoscopic lithotripsy between 2007 and 2012. The patients were evaluated with respect of gender, age, stone location, stone size, complications and stone-free rate at least six months after the endoscopic procedure.

Ureterorenoscopy (semirigid or flexible) and laser-nephrolithotripsy were performed in the total number of 44 procedures in 36 patients in study group. In control group semirigid ureterorenoscopy and pneumatic lithotripsy were performed in the total number of 47 procedures in 32 patients. The female/male ratios (17:19 and 16:16, respectively) and mean ages of the patients (9.5, range 2-17 and 9.1, range 2-17, respectively) in both groups were similar ($p > 0.05$). Single/multiple stones ratios (30:6 and 27:5, respectively) were also similar in both groups ($p > 0.05$). The location of the stone in study group was: renal pelvis in 10 (27.8%), upper pole calices in 10 (27.8%) and lower pole calices in 16 (44.4%) patients. In control group: renal pelvis in 17 (53.1%), upper pole calices in 10 (31.3%) and lower pole calices in 5 (15.6%) patients. In study group stones were located in left kidney in 12 (33.3%), in right kidney in 18 (50%) and in both kidneys in 6 (16.7%) patients. In control group in left kidney in 11 (34.4%), in right kidney

in 15 (46.9%) and in both kidneys in 6 (18.7%) patients. There was no significant difference in terms of stone side between the groups. Mean stone sizes were similar in study and control group (13.5 mm, range, 8-32 mm and 13 mm, range, 8-28 mm, respectively) ($p > 0.05$).

Mean duration of general anesthesia in study group was 65 minutes (range, 40-90) and 75 minutes (range, 40-105) in control group, with statistically significant difference between the groups ($p < 0.05$). There was the need for retreatment in 8 (22.2%) patients in study group: in four patients with bilateral calculosis and in four patients whose initial stone size was 20 mm or more. In control group, there was the need for retreatment in 12 (37.5%) patients: in six patients with bilateral calculosis and in six patients whose initial stone size was 20 mm or more. In three (9.4%) patients in control group with very large stones the third treatment (retreatment No 2) was necessary. The need for retreatment was significantly lower in study group ($p < 0.05$). In both study and control groups, there was the need for ureteral orifice dilatation in 7 (19.4%) and 6 (18.8%) patients, respectively. Ureteral stent was inserted in 14 (38.9%) and in 12 (37.5%) patients, respectively. There was no statistically significant difference in the need for ureteral orifice dilatation and ureteral stent insertion ($p > 0.05$) between the two groups. Duration of hospitalization was significantly lower in study group: 1-3 days (mean, 1.6 days) and 1- 4 days (mean, 2 days) in control group, respectively ($p < 0.05$). Complications were presented after two (4.6%) surgical procedures in study group: perirenal haematoma in one (2.3%) and urinoma in one (2.3%) patient. There were complications after 4 (9.1%) surgical procedures in control group: perirenal haematoma in 2 (4.5%) cases and minimal ureteral perforation after 2 (4.5%) procedures. The occurrence of complications was significantly lower in study group ($p < 0.05$). After the treatment, overall stone-free rates in study and control groups were 94.4% (34 of 36) and 62.5% (20 of 32), respectively. All patients in study group with stones in renal pelvis (10 of 10, 100%) and upper pole calices (10 of 10, 100%) were free of stone after the laser lithotripsy procedure. In 14 of 16 (87.5%) patients with the stone in lower pole calices, the stone was completely fragmented, while in two (12.5%) patients, the stone was incompletely fragmented. In control group, in 12 of 17 (70.6%) patients with location of stone in renal pelvis, stones were completely fragmented after the treatment. Also, in 7 of 10 (70%) patients with the stone in upper pole calices, stones were completely fragmented. In all patients with the stone in lower pole calices, pneumatic lithotripsy was completely unsuccessful (0 of 5). There was statistically significant difference in stone-free rates in relation of localization of stones between the two

groups ($p < 0.05$). Mean follow up in study and control groups was similar: 14 (range, 6-31) months and 15 (range, 6-36) months, respectively ($p > 0.05$).

Analyzing the stone-free rate after lithotripsy and the occurrence of complications, it is shown that the laser lithotripsy is more efficient than pneumatic lithotripsy and that endoscopic procedure proved safer, in terms of complications. Majority of the studies showed different successful rate after laser lithotripsy for stones located in the kidney. In particular cases, there is the need for ureteral orifice dilatation and ureteral stent insertion.

Laser endoscopic lithotripsy is minimal invasive, effective and safe surgical procedure for the treatment of renal stones in children with minimal complication rate. The effectiveness is partially limited for stones in lower pole calices of the kidney.

Key words: *urolithiasis, children, laser, endoscopic, lithotripsy*

Scientific field: *pediatric surgery*

Scientific area: *pediatric urology*

S A D R Ź A J

1. UVOD	1
1.1. Istorijat	1
1.2. Incidenca i epidemiologija	8
1.3. Patofiziologija urolitijaze	12
1.4. Uticaj kalkulusa na bubrege	15
1.5. Klasifikacija urolitijaze	17
1.5.1. Idiopatska kalcijum-oksalatna urolitijaza	19
1.5.1.1. Hiperkalciurija	19
1.5.1.2. Hiperoksalurija	20
1.5.1.3. Hiperurikozurija	21
1.5.1.4. Hipocitraturija	22
1.5.2. Hiperkalcemijska stanja	22
1.5.2.1. Hiperparatiroidizam	22
1.5.2.2. Imobilizacija	23
1.5.3. Uratna urolitijaza	23
1.5.4. Renalni tubularni sindromi	24
1.5.4.1. Renalna tubularna acidoza	24
1.5.4.2. Cistinurija	25
1.5.5. Enzimski poremećaji	27
1.5.5.1. Primarna hiperoksalurija	27
1.5.5.2. Ksantinurija	29
1.5.5.3. Hiperurikozurija (Sindron Lesch-Nyhan)	29
1.5.6. Kalkulusi u vezi s infekcijom (infektivni kalkulusi)	30
1.6. Dijagnoza	32
1.6.1. Anamneza	32
1.6.2. Klinička slika	34
1.6.3. Laboratorijske analize	36
1.6.4. Radiološka evaluacija	40

1.6.3.1. Ultrasonografija.....	40
1.6.3.2. Radiografija.....	42
1.6.3.3. Kompjuterizovana tomografija.....	45
1.7. Diferencijalna dijagnoza.....	48
1.8. Lečenje urolitijaze.....	49
1.8.1. Medikamentno (konzervativno) lečenje.....	49
1.8.2. Dijetetski režim.....	52
1.8.3. Terapija bola.....	54
1.8.3.1. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi.....	55
1.8.3.2. Opioidi.....	56
1.8.3.3. Paracetamol.....	56
1.8.3.4. Alfa-adrenergički blokatori i blokatori kalcijumskih kanala.....	56
1.8.3.5. Antiemetici i hipnotici.....	57
1.8.3.6. Hidracija.....	57
1.8.3.7. Lokalno zagrevanje.....	58
1.8.4. Hirurško lečenje.....	58
1.8.4.1. Ekstrakorporalna litotripsija (ESWL).....	59
1.8.4.2. Intrakorporalna litotripsija.....	64
1.8.4.3. Perkutana nefrolitotripsija (nefrolitolapaksija).....	74
1.8.4.4. Laparoskopska pijelolitotomija.....	78
1.8.4.5. Operativno lečenje.....	80
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	82
3. MATERIJAL I METODE.....	83
3.1. Izbor ispitanika i dijagnostički postupak.....	83
3.2. Terapijski postupci.....	86
3.3. Posleoperativni tok.....	89
3.4. Praćenje bolesnika.....	90
3.5. Instrumenti merenja.....	90
3.6. Statistička analiza.....	90
4. REZULTATI RADA.....	92
4.1. Klinički profil bolesnika.....	92

4.1.1. Uzrast.....	92
4.1.2. Pol.....	93
4.1.3. Broj, lokalizacija, strana i veličina kalkulusa.....	94
4.2. Uspešnost laserske dezintegracije kalkulusa u bubregu u odnosu na uspešnost pneumatske litotripsije.....	97
4.2.1. Uspešnost prema rezultatima hirurške intervencije.....	97
4.2.2. Uspešnost prema parametrima kvaliteta života bolesnika.....	101
4.3. Komplikacije laserske endoskopske litotripsije u poređenju s komplikacijama kod pneumatske litotripsije.....	103
5. DISKUSIJA.....	105
6. ZAKLJUČCI.....	117
7. LITERATURA.....	119

1. UVOD

1.1. ISTORIJAT

Prisustvo kamena u bubregu zabeleženo je još u najstarijim civilizacijama. Postoje zapisi iz drevnih civilizacija Mesopotamije, Persije, Indije, Kine, Grčke i Rima o kalkulozi urinarnog trakta. Godine 1901. engleski arheolog E. Smith je u karlici egipatske mumije koja datira iz vremena oko 4800. godine pre nove ere pronašao kalkulus. Analizirajući na hiljade mumija Smith je kod svega četiri mumije pronašao kamen. Iz toga je zaključio da je učestalost urolitijaze u drevnom Egiptu bila znatno manja nego u moderno doba. Određeni zapisi o načinima lečenja bolesti urinarnog trakta, pa tako i urolitijaze, pronađeni su u papirusu *Ebers* koji datira iz perioda oko 1500. godine pre n.e. Ovo su bili jedni od bitnijih podataka u spoznaji principa tradicionalne egipatske medicine uopšte. Iako su drevni Egipćani bili poznati po veštini mumifikacije, iz svega poznatog se moglo zaključiti da, praktično, nisu imali rešenje za uklanjanje kamena iz ljudskog organizma (1).

Već u drevnoj Mesopotamiji znalo se za *rastvorljive* i *nerastvorljive* kalkuluse, pretežno bešične. Na ostacima različitih kamenih tabli iz tog vremena pronađeni su *recepti* za lečenje različitih bolesti, pa tako i recepti za preparate za razlaganje kamenova u bubregu i bešici. Šalitra i terpentinska ulja korišćeni su za povećanje produkcije urina, a pulverizovana (pretvorena u prah) ljuska jajeta, pretežno nojevih, koja sadrži visoku koncentraciju kalcijum-karbonata, korišćena je za vezivanje litogenih supstanci. *Tvrđi* kalkulusi, rezistentni na ovu vrstu *konzervativne* terapije, uklanjani su iz organizma hirurškim putem.

Mnogi principi lečenja koji se i danas koriste bili su poznati pre više vekova. Naime, korelacija između pojave infekcija urinarnog trakta i pojave kalkulusa nije bila poznata ni u drevnom Egiptu ni u Mesopotamiji, ali pojava dizurije, hematurije i piurije svakako jeste. Kateterizacija mokraćne bešike je primenjivana kod retencije urina različite etiologije, kao što je gonokokni uretritis (2).

U zapisima Hipokrata iz petog veka pre n.e. pominje se uroskopija kao dijagnostička procedura za kamence u mokraćnoj bešici i bubregu. *Ammonius* pominje da lomljenje kamena u bešici znatno olakšava njegovo uklanjanje. Zbog toga on dobija nadimak *Lithotomus* („lomljač kamena“). I pored te, svakako, revolucionarne teze, ista dobija primenu tek nekoliko vekova kasnije (3,4).

Medicinski postulati drevne Indije su, takođe, dobro poznati. *Sushruta*, koji je bio lični lekar indijskog kralja, navodi kako je moguće kamen ukloniti iz mokraćne bešike primenom određene udlage (splinta). On navodi i moguće komplikacije urolitijaze, kao što su urinarna infekcija, anurija i uremija, te i moguće katastrofalne posledice ove, u to vreme, opake bolesti. Drugi indijski autor *Charaka* navodi instrumentalno uklanjanje kamena iz bešike. *Sushruta* docnije navodi „sečenje kamena“ kao metod za uklanjanje kamena. Mnogo bolesnika je umiralo posle ovakve procedure, koja je zbog toga primenjivana samo kod onih bolesnika koji su imali dugotrajne, neizdržive bolove. Uzimajući u obzir ovu spoznaju, kasnije se pojavljuju ljudi koji su nazivani „sekačima kamena“, a koji su putovali Evropom sve do pred kraj 18. veka i zarađivali na bolesnicima teško obolelim od kamena.



Slika 1. Hipokrat. Prvi napravio sistematizaciju svih znanja o urolitijazi

Sve što se znalo o urolitijazi u doba drevne Indije, preko Persije i antičke Grčke dolazi do centralne Evrope. Hipokrat je dalje usavršio znanje o kalkulozi urinarnog trakta i detaljno opisao simptomatologiju ove bolesti, posebno za bešičnu lokalizaciju kamena (slika 1). Jedan od poznatih „sekača kamena“ (*Stein-Schneider*) promovisao je litotripsiju kamena u bešici oko 280. godine pre n.e. U početku je ova intervencija bila zabranjena Hipokratovom zakletvom zbog izuzetno visoke stope komplikacija (visoka febrilnost, urinarne fistule, impotencija posle perinealnog pristupa), pa čak i smrtnog ishoda. Kasnije, Hipokratova zakletva je dozvoljavala da razbijanje kamena rade samo hirurzi, odnosno, ljudi koji su bili određeni da sprovode ovu vrstu lečenja (3,5).

Od prvog veka pre n.e. medicina antičke Grčke uveliko se primenjuje u Rimskom carstvu. Jedan od najpoznatijih lekara tog vremena, *Aulus Cornelius Celsius*, pokušao je da sva dotadašnja medicinska znanja sublimira u enciklopediju. U njoj vrlo jasno opisuje tipičan bol tipa kolike kod urolitijaze. Takođe, opisao je „steinschnitt“ proceduru za ekstrakciju kamena perinealnim pristupom. Ovaj pristup biva nazvan Celsius-ov metod i ostaje aktuelan sve do pred kraj 18. veka. On preporučuje da pacijent mora dugo da hoda i bude izložen strogom režimu dijeta pre intervencije, a jedan dan pre nje da provede u toploj prostoriji. Isto tako, Celsius opisuje postoperativne komplikacije, kao što su: urosepsa, krvavljenje, pojava fistula, tamponada bešike, itd. Najveći broj pacijenata lečenih ovom metodom bili su dečaci, uzrasta 9 do 14 godina, što kasnije navodi na zaključak da je u ovoj uzrasnoj grupi pojava urolitijaze najčešća. Po nestanku Rimskog carstva medicinski postulati antičke Grčke padaju u zaborav. Jedino gde još opstaje primena dotadašnjeg načina lečenja kamena jesu manastiri, a monasi jedini „intelektualci“ koji su metod primenjivali u periodu između petog i dvanaestog veka (2,6).

U Arapsko-Islamskoj medicini procedure za uklanjanje kamena iz urinarnog trakta bile su dobro poznate i opisane od strane *Rhazes*-a (865.-925. godina n.e.), *Ibn Sina* (980.-1037. god.), a posebno *Abulcasis*-a (936.-1013. god.), koji je radio u Kordobi u Španiji. On u svojoj knjizi sugerise da se leče samo lake, ne i teške bolesti, kako bi se izbeglo loše mišljenje o lekarima u slučaju neuspešnog lečenja. Opisuje hirurške principe lečenja kamena u mokraćnoj bešici i uretri, slično principima koje je ustanovio Celsius. Primenjivao je klistiranje pre hirurške intervencije. Do detalja je opisao poteškoće pri

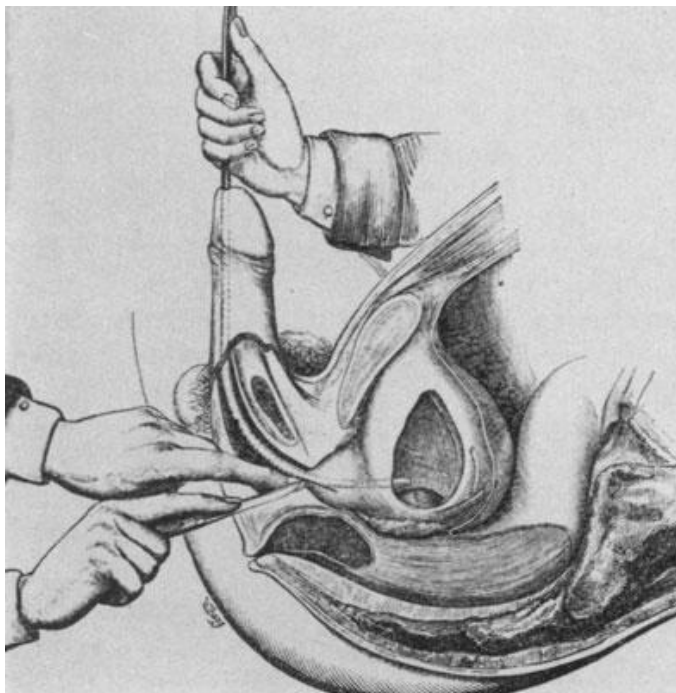
uklanjanju velikih bešičnih kalkulusa. Abulcasis je opisao plasiranje ligature oko penisa, kako bi se kompresijom na uretru sprečilo retrogradno vraćanje kalkulusa u bešiku. Prvi je opisao drobljenje kamena u uretri spravom koja je preteča današnjim litotriptorima. Takođe, Abulcasis prvi opisuje lečenje kamena kod žena. On je proceduru opisao, a sprovodile su je babice (7).

U vreme vladavine *Karla Velikog* (768.-814. godine) manastiri su bili poznati kao medicinski centri. Jedini u to vreme dostupan medicinski udžbenik *Codex Bambergenesis Medicinalis 1*, sadržao je principe urološkog tretmana urinaraih kalkulusa, kao i drugih uroloških bolesti, kao što su enureza, bešična i bubrežna kolika. Pretežno su bili lečeni ljudi koji su živeli u manstirima. Zbog toga su monasi bili vrlo respektabilni. Jedan od onih koji su lečeni od recidivirajuće urolitijaze u to vreme bio je imperator Henri II (973.-1024. godine). Opatica i prva zabeležena žena lekar, *Hildegard od Bingena* (1098.-1179. godine) u svojoj čuvenoj knjizi *Liber simplicis et liber compositae medicinae*, između ostalog, bavila se i urološkim bolestima i terapijskim izazovima. Takođe je prepoznala „metabolički sindrom“ kao razlog za nastanak kamena u mokraćnim putevima. U njeno doba, period „manastirske medicine“ polako nestaje (1,6).

Lečenje kamena u bešici, sprovedeno od strane „sekača kamena“, bilo je popularno u Evropi u periodu od šesnaestog do osamnaestog veka. Prevalencija urolitijaze u to vreme značajno se povećala u svim uzrasnim i socijalnim grupama. Razlog tome su, svakako, promene u ishrani, koje su podrazumevale povećan kalorijski unos. Drugi veoma važan faktor bilo je značajno povećanje unosa alkoholnih pića, posebno vina i šire (2).

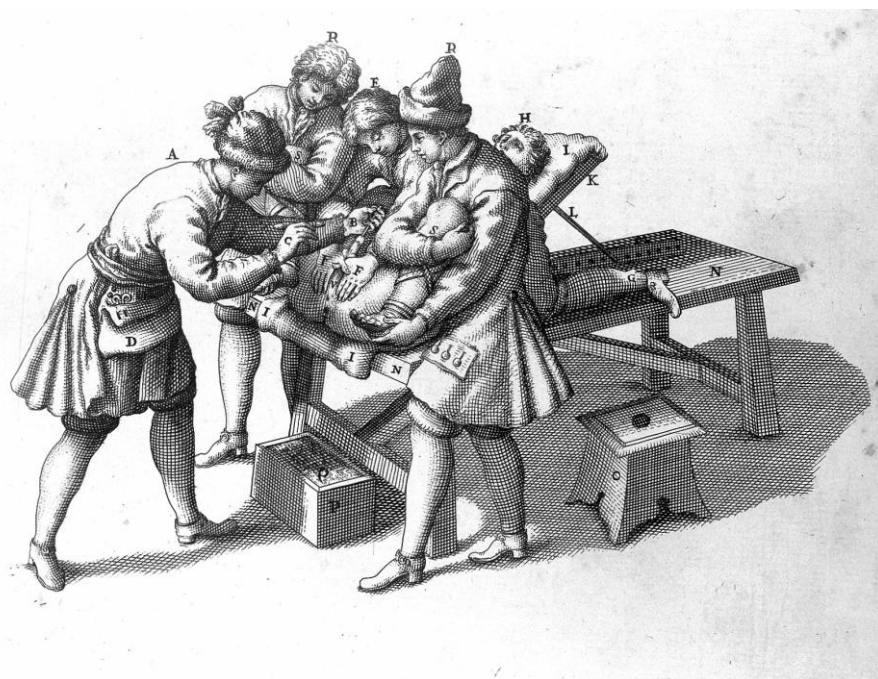
U poznim godinama sedamnaestog veka *Fra Jacques Bealieu* (1651.-1714. godine) (nije bio monah ali koristio je prefiks „fra“ kako bi povećao poverenje građanstva) lečio je pacijente u kraljevstvu Luja XIV, kao i u tada poznatim pariskim bolnicama „Hotel Dieu“ i „Charite“. Kako je većina ovih procedura bila neuspešna i povezana sa velikim procentom komplikacija, pa i smrtnih ishoda, ubrzo biva izbačen s kraljevskog dvora. Kasnije, bio je poznat kao prvi koji je primenio tzv. lateralni pristup kod perinealne litotomije, poznat kao „sectio lateralis“ (slika 2). Ovaj pristup promovisali su zajedno Bealieu i *Johann Jakob Rau*. Primenili su oko pet hiljada litotomija na ovaj način, ali, nažalost, i dalje sa visokim morbiditetom i mortalitetom. Zbog toga je ovaj metod primenjivan kod najtežih pacijenata kod kojih drugi metodi nisu davali rezultate. U to

vreme takođe poznata ličnost *Herman Boerhaave* (1668.–1738. godine), savetuje bolesnicima od urolitijaze povećan unos tečnosti, tople kupke zbog vazodilatacije i vežbe koje bi izazvale spontanu evakuaciju kamena. Interesantna je anegdota iz tog doba, kada je francuski kompozitor *Marin Marais* (1656.–1728.) u svojoj kompoziciji opisao svoje muke koje je doživeo tokom uklanjanja kamena iz bešike (2).



Slika 2. Shematski prikaz lateralne litotomije iz XVII veka

Krajem osamnaestog veka načinjeni su značajni pomaci u determinaciji sastava kalkulusa, kao i konstituenata urina. Ustanovljeno je povećano izlučivanje urata urinom. Kasnije su pronađeni i drugi sastojci kamena u bubregu, kao što su kalcijum i oksalati, a mnogo ređe ksantin i cistin. Potom, analiza kamenova je pokazala da većinu pacijenata sa kamenom u bešici (oko 65%) predstavljaju dečaci uzrasta oko 10 godina. Nažalost, ovaj značajan napredak u spoznaji kalkuloze urinarnog trakta uskoro pada u zaborav i većina daljnjih istraživanja fokusira se na kliničku prezentaciju bolesti (8).



Slika 3. Hirurška tehnika uklanjanja kamena iz bešike iz XVIII veka

Trinaestog januara 1824. godine francuski hirurg *Jean Civiale* (1792.–1876. godine) konstruiše prvi instrument za litotripsiju, koji omogućava fragmentaciju kamena i uklanjanje detritusa kroz uretru (slika 3). Nadalje, on poredi loše rezultate do tada neprikosnovene *litotomije* sa svojim itekako zavidnim rezultatima. U njegovoj seriji stopa mortaliteta je neuporedivo manja. Protivnici ove metode navodili su da je ovaj metod moguć samo kod malih bešičnih kamenaca (9).

Istorijske činjenice pokazuju da u poslednjih stotinak godina dolazi do značajno veće učestalosti kamena u bubregu. S druge strane, učestalost kamena u mokraćnoj bešici se smanjuje, ali samo u razvijenim zemljama. Pravi uzrok tome nije poznat. Da li ulogu imaju promene u ishrani, učestalost različitih vitamina u hranljivim namirnicama, unos tečnosti, ili možda smanjenje učestalosti infekcija urinarnog trakta? Ipak, u zemljama u razvoju bešična kalkuloza predstavlja i dalje veliki problem (1,2).

Od davnina ljudi su želeli da urolitijazu leče konzervativnim metodama. U tom smislu, upotrebljavan je veliki broj različitih biljnih preparata, koji dovode do povećanja

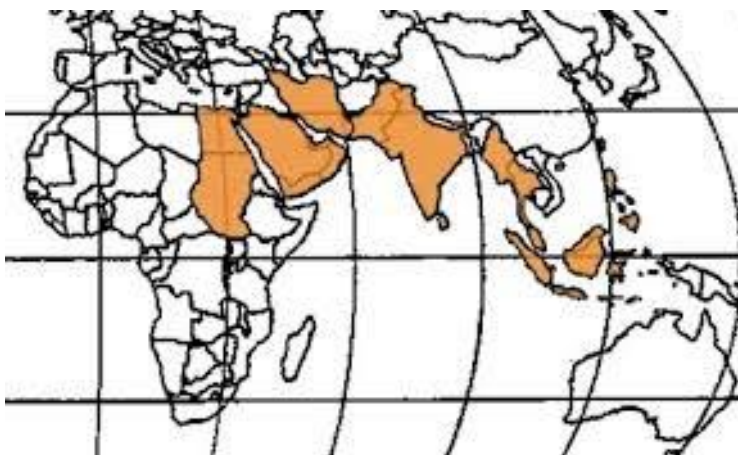
volumena urina, smanjenja bola ili sadrže antiinflamatorne supstance. Mnogi savremeni principi konzervativnog lečenja urolitijaze bazirani su na ovim istorijskim postulatima koji su davali dobre rezultate. Činjenica je da se urolitijaza menjala i da se i dalje menja u različitim geografskim, socioekonomskim, pa čak i religijskim sredinama (1,2).

Godine 1980. predstavljena je *ekstrakorporalna litotripsija akustičkim pulzacijama* (*extracorporeal shock wave lithotripsy*) kao minimalno invazivna procedura, koja je dovela do revolucionarnih zaokreta u lečenju kalkuloze urinarnog trakta (10).

Mnoge poznate istorijske ličnosti bolovale su od kalkuloze urinarnog trakta: Epikur, Cezar, Napoleon Bonaparta, Petar Veliki, Luj XIV, Mikelandelo Buonaroti, Džek London, Isak Njutn, Indira Gandi, Robert Bojl, Bendžamin Frenklin, Antomio Skarpa, Osama bin Laden, Ratko Mladić, Alfred Hičkok, Ava Gardner, Bart Rejnoldz, Rodžer Mur, Bora Todorović i mnogi drugi (11).

1.2. INCIDENCA I EPIDEMIOLOGIJA

Mogućnost da neka osoba dobije kamen u bubregu različita je u različitim delovima sveta (slika 4). Rizik za pojavu urolitijaze nešto je veći u zapadnoj hemisferi (Evropa 5-9%, Kanada 12%, Sjedinjene Američke Države 13-15%), dok je u istočnoj hemisferi nešto manja (1-5%). Ipak, najveći rizik zabeležen je u nekim zemljama Azije, kao što je Saudijska Arabija (20,1%) (12).



Slika 4. Delovi sveta sa najvećom incidencom urolitijaze

Incidenca urolitijaze u određenoj populaciji zavisi od geografskih, rasnih i socio-ekonomskih uslova. Promene socioekonomskog statusa, kao i promene u načinu ishrane dovode do promena ne samo u incidenci, već i u hemijskom sastavu kalkulusa. Kalkulusi u gornjem urotaktu (bubreg i ureter), pretežno kalcijum-oksalatnog sastava, karakteristični su za ekonomski razvijenije zemlje, dok je bešična kalkuloza tipična za nerazvijenije zemlje Azijskog kontinenta, pretežno amonijum-uratnog i kalcijum-oksalatnog sastava. Epidemiološko ispitivanje Aspera pokazalo je da je kalkuloza u Evropi devetnaestog veka gotovo identična kalkulozi u Aziji dvadesetog veka. Parametri ove analogije bili su: uzrast, pol, odnos među polovima, lokalizacija kalkulusa i hemijski sastav kalkulusa (13).

Sastav kalkulusa se suštinski promenio poslednjih decenija. Zabeležena je povećana učestalost kalcijum-oksalatnih i kalcijum-fosfatnih kalkulusa, čak i u zemljama istočne hemisfere, gde su pomenuti kalkulusi ranije imali znatno manju učestalost od uratnih kalkulusa i kalkulusa u vezi s infekcijom. Epidemiološke studije novijeg datuma iz različitih zemalja pokazuju da je 60 do 90% kalkulusa kod dece sastavljeno od kalcijum-oksalata, zatim, 10-20% od kalcijum-fosfata, 1-14% od struvita, 5-10% od urata, 1-5% od cistina, a da je 4% kalkulusa mešovitog sastava (12,14).

Širom sveta hiperkalciurija se opisuje kao najčešći razlog nastanka kamena kod kalcijum-oksalatne urolitijaze. U nekim azijskim zemljama hipocitraturija se navodi kao vodeći uzrok. Sledeći po učestalosti metabolički faktori rizika su hiperurikozurija i hiperoksalurija (14).

Struvitni kalkulusi, kalkulusi u vezi s urinarnom infekcijom, vrlo učestali kod dece u prošlom veku, danas se znatno ređe beleže u industrijski razvijenijim zemljama. Razlog tome može biti značajan napredak u lečenju urinarnih infekcija i opstruktivnih uropatija kod dece. Ipak, epidemiološki podaci pokazuju da je učestalost struvitnih kalkulusa i dalje između 25 i 38%. Bešična kalkuloza, bazirana pretežno na malnutriciji u prvim godinama života, još uvek se može naći u nekim delovima Turske, Irana, Indije, Indokine i Indonezije. Incidenca se, razumljivo, smanjuje s napretkom u industrijalizaciji i socio-ekonomskoj sferi. U poslednjih stotinak godina učestalost bešične kalkuloze u Evropi se rapidno smanjuje (15,16).

Ovaj trend, kako je već pomenuto, u vezi je s promenama u navikama u ishrani. U Evropi, Severnoj Americi, Australiji, Japanu, a od nedavno i Saudijskoj Arabiji, prisutna je tendencija povećanog unosa proteina i, uopšte, hrane visoke kalorijske vrednosti (16).

U delovima Afrike i Azije (Sudan, Egipat, Saudijska Arabija, Ujedinjeni Arapski Emirati, Iran, Pakistan, Indija, Mianmar, Tajland, Indonezija, Filipini) urolitijaza se beleži kod svih uzrasnih grupa, od odojčadi do osoba iznad 70 godina. Bolest je duplo učestalija kod muškaraca. Prevalenca kalkuloze se kreće od 4% do 20% (17).

Deca čine svega 1-2% ukupnog broja bolesnika sa urolitijazom (18). Prema različitim podacima iz literature, incidenca ove bolesti je od 1:7600 do 1:1000 hospitalizacija, a u zemljama gde se ova bolest javlja endemski, kao što su Indija, Turska i Tajland, incidenca je od 1:3000 do 1:1000. U poslednjih dvadesetak godina beleži se i petostruko

veća učestalost urolitijaze u pojedinim delovima sveta. Na primer, navodi se da je u Venecueli 7% svih pedijatrijskih pregleda u 1998. godini u vezi s urolitijazom, a u Čileu 2003. godine 4,5% ovakvih pregleda (19).

Učestalost urolitijaze kod pripadnika bele rase je daleko veća nego kod crne rase. Međutim, smanjenjem razlika u ishrani bele i crne rase i ova razlika se smanjuje.

Dugo se verovalo da se urolitijaza kod dece javlja pretežno kao posledica određenog metaboličkog poremećaja (20). Međutim, podaci novijeg datuma ukazuju na to da se dečija urolitijaza po svojim karakteristikama sve više približava adultnoj urolitijazi. I pored toga, uzrasna granica ove bolesti sve više se pomera ka mlađim uzrasnim grupama (21).

Prosečan uzrast dece sa kamenom u bubregu u trenutku pojave bolesti je 6,9 godina kod devojčica i 5,2 godine kod dečaka (22).

Cistinurija i primarna hiperoksalurija nasleđuju se autozomno recesivno. Prevalenca cistinurije je 1-5% svih bolesnika sa urolitijazom. Primarna hiperoksalurija javlja se sa značajno manjom učestalošću, oko dva bolesnika na milion stanovnika. Da bi se došlo do ovih vrlo značajnih podataka, bile su potrebne visoko sofisticirane epidemiološke studije, koje je, ponekad, vrlo teško primeniti u slabije razvijenim zemljama. Prevalenca primarne hiperoksalurije je nešto veća u sredinama gde se sklapaju brakovi između bliskih srodnika, kao što je u severnoj Africi i kod nekih arapskih populacija. Cistinurija i primarna hiperoksalurija, kao i renalni tubularni sindromi i Dentova bolest, navode se kao neki od različitih monogenских uslova koji su obeleženi kao značajni elementi u etiologiji urolitijaze. Svi ovi retki oblici čine svega oko 2% svih bubrežnih kamenaca (23,24). Hiperkalciurija, kao jedan od najučestalijih uzroka nastanka idiopatske urolitijaze, takođe se javlja kod više članova porodice. Međutim, ovo porodično nasleđe ne znači obavezno i pojavu klinički manifestne bolesti. Uticaj, svakako, imaju i faktori sredine i način ishrane. Smatra se da je rizik za nastanak kalkuloze oko 60% veći ukoliko postoji porodična opterećenost. U zaključku, svi raspoloživi podaci ukazuju da je formiranje kalkulusa u bubregu posledica brojnih naslednih, kompleksnih, poligenih faktora (25,26).

Stopa rekurentnosti urolitijaze kod dece u periodu od pet godina posle hirurškog lečenja je oko 55%. Pri tome, kod dece bez urođenih anomalija urinarnog trakta iznosi 38%, dok kod one sa anomalijama iznosi čak 65%. Rekurentnost je veća kod bolesnika sa

pratećim metaboličkim poremećajem, zbog čega je vrlo bitno da se metaboličko ispitivanje i medikamentno lečenje sprovede kod svakog deteta sa urolitijazom (27).

Dobro je poznato da je učestalost urolitijaze daleko veća u zemljama sa toplom klimom. To je razumljivo ukoliko se uzme u obzir smanjen unos tečnosti i, posledično, smanjena količina eliminisanog urina. Ovo su faktori koji definišu određene geografske karakteristike urolitijaze, a karakteristični su za neke delove Severne Amerike, Afrike i Azije. Interesantno je da se u ovim sredinama rekurentnost urolitijaze značajno smanjuje u toku zime i proleća, a raste u letnjim mesecima (28).

Dobro je poznato da navike u ishrani igraju veliku, iako ne i najveću ulogu u nastanku kamena u bubregu. Dokazano je da je konzumacija hrane bogate proteinima životinjskog porekla blisko povezana sa prevalencom kalkuloze u određenoj populaciji. Unos ovih materija ima uticaja kako na formiranje kalkulusa, tako i na njegov hemijski sastav. Studije novijeg datuma pokazuju da je unos proteina životinjskog porekla kod dece u Evropi i Severnoj Americi tri do pet puta veći od preporučenog. Preporuke za bezbedan dnevni unos ovih materija su: 1,12 g/kg telesne mase u uzrastu od 6 meseci do 0,74 g/kg telesne mase u uzrastu od 10 godina, dok se u adolescenciji i odraslom dobu ove vrednosti dalje smanjuju (29).

U Saudijskoj Arabiji prevalenca urolitijaze je veća nego u Evropi i Severnoj Americi, što se povezuje sa 10% do 50% većim unosom proteina životinjskog porekla u ovoj zemlji. Interesantno je da je u Japanu 50-tih godina dvadesetog veka prevalenca urolitijaze bila slična unoj u Saudijskoj Arabiji, a da se 1980-tih godina povećala do 95%. Tokom tih 30 godina unos proteina se u toj zemlji povećao sa 20g na dan na 40g na dan. U nekim istočnim zemljama, pre svega azijskim, prevalenca urolitijaze je povećana shodno povećanom unosu proteina, kako životinjskog, tako i biljnog porekla (12,30).

1.3. PATOFIZIOLOGIJA UROLITIJAZE

Formiranje kalkulusa u urinarnom traktu nastaje kao posledica vrlo složenih procesa u organizmu. Najznačajniji činilac u tom procesu je supersaturacija (prezasićenost) litogenih jona i njihova kristalizacija u urinu. Činioci koji utiču na to su: volumen urina, pH vrednost, kao i eventualno prisustvo inhibitora litogeneze (31).

Ukoliko se u urinu prekorači proizvod rastvorljivosti određenih soli, dolazi do njihove kristalizacije. Kod zdravih osoba koncentracija ovih soli je niska. U normalnom urinu koncentracija komponenata neophodnih za postizanje supersaturacije je nekoliko puta veća nego što bi se očekivalo, imajući u vidu njihov proizvod rastvorljivosti. To se događa zbog postojanja prirodnih organskih i neorganskih inhibitora supersaturacije, kao što su: magnezijum, citrat, pirofosfat, nefrokalcin, glikozaminoglikani i Tamm-Horsfall-ov protein. Kompleksna jedinjenja koja sadrže ove supstance dovode do inhibicije kristalizacije. To je glavni razlog što se u medikamentnom lečenju kalkuloze koriste preparati koji sadrže upravo ove jone (32,33).

Kristalizacija i formiranje kalkulusa se primarno događaju u papilama bubrega. Metabolički i endokrini poremećaji, kao i urođene ili stečene anomalije urinarnog trakta svakako da doprinose ovim procesima. Kod anomalija, kao što su stenoza ureteropijeličnog vrata i vezikoureterni refluks, postoji povećana ekskrecija materija koje stimulišu procese kristalizacije i litogeneze, a, u isto vreme, smanjena je ekskrecija inhibitora ovih procesa (33,34).

Brojni su mehanizmi kojima se objašnjavaju metaboličke promene indukovane povećanim unosom proteina (35-37):

- 1) proteini sadrže aminokiseline sastavljene od sumpora, kao što su cistin i metionin, a kojih ima u velikoj količini u proteinima životinjskog porekla. Sumpor oksiduje, formirajući sulfate koji izazivaju povećanje kiselosti. Zbog toga dolazi do rastvaranja kosti i povećane ekskrecije kalcijuma;
- 2) sulfati formiraju solubilna kompleksna jedinjenja sa kalcijumom unutar nefrona i smanjuju reapsorpciju na tom nivou;

- 3) povećan unos proteina povećava glomerularnu filtraciju, što dalje povećava količinu kalcijuma na nivou nefrona;
- 4) proteini životinjskog porekla imaju visok sadržaj purina, što objašnjava povećanje ekskrecije mokraćne kiseline. To je faktor rizika za nastajanje uratnih kalkulusa a može imati ulogu i u formiranju kalcijumskih kamenaca;
- 5) hronična metabolička acidoza smanjuje reapsorpciju kalcijuma u nefronima;
- 6) smanjena pH vrednost urina potencira nastajanje uratne litijaze i povećava reapsorpciju citrata u proksimalnim renalnim tubulima, što značajno smanjuje ekskreciju citrata kao važnog inhibitora kristalizacije;
- 7) povećana ekskrecija oksalata sa povećanim unosom proteina može biti uzrok formiranjem glikolata, prekursora oksalata.

Kao što povećani unos proteina dovodi do povećanja rizika za formiranje kalcijum-oksalatnih kalkulusa gornjeg urinarnog trakta, tako i ishrana siromašna proteinima životinjskog porekla, kalcijumom i fosfatima, a bogata acidogenim cerealijama, glavni je faktor rizika za formiranje kamenaca u mokraćnoj bešici kod dece u industrijski nerazvijenim zemljama. To dovodi do formiranja urina bogatog amonijumskim i uratnim jonima, što predisponira formiranje amonijumsko-uratnih kamenaca (28).

Unos natrijuma ima vrlo značajnu ulogu kao faktor rizika za nastanak kamenca. Povećana ekskrecija natrijuma urinom je nebrojeno puta dovedena u vezu sa hiperkalciurijom, kako kod odraslih, tako i kod dece. Dokazano je da natrijum kod zdravih adulta povećava pH vrednost urina i time izaziva supersaturaciju brušita i mononatrijum urata, ali i smanjuje ekskreciju citrata i bikarbonata. Povećana ekskrecija kalcijuma uzrokovana je natrijumom indukovanim povećanjem volumena ekstracelularne tečnosti, što dovodi do inhibicije reapsorpcije kalcijuma na nivou nefrona. Smanjena ekskrecija citrata nastaje zbog uticaja bikarbonata na metabolizam citrata u proksimalnim tubulima. Povećanje pH vrednosti urina je verovatno uzrokovano povećanom ekskrecijom bikarbonata (38,39).

Obrnuto proporcionalna veza zabeležena je između ekskrecije kalijuma i kalcijuma, što skreće pažnju na ulogu hrane bogate kalijumom, kao što su voće i povrće. Povećani unos kalijuma hranom povećava apsorpciju fosfata na nivou renalnih tubula, što inhibira

sintezu 1,25-dihidroksivitamina. Rezultat je smanjenje intestinalne apsorpcije kalcijuma, što u krajnjem redukuje ekskreciju kalcijuma urinom (38).

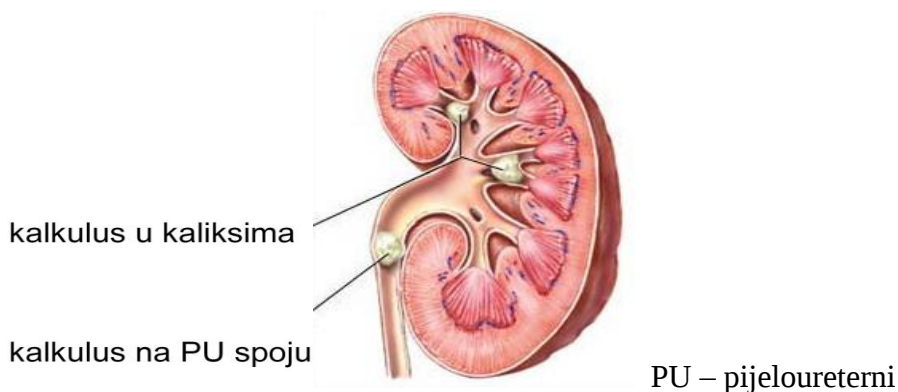
Uloga mleka i mlečnih proizvoda u patogenezi i lečenju urolitijaze razmatrana je decenijama. Mlečni proizvodi imaju dvostruki značaj: sadrže i proteine životinjskog porekla i kalcijum. Utvrđeno je da značajno smanjenje unosa kalcijuma sa 1050 mg/dan na 600 mg/dan znatno povećava rizik od nastanka urolitijaze. Ovakvi stavovi objašnjavaju se dobro poznatim efektom kalcijumske dijeta na intestinalnu apsorpciju oksalata. Iz ovoga proizilazi značaj adekvatnog unosa kalcijuma za normalan metabolizam kosti u detinjstvu (40).

Postoje podaci da ingestija karbohidrata predstavlja još jedan značajan faktor rizika u nastajanju kamena. Ingestija karbohidrata uzrokuje povećanu ekskreciju kalcijuma urinom, što smanjuje apsorpciju kalcijuma u distalnim tubulima bubrega i povećava intestinalni unos kalcijuma. Određena istraživanja su pokazala da se ekskrecija oksalata urinom značajno povećava posle unosa veće količine glukoze. Novija saznanja, takođe, ukazuju na značaj gojaznosti u nastanku urolitijaze (36,41,42). Kod gojaznih osoba povećana je ekskrecija kalcijuma, natrijuma, urata i oksalata urinom. Takođe, gojaznošću uzrokovana hiperinsulinemija može da potencira formiranje kalcijumskih kalkulusa. Poremećaj u renalnoj ekskreciji kiselina može dovesti do hipocitraturije, vrlo značajnog faktora rizika u kalcijumskoj urolitijazi. Doprinoseći faktor u nastanku ove vrste kalkulusa jeste i hiperinsulinemija usled povećane ekskrecije kalcijuma urinom (43).

Jasno je da svako odstupanje od balansirane ishrane, koja podrazumeva adekvatan unos belančevina, kalcijuma, soli, voća i povrća, kao i upotreba brze hrane i nekih modernih napitaka, povećava rizik za nastanak urolitijaze. Zbog toga, ishrana koja podrazumeva preporučenu dnevnu dozu proteina i kalcijuma i smanjen unos natrijuma i oksalata, a u isto vreme bogata kalijumom, svakako smanjuje mogućnost formiranja kamenca. Ovo važi ne samo za decu sa hiperkalciurijom, hiperurikozurijom, hiperoksalurijom ili sa zabeleženim kalkulusima nepoznatog porekla, već i za zdravu populaciju, kako za decu tako i za odrasle (35).

1.4. UTICAJ KALKULUSA NA BUBREG

Prisustvo kalkulusa dovodi do opstrukcije normalnog protoka urina i prestenotične dilatacije segmenta urinarnog trakta koji se nalazi proksimalno od mesta na kome se nalazi kalkulus (slika 5). Usled opstrukcije dolazi do staze urina i stvaraju se uslovi za nastanak urinarne infekcije. Dolazi do promene kvaliteta sluznice, počev od hiperemije i edema, pa sve do njene metaplazije, uz mogućnost formiranja stenozе uretera na mestu prisustva kalkulusa, koje mogu biti tranzitorne (spontano nestaju po evakuaciji kalkulusa) ili zahtevaju hirurško lečenje (pasivna dilatacija). Određene urođene anomalije urinarnog trakta su još jedan faktor koji dodatno doprinosi formiranju kalkulusa i težoj kliničkoj prezentaciji bolesti. To su: ureteropelvična stenozа (hidronefroza), opstruktivni megaureter, potkovičasti bubreg (i druge anomalije položaja i rotacije bubrega), vezikoureterni refluks. Takođe, stanja posle određenih hirurških intervencija mogu doprineti nastanku kamena, kao što su: ureterocistoneostomija, prisustvo stranih tela kao stentova ili prostetičkog materijala, augmentacija mokraćne bešike, transplantacija bubrega i dr.



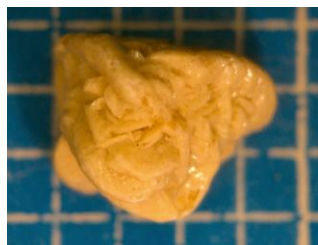
Slika 5. Shematski prikaz opstrukcije kalkulom

Pored toga što može biti oštećen bubreg u kome se nalazi kalkulus, do oštećenja može da dođe i na suprotnom, zdravom bubregu. Može da nastane kompenzatorna hipertrofija, obostrana kalkuloza, infekcija i, kao najteže stanje, kalkulusna anurija. U tom slučaju od

brzine dezopstrukcije urinarnog trakta zavise i posledice koje potom ostaju. Nekada se događa da anurija perzistira i posle hirurške dezopstrukcije, pa je za uspostavljanje bubrežne funkcije potrebna i zamena bubrežne funkcije – hemodijafiltracija, odnosno, hemodijaliza (44-46).

1.5. KLASIFIKACIJA UROLITIJE

Postoji više podela urolitijaze kod dece. Najobuhvatnija i najšire prihvaćena je ona koju su predložili Smith i Segura još davne 1990. godine (Tabela 1) (slika 6) (45).



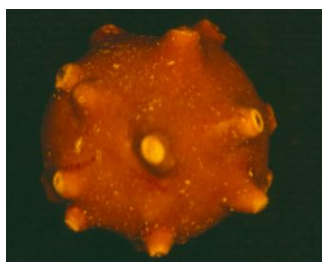
kalcijum-oksalatni



kalcijum-karbonatni



cistinski



uratni



struvit

Slika 6. Izgled različitih vrsta kalkulusa

Tabela 1. Klasifikacija urolitijaze kod dece

Enzimski poremećaji

Primarna hiperoksalurija (deficit hepatičnog enzima peroksizomalne alanin-glioksilat aminotransferaze)

- Tip 1: glioksilatna acidurija
- Tip 2: glicerinska acidurija

Ksantinurija (deficit ksantin-dehidrogenaze):

- 1,8-Dihidroksiadenurija
- Lesch-Nyhan sindrom (hiperurikozurija zbog deficita

Hipoksantin-guanin fosforibozil transferaze, HPRT)

Renalni tubularni sindromi

Cistinurija

Renalna tubularna acidioza (tip 1-4) (kalcijum-fosfatni kalkulusi)

Hiperkalcemijska stanja

Hiperparatiroidizam

Imobilizacija

Uratna kalkuloza

Enterična urolitijaza

Idiopatska kalcijum-oksalatna urolitijaza

Višak soli

- Hiperkalciurija
Apsorptivna (Dent-ova bolest, Bartter-ov sindrom)
Renalna
- Hiperoksalurija
- Hiperurikozurija
- Hipocitraturija
- Lekovi izlučeni urinom (sulfadijazin, indinavir, itd.)

Endemska bešična kalkuloza

Sekundarna urolitijaza

Infekcija (struvitni kalkulusi uzrokovani bakterijama koje proizvode ureazu)

Opstrukcija (ureteropijelična, ureterovezikalna, neurogena disfunkcija bešike, ekstrofija)

Strukturne abnormalnosti

Stanja posle urinarne derivacije

Strana tela (stentovi, suture, itd.)

1.5.1. Idiopatska kalcijum-oksalatna urolitijaza

1.5.1.1. Hiperkalciurija

Kalcijumski kalkulusi se javljaju sa najvećom učestalošću, čine 75-85% svih kalkulusa. U 60-90% slučajeva sastavljeni su od kalcijum-oksalata, a u 10-20% od kalcijum-fosfata. Kalcijum-oksalatni kalkulusi mogu biti u obliku monohidrata (u oko 80%) ili u obliku dihidrata (20%). U nastanku kalkulusa najznačajniju ulogu ima hiperkalciurija.

Hiperkalciurija predstavlja povećano izlučivanje kalcijuma urinom (46). Predstavlja najčešći metabolički poremećaj koji predisponira nastanak kalkuloze urinarnog trakta kod dece. Po pravilu, deca sa kalcijum-oksalatnom urolitijazom izlučuju urinom veću količinu kalcijuma nego zdrava deca (46). Referentni nivo ekskrecije kalcijuma kod dece je manje od 4 mg/kg na dan. Hiperkalciurija se beleži kod 53% do 81% dece sa kalcijumskim kalkulusima (47). Mikroskopska ili makroskopska hematurija mogu da se pojave kod dece sa hiperkalciurijom a da pritom nije zabeleženo prisustvo kalkulusa. Kod oko 20% tih osoba će se tokom pet godina formirati kalkulus (48).

Idiopatska hiperkalciurija najčešći je metabolički uzrok urolitijaze. Nastaje usled nejasno definisanog renalnog, gastrointestinalnog ili koštanog uzroka. U organizmu može da dođe do povećanog prometa kalcijuma usled povećane intestinalne apsorpcije, smanjene renalne reapsorpcije ili usled tendencije ka gubitku kalcijuma iz kosti.

Na osnovu navedenih razloga idiopatska hiperkalciurija deli se na apsorptivnu, renalnu i intestinalnu.

Apsorptivna hiperkalciurija, tip I nastaje zbog povećane intestinalne apsorpcije kalcijuma. Uzrokovana je povećanim unosom vitamina D ili ekscesivnim konzumiranjem hrane koja sadrži kalcijum. Povećana apsorpcija kalcijuma u digestivnom traktu dovodi do povišenja nivoa kalcijuma u serumu. Vrednosti serumskog paratiroidnog hormona su kod ovog oblika hiperkalciurije uglavnom normalne zbog povišenog nivoa kalcijuma u serumu. Nivo kalcijuma u urinu je kod ovih bolesnika normalan.

Apsorptivna hiperkalciurija, tip II nastaje usled povećane apsorpcije kalcijuma zbog povećane koncentracije 1,25 dihidroksiholekalciferola.

Renalna hiperkalciurija nastaje zbog specifičnog poremećaja u bubrezima koji dovodi do ekscesivne ekskrecije kalcijuma, bez obzira na nivo kalcijuma u serumu, njegove rezerve u organizmu ili ingestiju putem hrane. Obično je odnos kalcijum-kreatinin povećan ($> 0,20$). Gubitak serumskog kalcijuma urinom dovodi do hipokalcemije i sekundarnog hiperparatiroidizma. Upravo je ovaj podatak bitan prilikom postavljanja dijagnoze. Takođe, može da nastane i usled smanjene reapsorpcije fosfora, što neki označavaju kao tip III apsorptivne hiperkalciurije.

Resorptivna hiperkalciurija nastaje zbog pojačane resorpcije kosti (infantilna hipofosfatemija, multipla endokrina neoplazija tip I i dr.). U patogenezi učestvuju interleukin-1, interleukin-6, tumor-necrosis faktor, granulocitni i makrofagni faktori rasta.

Određene eksperimentalne studije i klinička zapažanja ukazuju na to da je idiopatska hiperkalciurija jedinstveni poremećaj i da nema opravdanja za podelu na podtipove.

Smatra se da idiopatska hiperkalciurija ima naslednu osnovu. Identifikacija gena odgovornih za hiperkalciuriju je još u toku, a kandidati su sledeći: gen za Na/Pi kotransporter, kalcijum „sensing“ receptor (CaSR), vitamin D receptor (VDR) i inhibitori kristalizacije (osteopontin, Tamm-Horsfall protein). Tip nasleđivanja je autozomno dominantni ili kodominantni.

Sekundarna hiperkalciurija posledica je povećanog unosa soli, kalcijuma i vitamina D, terapije kortikosteroidima i furosemidom, imobilizacije, metaboličke acidoze, prematuriteta, neoplazmi, hiperkalcemije, hiperparatiroidizma, renalne tubularne acidoze, Dentove bolesti, Fankonijevog sindroma, familijarne hipomagnezemije sa hiperkalciurijom (46-48).

1.5.1.2. *Hiperoksalurija*

U 2-20% slučajeva urolitijaze uzrok je hiperoksalurija.

Kod zdravih osoba oksalati u urinu nastaju kao posledica endogenog metaboličkog procesa iz tri glavna izvora: 1) askorbinske kiseline (35-44%); 2) glicina i glioksilata (40%) i 3) glikolata (6-33%). Sasvim mali deo nastaje kao rezultat povećane apsorpcije iz gastrointestinalnog trakta.

Hiperoksalurija označava pojačanu ekskreciju oksalata urinom, iznad granica koje su ustanovljene za određeni uzrast i pol. Kod dece je definisana vrednostima koje su veće od 95. percentila za uzrast (46).

Deli se na primarnu, sekundarnu (enteralnu) i idiopatsku.

Primarna hiperoksalurija opisana je u odeljku o enzimskim poremećajima.

Sekundarna (enteralna) hiperoksalurija nastaje usled povećanog unosa oksalata hranom, ili usled odsustva bakterije *Oxalobacter formigenes* koja u crevima razlaže oksalate. U gastrointestinalnom traktu kalcijum vezuje oksalate i smanjuje njihovu apsorpciju. Hrana bogata oksalatima, a siromašna kalcijumom, dovodi do hiperoksalurije. U stanjima malapsorpcije dolazi do povećane apsorpcije oksalata zbog vezivanja kalcijuma za masne kiseline. Smanjena koncentracija kalcijuma u lumenu creva dovodi do povećane apsorpcije oksalata. Žučne kiseline oštećuju epitel kolona i povećavaju apsorpciju oksalata. I ovde stepen hiperoksalurije zavisi od količine oksalata unetih hranom. Enteralna hiperoksalurija se javlja u zapaljenskim bolestima creva, sindromu kratkog creva posle resekcije i u cističnoj fibrozi. Hiperoksalurija dovodi do nefrolitijaze, a vremenom i do bubrežne insuficijencije (49,50).

Idiopatska hiperoksalurija je najčešći oblik hiperoksalurije kod osoba sa kalcijum-oksalatnom urolitijazom. U proseku oko 15-20% bolesnika sa idiopatskom urolitijazom ima hiperoksaluriju. Ranije se smatralo da je glavni uzrok povećana endogena produkcija oksalata, ali novija saznanja pokazuju da i povećan unos oksalata hranom ima značajnu ulogu. Promenljiv terapijski odgovor bolesnika koji su na kontrolisanom unosu oksalata ukazuje na ulogu genetskih faktora.

Jačina izlučivanja oksalata urinom i klinička slika mogu da pomognu u diferencijaciji sekundarne i idiopatske forme od primarne hiperoksalurije (46).

1.5.1.3. *Hiperurikozurija*

Hiperurikozurija označava pojačanu ekskreciju mokraćne kiseline urinom. Referentne vrednosti ekskrecije mokraćne kiseline zavise od uzrasta i pola.

Idiopatska hiperurikozurija je često familijarna i asimptomatska. Često je udružena sa hiperkalciurijom.

Sekundarna hiperurikozurija može biti rezultat dijeta bogate purinima (proteini životinjskog porekla), unosa urikozuričnih lekova (askorbinska kiselina, salicilati, citrati), defekta tubula, kao što je izolovani defekt reapsorpcije urata u tubulima bubrega, ili zbog generalizovane tubularne disfunkcije. Može biti u vezi s diabetes melitusom i neadekvatnom sekrecijom antidiuretskog hormona. Takođe, može da se javi kod bolesnika sa mijeloproliferativnim i limfoproliferativnim bolestima, kod bolesnika koji su na hemioterapiji i kod onih koji su u kataboličnoj fazi bolesti

zbog negativnog bilansa azota. Javlja se i kod Lesh-Nyhan sindroma, retkom poremećaju (urođenom) u metabolizmu purina, kao i kod parcijalnog deficita enzima hipoksantin-fosforiboziltransferaze (o ovome detaljnije u odeljku o enzimskim poremećajima). Hiperurikozurija dovodi do kristalizacije kalcijum-oksalata (51).

1.5.1.4. *Hipocitraturija*

Hipocitraturija je faktor rizika za formiranje kalkulusa kod bolesnika sa idiopatskom kalcijum-oksalatnom urolitijazom. Citrati u urinu imaju direktni inhibitorni efekat na kristalizaciju i precipitaciju kalcijumovih soli. Oni vezuju jone kalcijuma u urinu, što dovodi do smanjenja supersaturacije kalcijum-fosfata i kalcijum-oksalata. Oni takođe povećavaju inhibitornu aktivnost drugih makromolekula u urinu, kao što je Tamm-Horsfall-ov protein, a mogu da smanje aktivnost urinarnog osteopontina koji predstavlja vrlo važnu komponentu proteinskog matriksa kalkulusa.

Primarna hipocitraturija je umerenog stepena i često povezana sa idiopatskom urolitijazom.

Ekskrecija citrata urinom povećava pH vrednost urina, što negativno utiče na kristalizaciju urata. Kod *sekundarne hipocitraturije* dolazi do povećane ekskrecije citrata u stanjima acidoze, hipokaliemije, povećanog unosa životinjskih proteina ishranom i urinarne infekcije. Renalna tubularna acidoza je najčešći uzrok hipocitraturije kod dece (49,52).

1.5.2. **Hiperkalcemijska stanja**

1.5.2.1. *Hiperparatiroidizam*

Kod dece sa hiperparatiroidizmom resorptivna hiperkalciurija nastaje gubitkom kalcijuma iz njegovih rezervi u kostima. Iako primarni hiperparatiroidizam nije čest uzrok hiperkalcemijske hiperkalciurije, mora se uzeti u obzir kod bolesnika sa povišenim nivoom serumskog kalcijuma. U takvim stanjima kalcijum se oslobađa iz kosti kao rezultat povišene aktivnosti osteoklasta, uzrokovane znatno povišenim nivoom paratiroidnog hormona u serumu. To dovodi do signifikantne hiperkalcemije. Kod zdravih osoba paratiroidni hormon utiče na smanjenje ekskrecije kalcijuma preko bubrega. Kod bolesnika sa hiperparatiroidizmom zbog izrazito

visokog nivoa kalcijuma u serumu, bubrezi pod uticajem ovog hormona značajno povećavaju ekskreciju kalcijuma u urinu, što dovodi do hiperkalciurije (46,49).

1.5.2.2. *Imobilizacija*

Deca koja se leče od koštano-zglobnih povreda imobilizacijom, kao i oni bolesnici koji su tokom dužeg vremenskog perioda zbog prirode bolesti vezani za postelju, u povećanom su riziku od pojave sekundarne hiperkalciurije. Kod preloma kosti dolazi do značajne mobilizacije kalcijuma iz kosti, povećanja kalcemije, a time i kalciurije. Sama priroda bolesti, loše opšte stanje bolesnika, smanjen unos tečnosti, staza urina, kao i prisustvo stranih tela (urinarni kateter, cistostomski kateter i dr.) doprinoseći su faktori mogućem formiranju kamenca (22).

1.5.3. **Uratna urolitijaza**

Uratni kalkulus čine mokraćna kiselina i soli urata (natrijum-urat ili amonijum-urat). Mokraćna kiselina je završni produkt metabolizma proteina, nukleoproteina, odnosno, njihovih sastavnih delova - purina.

Uratni kalkulusi čine oko 5% svih kalkulusa urinarnog trakta kod dece. Ovi kalkulusi su radiolucentni. Obično su bele ili narandžase boje. Zbog svoje prebojenosti, često može njihova pojava u urinu da se protumači kao krv. pH vrednost urina manja od 5,8 potpomaže kristalizaciju urata, pošto su oni slabo rastvorljivi u kiseloj sredini. I kod familijarne i kod idiopatske forme bolesti deca imaju hiperurikozuriju, a u isto vreme normalnu koncentraciju urata u serumu. Poremećaj tubularne reapsorpcije koji se viđa kod bolesnika sa Vilsonovom bolešću ili Fankonijevim sindromom, udružen je sa familijarnom hiperurikozurijom. Poremećaji udruženi sa povećanom produkcijom mokraćne kiseline uključuju urođeni poremećaj metabolizma, kao što je Lesch-Nyhan sindrom i tip I glikogenoze. Povećana produkcija mokraćne kiseline može da nastane kao posledica mijeloproliferativnih poremećaja ili drugih kataboličkih stanja uzrokovanih neoplazmama ili hemioterapijom. Hiperurikozurija može da nastane kao posledica povećanog unosa purina putem hrane ili urikozuričnih lekova, kao što su salicilati. Može da nastane i zbog poremećene reapsorpcije urata u tubulima. Stanja praćena hroničnom dijareom,

kao što su ulcerozni kolitis ili regionalni enteritis, kao i stanja posle jejunoilealnih bajpas operacija mogu da dovedu do uratne litijaze.

Većina bolesnika sa hiperurikozurijom ima i hiperkalciuriju, tako da kalcijum-oksalatna urolitijaza takođe može da postoji kod ovih bolesnika (22,49).

1.5.4. Renalni tubularni sindromi

1.5.4.1. Renalna tubularna acidoza

Nekoliko kliničkih sindroma spada u ovu grupu poremećaja koji nastaju kao posledica specifičnih poremećaja u sekreciji jona vodonika i acidifikacije urina. Postoje tri tipa ovih poremećaja koji se zasnivaju na prirodi samog tubularnog defekta. Kalkulusi su formirani, pre svega, od kalcijum-fosfata (brušit), dok se mogu sresti i kalcijum-oksalatni i struvitni kalkulusi, pojedinačno ili u kombinaciji.

Tip I (distalni tip) renalne tubularne acidoze karakteriše se nemogućnošću distalnog nefrona da zadrži gradijent jona vodonika između tečnosti u tubulima i krvi. Kao rezultat toga, urin je alkaln, uprkos sistemske acidemiji. Ovaj tip renalne tubularne acidoze je kod oko 70% bolesnika povezan sa nefrolitijazom. Faktori koji doprinose stvaranju kalkulusa su povećana pH vrednost urina, hiperkalciurija i hipocitraturnija. Kod opstruktivnih uropatija ovaj poremećaj je čest.

Tip II (proksimalni tip) nastaje zbog poremećaja u reapsorpciji bikarbonata u proksimalnim tubulima, usled čega dolazi do gubitka bikarbonata. Bubrež ipak poseduje sposobnost da acidifikuje urin, s obzirom na to da je očuvana funkcija distalnog tubula. Nefrolitijaza i nefrokalcinoza se ne javljaju kod ovog poremećaja.

Tip III renalne tubularne acidoze - hronično oštećenje renalnog parenhima, dovodi do smanjenja glomerulske filtracije, stvarajući hiperkaliemiju, hiperhloremijsku metaboličku alkalozu, kao i bikarbonaturiju i smanjenu ekskreciju amonijumovih soli. Nefrolitijaza i nefrokalcinoza se, takođe, ne sreću kod ovog tipa renalne tubularne acidoze.

Tip I može da se javi kao izolovani entitet, ili u sklopu sistemskih, odnosno, renalnih poremećaja, kao što su Sjogrenov sindrom, Vilsonova bolest, primarna bilijarna ciroza, ili kod bolesnika kojima je prethodio operativni jejunoilealni bajpas (53,54).

1.5.4.2. Cistinurija

Cistinurija je metabolički poremećaj koji dovodi do nastanka cistinskih kalkulusa. Radi se o kompleksnoj autozomno recesivnoj bolesti koja se karakteriše poremećajem specifičnog transportnog sistema proksimalnih tubula bubrega i tankog creva. Dolazi do ekscesivne ekskrecije cistina urinom, kao i još tri dibazične aminokiseline: arginina, lizina i ornitina („COLA“), zbog defekta u proteinu nosaču ovih aminokiselina u proksimalnim tubulima bubrega. Poremećaj u reapsorpciji aminokiselina dovodi do njihove povećane koncentracije u urinu. Povećano izlučivanje lizina, arginina i ornitina nema kliničke posledice. Cistin je jako slabo rastvorljiv u urinu normalne pH vrednosti, tako da dolazi do njegove precipitacije pri pH vrednosti manjoj od 7 (slika 7).



Slika 7. Izgled cistinskih kalkulusa

Oko 80% dece sa cistinurijom formira kalkuluse u prve dve decenije života, dok kod 75% bolesnika kalkulusi se javljaju u oba bubrega. Češća je kod dečaka. Zbog rekurentnosti bolesti ova deca su u riziku da razviju hroničnu bubrežnu insuficijenciju.

Ova bolest se javlja kod jednog na 15.000 živorođenih. Kod 1-3% dece sa metabolički uzrokovanom urolitijazom u razvijenom svetu dijagnostikuje se upravo ova bolest. Prevalenca cistinurije u opštoj populaciji u Evropi i Sjedinjenim Američkim Državama je 1:7000.

Prevalenca varira u različitim delovima sveta, od 1:2500 u libansko-jevrejskoj populaciji do 1:15.000 u pojedinim delovima SAD i 1:100.000 u Švedskoj.

Prema kliničkoj klasifikaciji cistinurija je podeljena u dve podgrupe: tip I i tip non-I (tip II i III). Ova klasifikacija se zasniva na koncentraciji cistina u urinu.

Prema lokalizaciji mutacije (genetska klasifikacija) deli se na: tip A (hromozom 2), tip B (hromozom 19) i tip AB (mutacija na oba hromozoma) (tabela 2).

Najčešći je tip I ili A u kome postoji mutacija gena SLC3A1 na hromozomu 2. Roditelji su heterozigoti i imaju normalno izlučivanje cistina urinom. Obolela deca su homozigoti, a verovatnoća da dete oboli je 25%. Koncentracije cistina u urinu su veće od 1000 $\mu\text{mol/g}$ kreatina već od prve godine života, sa prosečnom vrednošću ekskrecije 4500 $\mu\text{mol/g}$ kreatina. Više od polovine bolesnika formira kalkulus u prvoj deceniji života.

Tabela 2. Klinička i genetska klasifikacija cistinurije

Genetska	Tip A	Tip B	Tip AB
Klinička	Tip I	Tip II Tip III	
Genski lokus	Hr 2 (SLC3A1)	Hr 19 (SLC7A1)	Hr 2 i 19 SLC3A1/ SLC7A1
Urinarna ekskrecija u heterozigota	Normalna	Povišena	Normalna

U tipu non-I ili B mutacija je mapirana na SLC7A1 genu lokalizovanom na hromozomu 19. Ovde se pominje mogućnost autozomno dominantnog tipa nasleđivanja, jer roditelji koji su heterozigoti imaju povećano izlučivanje cistina urinom i sklonost da formiraju kalkulus. Deca heterozigoti, takođe, imaju povećano izlučivanje cistina urinom i sklonost da formiraju kalkulus, dok deca homozigoti imaju cistinuriju. Tip non-I se u zavisnosti od količine izlučenog cistina urinom deli na tip II i tip III. U tipu II heterozigoti imaju izlučivanje cistina od 400 do 2400

μmol/g kreatina i mogu formirati kalkulus. U tipu III stepen izlučivanja cistina je manji i ove osobe obično ne formiraju kalkulus.

Tip AB je mešoviti tip cistinurije. Roditelji su heterozigoti za različite gene (SLC3A1/SLC7A1), a dete je heterozigot ili heteroalelni homozigot, te može imati normalno ili povišeno izlučivanje cistina.

Poznata je i tranzitorna neonatalna cistinurija koja se javlja usled nekompletne ekspresije transportera za dibazične aminokiseline.

Cistinski kalkulusi su radiotransparentni, ali se dijagnostikuju kod svega 19-26% bolesnika. Cistinurija je udružena sa hiperurikemijom, uratnom litijazom, hemofilijom, pigmentnim retinitisom, mentalnom retardacijom, trizomijom 21, itd. (45,49,54).

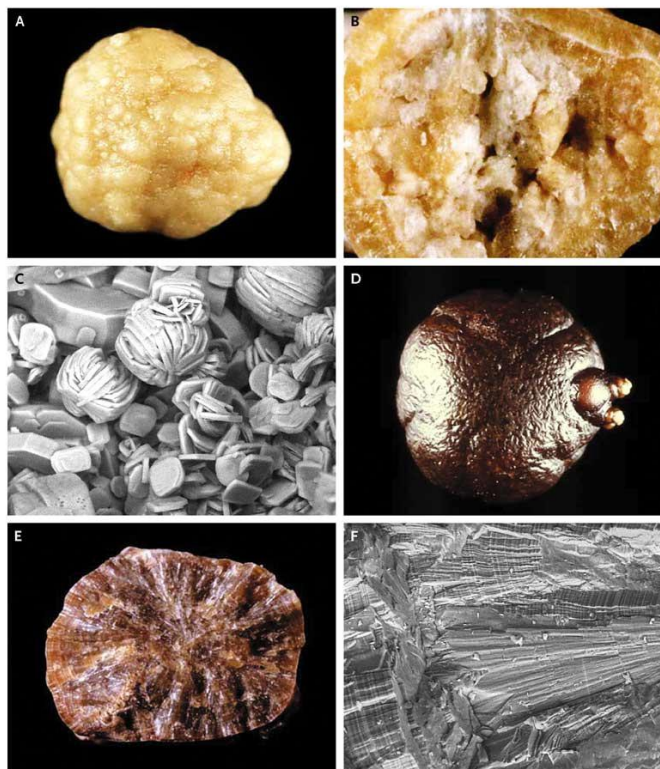
1.5.5. Enzimski poremećaji

1.5.5.1. Primarna hiperoksalurija

Primarna hiperoksalurija je retka ali vrlo ozbiljna bolest koja dovodi do veoma visokog nivoa endogenih oksalata, više od 200 mg na dan. Bez lečenja prognoza ove bolesti je loša. Renalna insuficijencija se javlja kod oko 50% bolesnika do 15. godine života i kod 80% do 30. godine. Standardna dijaliza ne može da neutrališe visok nivo serumskih oksalata da bi zaštitila bubrege i druge organe od ekstremnog nagomilavanja oksalata i formiranja kalcijum-oksalatnih kalkulusa.

Tip I je najčešći oblik ove bolesti. Javlja se kod 1 na 120.000 živorođenih. Radi se o autozomno recesivnom nasleđivanju. Uzrokovana je urođenim nedostatkom jetrenog enzima alanin-glioksilat aminotransferaze koji se nalazi u peroksizomima jetre. Alanin-glioksilat aminotransferaza može biti neaktivan, nedovoljno aktivan ili dislociran u mitohondrije. Gen koji kodira ovaj enzim nalazi se na hromozomu 2q37.3. Usled njegovog nedostatka dolazi do blokiranja uticaja piridoksina (vitamin B6) na transformaciju glioksilne kiseline u glicin, zbog čega se nagomilana glioksilna i oksalna kiselina transformišu u oksalate, koji se u enormnim količinama izlučuju urinom. Visoke koncentracije oksalata u urinu zajedno sa kalcijumom obrazuju oksalatne kalkuluse ili dovode do nastanka nefrokalcinoze (prožimanje tkiva bubrega naslagama kristala). Kada je jačina glomerulske filtracije manja od 30 ml/min/1,73m² dolazi do akumulacije oksalata u tkivima – očima, kostima, mišićima, krvnim sudovima i drugim

organima, čime nastaje sistemska oksaloza. Zbog značajnog deponovanja u kostima može da dođe do resorpcije kosti i smanjenja osteoblastne aktivnosti.



Slika 8. A – F: Moguć izgled kalkulusa kod primarne hiperoksalurije

Razlikuju se dva tipa primarne hiperoksalurije (slika 8).

Primarna hiperoksalurija tip I ispoljava varijabilnost u kliničkoj slici. *Infantilna forma* počinje u ranom detinjstvu rapidnom bubrežnom insuficijencijom. Prosečan uzrast pri pojavi prvih kliničkih manifestacija bolesti je 5 godina. U *adolescenciji i odraslom dobu* ima nešto blažu kliničku sliku i ispoljava se kao rekurentna nefrolitijaza. Ukoliko se ova bolest ne leči ili se leči neadekvatno, stopa smrtnosti je 100%.

Tip II primarne hiperoksalurije ima značajno manju učestalost od tipa I. To je autozomno recesivno oboljenje koje nastaje usled deficita aktivnosti enzima glioksilat reduktaze/hidroksipiruvat reduktaze. Enzim se nalazi u citosolu jetre ali i u drugim tkivima. Gen koji kodira sintezu enzima mapiran je na hromozomu 9q11. Deficit enzima dovodi do

hiperoksalurije i glicerinske acidurije. Nivo hiperoksalurije je manji nego kod tipa I a klinička slika je daleko blaža (24). Prosečan uzrast ispoljavanja bolesti je oko 15. godine. Sistemska zahvaćenost je minimalna. Terminalna bubrežna insuficijencija javlja se u 12% do 15% bolesnika, između 23. i 50. godine života (49,54,55).

1.5.5.2. *Ksantinurija*

Kod ksantinurije dolazi do značajne ekskrecije urinom purinske baze ksantin. Nastaje zbog deficita enzima ksantin-dehidrogenaze koji je odgovoran za transformaciju hipoksantina i ksantina u mokraćnu kiselinu. Dolazi do povećanja nivoa nerastvorljivog ksantina u urinu i nastanka urolitijaze, artropatije, miopatije i renalne insuficijencije. Više od polovine bolesnika sa ksantinurijom mlađe je od 10 godina. Jatrogena ksantinurija može da nastane tokom terapije alopurinolom, koji se koristi za smanjenje nivoa mokraćne kiseline u urinu (46).

1.5.5.3. *Hiperurikozurija (Sindrom Lesch-Nyhan)*

Kod ovog poremećaja postoji nedostatak enzima hipoksantin-guanin fosforibozil transferaze, koji ima ulogu u transformaciji purinskih baza hipoksantin i guanin u rezerve purinskih nukleotida. U nedostatku pomenutog enzima dolazi do ekskrecije ovih purinskih baza urinom, prvenstveno kao mokraćna kiselina.

Povećana produkcija urata je udružena sa hiperurikemijom. Ukoliko se ne leči dolazi do pojave nefrolitijaze i oštećenja bubrežne funkcije, a, takođe, i do neuroloških, pre svega ekstrapiramidnih poremećaja, kao i do promena u ponašanju.

Većina bolesnika otkrije se u uzrastu između 3 i 12 meseci. Prvi simptomi su zaostatak u motornom razvoju. Kod manjeg procenta bolesnika kao prvi simptomi beleže se komplikacije vezane za povećanu produkciju urata. Izvestan broj bolesnika prezentuje se hematurijom ili oštećenom funkcijom bubrega (56).

1.5.6. Kalkulusi u vezi s infekcijom (infektivni kalkulusi)

Kalkulus koji se stvara u uslovima hronične urinarne infekcije po svom sastavu je magnezijum-amonijum-fosfat ili struvit ($\text{Mg}(\text{NH}_4)\text{PO}_4 \cdot 6(\text{H}_2\text{O})$) i/ili karbonat-apatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{CO}_3$). Sinonimi za ovu vrstu kamena su triplfosfatni, fosfatni ili ureazni. U anglosaksonskoj literaturi naziva se i „staghorn“ jer ima izgled jelenskih rogova.

Učestalost ove vrste litijaze je 10% do 20%. Retko se javlja u industrijalizovanim zemljama. Mahom se javlja kod dečaka mlađih od 5 godina. Trećina bolesnika ima neku urođenu anomaliju urinarnog trakta, najčešće ureteropijeličnu stenozu, megaureter ili neurogenu disfunkciju mokraćne bešike.



Slika 9. Odlivni struvitni kalkulusi

Osnovni uslovi za nastanak ove vrste kalkulusa su hronična urinarna infekcija izazvana mikroorganizmima koji razlažu ureu, veoma alkalni urin ($\text{pH} > 7$), kao i prezasićenost urina magnezijumom, fosfatom, amonijumovim jonima i kalcijumom.

Struvitni kalkulus je želatinozan, slabo mineralizovan, „matriks kamen“, koji sadrži veliku količinu mukoproteina i ugljenih hidrata i iz kojeg se često mogu izolovati mikroorganizmi koji razlažu ureu. Kalkulus najčešće u potpunosti ispunjava bubrežne čašice i može dovesti do delimične ili potpune opstrukcije kaliksa ili pijelona (slika 9).

Mnogi gram-pozitivni i gram-negativni mikroorganizmi proizvode ureazu. Predominantan je *Proteus species*, a tu su i: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter* i *Morganella species*. *Escherichia coli* ne proizvodi ureazu. *Ureaplasma urealyticum* kao agens treba razmotriti u situacijama kada su urinokulture sterilne, a pacijent ima struvitni kamen. U tom slučaju treba primeniti specifičan način kultivisanja.

Struvitne kalkuluse je teško lečiti i pokazuju sklonost ka recidiviranju (46,49,57).

1.6. DIJAGNOZA

1.6.1. Anamneza

S obzirom na to da malo ko očekuje da će dete imati kamen u mokraćnom sistemu, precizno uzeta anamneza umnogome može da olakša postavljanje dijagnoze i potom usmeri lečenje u pravom smeru. Posebno treba obratiti pažnju kod bolesnika u odojačkom uzrastu i periodu malog deteta, kada prave informacije dobijamo na osnovu heteroanamnestičkih podataka.



Slika 10. Nespecifični simptomi kod odojčeta sa renalnom kolikom

Iako u uzrastu odojčeta urolitijaza nije tako česta, treba vrlo precizno analizirati tegobe deteta. U razgovoru s roditeljima utvrditi da li je dete uznemireno, koliko traje period uznemirenosti i bolova, da li se javlja povišena telesna temperatura, da li dete odbija hranu, da li su tegobe praćene povraćanjem. Bitan je podatak da li roditelji primećuju pojavu krvi u mokraći (mikroskopska ili makroskopska hematurija), da li ima perioda otežanog mokrenja ili čak smanjene količine urina koje dete izmokri u odnosu na količinu unete tečnosti, da li je dete imalo

urinarnih infekcija, posebno obratiti pažnju na to da li se urinarne infekcije učestalije javljaju, da li je utvrđeno postojanje neke urođene anomalije urinarnog trakta, da li je i koja vrsta lečenja sprovedena (slika 10) (22,45).

Kod starije dece bitan je podatak o načinu ishrane, vrsti hrane koja se koristi u redovnoj ishrani, socio-ekonomskim uslovima porodice. Bitan je podatak da li se u ishrani koriste velike količine belančevina životinjskog porekla, hrana koja sadrži oksalate, purine, kalcijum, fosfate, fruktozu. Treba ispitati koliku količinu tečnosti dete unosi u toku dana; da li je adekvatna količina i kakav je kvalitet tih tečnosti: voda, mineralna voda, mleko, čaj, energetske napici, sokovi tipa „koka-kole“ i sl. Pored svega navedenog što važi za odojčad, važno je utvrditi da li se dete leči od neke hronične bolesti, kao što su: hronična bolest creva, renalna tubularna acidoza, cistična fibroza i dr. Bitan je podatak da li se primenjuje neka vrsta medikamentne terapije, kao što je uzimanje kortikosteroida, diuretika, antikonvulzivne terapije, vitamina A, D i C, antineoplastičnih lekova i drugih medikamenata (slika 11).



Slika 11. Renalna kolika kod tinejdžera

Od značaja je podatak da li je dete imalo neku hiruršku intervenciju (ne samo na urinarnom traktu), da li je bilo skorašnjih povreda i preloma.

Porodična anamneza je, takođe, jako bitna, imajući u vidu da za mnoge tipove kalkuloze postoji porodična opterećenost. Prema nekim podacima, oko 70% bolesnika sa idiopatskom

hiperkalciurijom ima pozitivnu porodičnu anamnezu na urolitijazu. Uzrok idiopatske hiperkalciurije nije poznat, ali poznato je da može da se prenosi autozomno dominantno. Verovatnoća da dete ima urolitijazu povećava se spoznajom da određeni članovi porodice imaju neke teže forme urolitijaze, kao što su cistinurija, primarna hiperoksalurija i dr. (46,49)

1.6.2. Klinička slika

Kliničke manifestacije kalkuloze urinarnog trakta kod dece zavise od brojnih faktora, kao što su:

- veličina kalkulusa;
- lokalizacija kalkulusa;
- stepen opstrukcije protoka urina;
- pomeranje kalkulusa unutar urinarnog trakta (iz uretera u bubreg ili mokraćnu bešiku i sl.);
- prisustvo urinarne infekcije;
- prisustvo ili odsustvo zdravog kontralateralnog bubrega, itd.

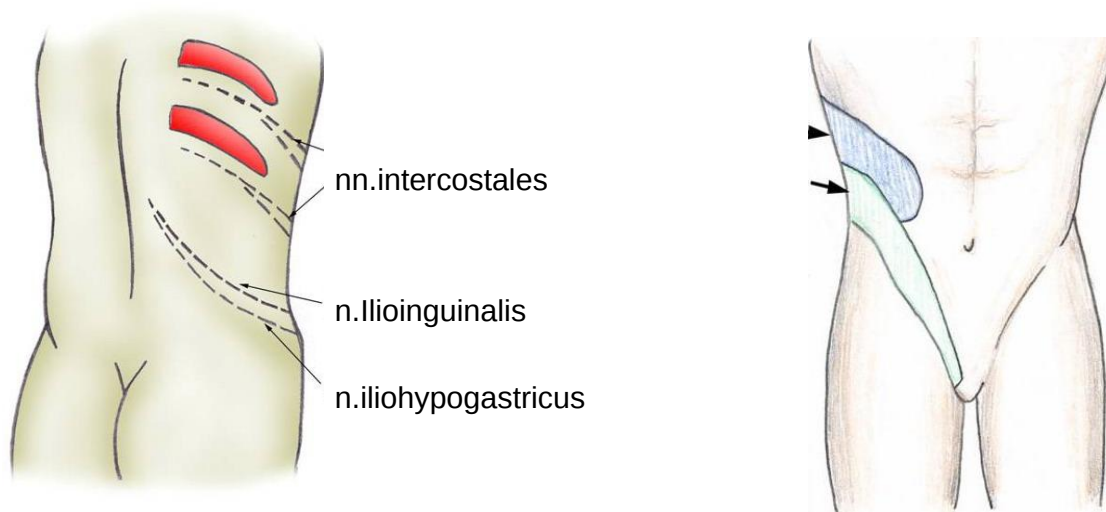
Tokom kliničke evaluacije treba obratiti pažnju na sledeće:

- uzrast bolesnika;
- bol i njegovu propagaciju;
- urinarnu infekciju;
- poremećaj koji je uslovio nastanak urolitijaze.

Potrebno je kod svakog bolesnika uzeti u obzir osnovne telesne karakteristike: telesnu masu, telesnu visinu i konstituciju.

Klinička manifestacija umnogome zavisi od uzrasta bolesnika. Simptomi kao što su bolovi u slabinama i hematurija mnogo su češći kod starije dece. Kod mlađe dece znatno češći su nespecifični simptomi, kao što su razdražljivost, neutešni plač i povraćanje. Simptomi mogu da se jave i od strane drugih organskih sistema, pre svega gastrointestinalnog (mučnina, povraćanje,

difuzni abdominalni bol, dijareja), pa da klinička slika imponuje kao akutna hirurška bolest, kao što je akutni apendicitis (46).



Slika 12. Shematski prikaz propagacije bola kod kalkuloze

Većina simptoma urolitijaze postaje izraženija kada je kalkulus lociran u ureteru, te izaziva parcijalnu ili kompletnu opstrukciju (slika 12). Inklavirani kalkulus dovodi do pojave renalne kolike, sa ili bez prateće urinarne infekcije. Renalna kolika se javlja u 40 – 75% dece sa kalkulozom. Manifestuje se iznenadnom pojavom bola jakog intenziteta u slabini, bolovima u trbuhu ili karlici sa ili bez propagacije u prepone, kao i pratećim gastrointestinalnim simptomima (mučnina i povraćanje). Kada je kalkulus lociran u distalnoj trećini uretera moguć je i poremećaj mokrenja, kao što su dizurične smetnje i učestalo mokrenje. Kod nekih bolesnika moguć je difuzni abdominalni bol, koji maskira kliničku sliku i dovodi do dijagnostičkih zabluda (58).

Makroskopska hematurija javlja se kod 14 do 33 % dece sa urolitijazom (59).

Urinarne infekcije takođe može da maskira kliničku sliku, posebno kada je prisutna opstrukcija. U tim slučajevima nije obavezno prisustvo renalne kolike, već obično dugotrajan tup bol u slabini. Ukoliko uz prisustvo urinarne infekcije i bola u slabini postoji i povišena telesna temperatura, stanje imponuje kao akutni pijelonefritis izazvan inklaviranim kalkulusom. To predstavlja akutno hirurško stanje i zahteva hitnu hiruršku intervenciju (44,59).

Kada je kalkulus lociran u uretri, stanje se prezentuje kao nemogućnost mokrenja ili kao terminalna hematurija.

Prilikom fizikalnog pregleda većina dece je uznemirena. Kostovertebralni ugao može biti smanjen, češće kod starije nego kod mlađe dece. Kod dece mlađe od pet godina stanje ukazuje na prisustvo urinarne infekcije. Takođe, prisustvo kalkulusa može biti asimptomatsko, a otkriva se tokom radiografskih ispitivanja abdomena iz drugih indikacija (46).

1.6.3. Laboratorijske analize

Laboratorijska evaluacija pacijenata sa kalkulozom, odnosno, onih kod kojih se sumnja na postojanje kalkuloze, sastoji se od dve faze; prva je ona koja se odnosi na ispitivanje tokom akutne faze bolesti, a druga koja služi za utvrđivanje etiologije urolitijaze (46).

S obzirom na to da kod oko tri četvrtine bolesnika postoje predisponirajući faktori za nastanak kalkuloze i da ova bolest ima visoku stopu rekurentnosti, neophodna je kompletna evaluacija svakog pacijenta već posle prve epizode kliničke manifestacije bolesti (60).

Tokom akutne faze bolesti neophodno je uraditi sledeće laboratorijske analize:

- rutinski i bakteriološki pregled urina. Ove analize obično pokazuju hematuriju i piuriju, kao i uzročnika prateće urinarne infekcije;
- elektrolite u serumu, vrednosti uree i kreatinina. Određivanje nivoa serumskog kreatinina je korisno u evaluaciji bubrežne funkcije;
- kompletnu krvnu sliku;
- vrednosti serumskog kalcijuma, fosfora, magnezijuma i paratiroidnog hormona.

Ove vrednosti mogu pomoći u određivanju tipa kalkulusa (61).

Pri pregledu urina potrebno je obratiti pažnju na specifičnu gustinu, pH vrednost urina, proteinuriju. U mikroskopskom pregledu urina bitno je utvrditi prisustvo eritrocita, leukocita i kristala. Na osnovu oblika kristala može se pretpostaviti o kom tipu kalkulusa se radi. Na primer, heksagonalni kristali su karakteristični za cistinuriju.

Neophodno je odrediti količinu izlučene supstance urinom. Kod odojčadi i male dece uzima se uzorak jutarnjeg urina i određuje odnos koncentracija ispitane supstance i kreatinina. Normalne vrednosti zavise od uzrasta, doba dana i vrste obroka. Preciznije vrednosti izlučivanja supstance urinom dobijaju se određivanjem izlučivanja u dvadesetčetvorosatnom urinu. Rezultati dobijeni

iz sakupljenog dvadesetčetvorosatnog urina u akutnoj fazi bolesti nisu realni, s obzirom na to da u tim uslovima može da postoji elektrolitni disbalans zbog povraćanja ili nepravilnog unosa hrane i tečnosti, zatim, dehidracija, oligurija, retencija urina i drugi poremećaji. Zbog toga se preporučuje da se analiza dvadesetčetvorosatnog urina učini u „mirnoj“ fazi bolesti (kada je bolesnik bez tegoba ili su one umereno izražene).

Posle lečenja akutne faze bolesti potrebno je analizirati dvadesetčetvorosatni urin u smislu određivanja rizika od nastanka kalkuloze i isključiti ili potvrditi postojanje metaboličkog poremećaja koji je doprineo formiranju kalkulusa. U ovom uzorku urina ispituje se volumen urina, pH vrednost urina, nivo kalcijuma, mokraćne kiseline, kreatinina, natrijuma, oksalata, citrata i cistina (Tabela 3) (62).

Analizu dvadesetčetvorosatnog urina je najbolje uraditi u dva ili čak tri navrata, kako bi tri uzastopna ispitivanja predstavljala jedni drugima kontrolu. Ovo ispitivanje se sprovodi posle smirivanja akutne faze bolesti i kada je bolesnik bez ikakve terapije. Ovu analizu treba uraditi kada je bolesnik na uobičajenoj ishrani i uobičajenom režimu uzimanja tečnosti, kao i pri uobičajenim dnevnim aktivnostima (63).

Kada postoji sumnja na naslednu metaboličku bolest od pomoći može biti i analiza urina članova porodice.

Referentne vrednosti supersaturacije određenih supstanci kod dece i odraslih se razlikuju. Vrednosti kalcijuma, oksalata i citrata su kod dece veće nego kod odraslih (Tabela 4) (64,65).

Kod svih bolesnika treba odrediti kalcijum, fosfor, magnezijum, mokraćnu kiselinu, alkalnu fosfatazu, bikarbonate i kreatinin u serumu. U nekim situacijama potrebno je odrediti koncentraciju paratiroidnog hormona, nivo vitamina D, vitamina B₆ i oksalata.

Kod sumnje na primarnu hiperoksaluriju potrebno je uraditi i dodatna ispitivanja, kao što su biopsija tkiva, pre svega, jetre i bubrega, enzimsku aktivnost alaninglioksilat-aminotransferaze, glioksilat reduktaze/hidroksipiruvat reduktaze, pregled očnog dna, a u određenim slučajevima i neka molekularna ispitivanja u sklopu prenatalne dijagnostike.

Tabela 3. Referentne vrednosti izlučivanja supstanci urinom

Supstanca i uzrast	Odnos supstance i kreatinina		Urinarna ekskrecija za 24h
Kalcijum			
	mmol/mmol	g/g	< 0,1 mmol/kg
< 12 meseci	< 2,2	0,8	(< 4 mg/kg)
1-3 godine	< 1,5	0,53	
3-5 godina	< 1,1	0,4	
5-7 godina	< 0,8	0,3	
> 7 godina	< 0,6	0,21	
Oksalati			
	mmol/mol	mg/g	< 0,5 mmol/1,73 m ²
0-6 meseci	< 325-360	288-260	(< 45 mg/1,73 m ²)
7-24 meseca	< 132-174	110-139	
2-5 godina	< 98-101	80	
5-14 godina	< 70-82	60-65	
>16 godina	< 40	32	
Cistin			
	mmol/mol	mg/g	< 10 god. < 55 µmol/1,73 m ²
< 1 meseca	< 85	180	> 10 god. < 200 µmol/1,73 m ²
1-6 meseci	< 53	112	Odrasli < 250 µmol/1,73 m ²
>6 meseci	< 18	38	
Mokraćna kiselina			
	mol/mol	g/g	> 1 god. 815 mg/ 1,73 m ²
< 1 godine	1,5	2,2	
1-3 godine	1,3	1,9	
3-5 godina	1,0	1,5	
5-10 godina	0,6	0,9	
>10 godina	0,4	0,6	
Citrati			
	mol/mol	g/g	> 0,8 mmol/1,73 m ²
0-5 godina	> 0,12-0,25	0,20-0,42	(> 0,14 g/1,73 m ²)
>5 godina	> 0,08-0,15	0,14-0,25	

Tabela 4. Srednje vrednosti hemijskih sastojaka urina kod dece i odraslih

Parametar	Deca	Odrasli	P-vrednost
pH urina	6,44+-0,40	6,05+-0,41	< 0,001
SS urata	0,59+-0,53	1,14+-0,99	< 0,001
SS Ca-oksalata	7,88+-4,13	7,85+-6,30	1,00
SS Ca-fosfata	2,48+-1,31	1,42+-1,19	< 0,01
Citrati/Cr (mg/g)	592+-460	373+-216	0,01
Oksalati/Cr (mg/g)	41,2+-26,7	23,1+-15,0	< 0,001
Ca/Cr (mg/g)	172+-99	113+-55	0,001
Urati/Cr (mg/g)	623+-390	396+-89	0,01
SS - supersaturacija; Ca - kalcijum; Cr - kreatinin			

Jedan od najvažnijih dijagnostičkih postupaka je kvantitativna analiza kalkulusa posle spontane eliminacije ili posle hirurške intervencije. Metode detekcije su infracrvena spektroskopija i difrakcija X zracima. Hemijska analiza spontano izbačenog ili hirurški fragmentisanog kalkulusa je manje pouzdani metod za utvrđivanje prirode kalkulusa jer je mogućnost greške velika. Ukoliko se kalkulus posle uspešno sprovedenog lečenja (konzervativnog ili hirurškog) ponovo javi, treba ponovo analizirati njegov sastav jer on može da se menja. Posle litotripsije sve fragmente dezintegriranih kalkulusa treba, ukoliko je to moguće, poslati na analizu.

Kod približno tri četvrtine pedijatrijskih pacijenata sa urolitijazom, kalkulus je sačinjen od kalcijum-oksalata. To su, obično, mešoviti kalkulusi koji pored kalcijum-oksalata sadrže i komponentu hidroksiapatita ili urata. Oko 10 – 20% kalkulusa sačinjeno je od struvita (magnezijum-amonijum-fosfat). Oni su obično u vezi sa ponavljanim urinarnim infekcijama. Uratnih kalkulusa je oko 5%. Cistinski kalkulusi čine oko 1% svih kalkulusa kod dece (59,66).

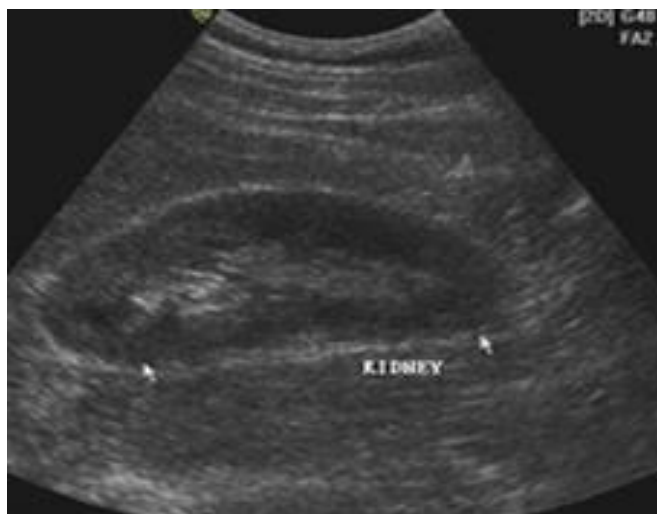
1.6.4. Radiološka evaluacija

Radiološka ispitivanja su presudna u definitivnom postavljanju dijagnoze kamena u urinarnom traktu i određivanju indikacija za hirurško lečenje. Na osnovu ovih ispitivanja određuje se lokalizacija, veličina i denzitet kalkulusa, a utvrđuje se i anatomija segmenta urinarnog trakta u kome se nalazi kalkulus. Indikacije za primenu ovih dijagnostičkih procedura predstavljaju bolesnici sa manifestnom urolitijazom, odnosno, bolesnici kod kojih se sumnja na postojanje ove bolesti. Bitna su i u praćenju bolesnika posle primenjenog konzervativnog ili hirurškog lečenja, kao i za utvrđivanje eventualne rekurentnosti bolesti. Upoznavanje sa morfologijom urinarnog trakta presudno je u definisanju eventualne predispozicije za nastanak kalkulusa kod bolesnika sa izvesnim anatomskim anomalijama urinarnog trakta. Radiološka ispitivanja kod dece ne razlikuju se bitno od onih kod odraslih, osim što u slučaju primene jonizujućeg zračenja kod dece treba posebno obratiti pažnju na doze zračenja.

1.6.4.1. Ultrasonografija

Ultrasonografija je zbog svoje dostupnosti, jednostavnosti izvođenja i neinvazivnosti (odsustva jonizujućeg zračenja) obično prva dijagnostička procedura posle kliničkog pregleda i uzimanja uzoraka za laboratorijske analize. Bez obzira na sva ograničenja ove metode u dobijanju pouzdane informacije koja je bitna za hirurško lečenje, ukupan značaj ultrasonografije umnogome zavisi od iskustva i veštine ultrasonografiste u detekciji kalkulusa i utvrđivanju morfologije. Često je informacija dobijena ovom metodom presudna u postavljanju indikacije za primenu drugih, invazivnijih radioloških procedura (slike 13 i 14) (66).

Ultrasonografijom se relativno jasno vizualizuju kalkulusi u šupljinama bubrega, uključujući i donju bubrežnu čašicu, u predelu pijelona i ureteropijeličnog vrata, kao i u predelu distalnog segmenta uretera. Ostali segmenti uretera su teško dostupni ultrazvuku zbog gasova u intestinalnom traktu. Senzitivnost ultrasonografije u detekciji kamena u bubregu je 61-93% a specifičnost 95-100%. Mogućnost detekcije kalkulusa u bubregu je daleko veća nego u ureteru.



Slika 13. Ultrasonografska vizualizacija kalkulusa u bubregu

Bez obzira na sva ograničenja, ultrazvučni pregled je često koristan u praćenju i brznoj orijentaciji o stanju urinarnog trakta posle sprovedenog hirurškog lečenja, uključujući moguće komplikacije, kao što su izliv u peritonealni ili retroperitonealni prostor, prisutvo hematoma ili urinoma posle litotripsije, zatim, položaj plasiranog ureternog stenta, lokalizacija fragmenata dezintegriranog kalkulusa (*stein strasse*), i dr. (67)



Slika 14. Ultrasonografska vizualizacija kalkulusa u ureteru

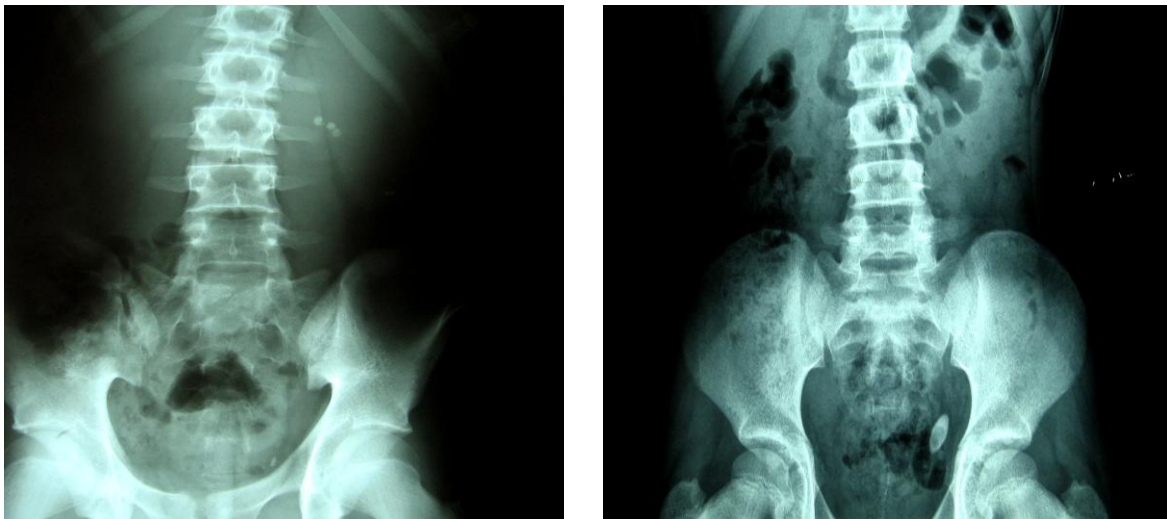
Uloga ultrazvuka, takođe, dolazi do izražaja u pozicioniranju prenosnika udarnih talasa (*transducer*) prilikom primene ekstrakorporalne litotripsije. Ponekad se koristi i kod nekih endoskopskih ili perkutanih pristupa kalkulusu u bubregu.

1.6.4.2. Radiografija

Radiografija je najstariji dijagnostički metod za utvrđivanje prisustva kalkulusa u urinarnom traktu (36). Ovom metodom vizualizuju se samo radiopaki kalkulusi (slika 15). Senzitivnost metode je 69% a specifičnost 82% (68).

Neuspeh vizualizacije kalkulusa nativnom radiografijom događa se u slučaju: da je kalkulus radiotransparentan (uratni kalkulus), da se senka kalkulusa poklapa sa senkom neke koštane strukture (poprečni nastavak kičmenog pršljena, karlična kost) ili sa senkom kalcifikacije u zidu creva, ili da je kalkulus pokriven senkom gasa u crevima. Iz tog razloga, potrebno je pre snimanja bolesnika adekvatno pripremiti pražnjenjem sadržaja creva (klizma).

Doza zračenja kojoj se bolesnik izlaže iznosi oko 0,5 mSy.



Slika 15. Vizualizacija kalkulusa u bubregu (levo) i ureteru (desno) nativnom radiografijom

Prilikom primene savremenih, minimalno invazivnih metoda hirurškog lečenja urolitijaze, radioskopija i radiografija imaju ulogu u određivanju tačne pozicije instrumenata i aksesoara u određenim segmentima urinarnog trakta, što hirurгу značajno olakšava rad i povećava bezbednost izvođenja ovih gotovo uvek složenih hirurških intervencija (ureterorenoskopija, perkutana nefrolitolapaksija) (slika 16) (68-70).



Slika 16. Radioskopska verifikacija pozicije sigurnosnog stenta (*safety wire*) prilikom fleksibilne ureterorenoskopije

Nekada je potrebno dijagnostički postupak upotpuniti *intravenskom urografijom* (slika 17). Radiogrami se prave posle 7 i posle 15 minuta od intravenske administracije kontrastnog sredstva. Ukoliko se kontrast u parenhimu bubrega detektuje vrlo rano (oko 3 minuta posle administracije), nalaz može da ukazuje na opstrukciju na toj strani gornjeg urotrakta. Ipak, rani radiogrami se ne preporučuju ukoliko je prethodno već učinjena ultrasonografija i njom dobijena

informacija o eventualnom prisustvu opstrukcije. Ukoliko se rani radiogrami ipak načine, ako je dobijena dovoljna informacija, dalja evaluacija se prekida, kako bi se izloženost deteta zračenju smanjila. Preporučuje se da se ispitivanje primeni samo na aficiranu stranu. Odloženo prikazivanje kontrastnog sredstva iziskuje naknadne radiografije, nekada i posle nekoliko sati (70).

Intravenskom urografijom se utvrđuje renalna funkcija, dilatacija sabirnog sistema bubrega i uretera, lokalizacija kalkulusa i njegov opacitet. Kod tipova kalkulusa koji propuštaju rentgenske zrake, kakav je uratni, na intravenskoj urografiji se na mestu kalkulusa beleži defekt u senci kontrasta.

Senzitivnost intravenske urografije u dijagnostikovanju ureternih kalkulusa iznosi 92-98% a specifičnost 59-100%. Doza zračenja kojoj se bolesnik izlaže iznosi 1,4 do 1,5 mSy (69-71).

Kontraindikacije za primenu intravenske urografije su:

- akutna ureterna kolika izazvana kalkulusom (usled opasnosti od rupture forniksa);
- renalna insuficijencija (kreatinin $> 200 \mu\text{mol/L}$);
- alergija na kontrastno sredstvo;
- neležena hipertireoza.

U slučaju nastanka blokade bubrega i prestanka lučenja zbog dugotrajnosti opstrukcije (ekskluzija bubrega), nekada je potrebno uraditi *retrogradnu ureteropijelografiju* radi jasne vizualizacije kalkulusa i nivoa opstrukcije.



Slika 17. Intravenska urografija kod bolesnika sa kalkulusom u predelu desnog pijeloureternog spoja

1.6.4.3. Kompjuterizovana tomografija (CT)

U savremenoj literaturi kompjuterizovana tomografija se navodi kao zlatni standard za detekciju kalkulusa u urinarnom traktu, kako kod odraslih, tako i kod dece (38). Smatra se da je ovaj dijagnostički metod najtačniji i najefikasniji kod bolesnika u akutnoj fazi renalne, odnosno, ureterne kolike izazvane kalkulusom (slika 18). Treba podsetiti da je upravo u ovakvim stanjima intravenska urografija, kao alternativa CT-u, kontraindikovana. Kompjuterizovanom tomografijom prikazuju se ne samo kalkulusi, čak i oni najmanji, već i čitav urinarni trakt (slika 19). U tom smislu diferencijalna dijagnoza prema drugim bolestima i stanjima je daleko lakša. CT je kao metod za detekciju kalkulusa u urinarnom traktu opisana 1995. godine i do danas je u velikoj meri umanjila značaj drugih radioloških metoda – ultrasonografije, nativne i intravenske urografije, u početku kod odraslih i adolescenata, a potom i kod dece svih uzrasnih grupa (71).



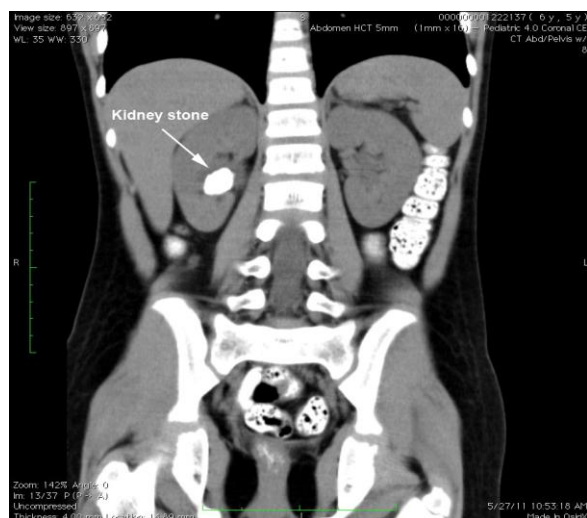
Slika 18. Aparat za kompjuterizovanu tomografiju

Kompjuterizovana tomografija ima izrazito visoku senzitivnost (91-100%) i specifičnost (95-100%), pre svega za kalkuluse u ureteru. Jako tanki preseći omogućavaju vizualizaciju i najsitnijih kalkulusa, manjih od 3 mm. Merenjem denziteta kalkulusa može se sa velikom preciznošću utvrditi i tip kalkulusa. Ovo je vrlo bitan podatak u donošenju plana lečenja. Treba imati u vidu da kompjuterizovana tomografija određuje veličinu kalkulusa koja može biti veća od realne za čak 30-50% (68,71).

Doza zračenja kojoj je bolesnik izložen iznosi 2,8-5,0 mSy. Ove doze su signifikantno veće od onih kod standardne radiografije. S obzirom na to da je urolitijaza bolest sklona recidiviranju, neretko je potrebno ovakve dijagnostičke postupke ponavljati više puta tokom života bolesnika. S jedne strane, ukoliko nije neophodno, treba izbegavati nepotrebne CT-kontrole, a prikazivati samo regije od interesa, ne čitav abdomen i karlicu. S druge strane, jako je bitno obratiti pažnju na doze zračenja. *Kuhns* i saradnici smatraju da je rizik od nastanka tumora abdomena ili karlice posle jedne kompjuterizovane tomografije od rizika za prirodni nastanak ovih tumora 2/1.000 do 3/1.000. Tokom poslednje decenije protokoli za primenu kompjuterizovane tomografije kod dece u cilju dijagnostike urolitijaze su znatno korigovani, uz, naravno, kontinuiranu modernizaciju samih aparata. Doza zračenja kojoj se bolesnik izlaže može biti smanjena na 1-2,2 mSy. S druge

strane, rezolucija samih snimaka je proporcionalno manja. Zbog toga je u tim uslovima teže odrediti moguć hemijski sastav kalkulusa, što donekle kompromituje plan lečenja bolesnika.

Cena kompjuterizovane tomografije u odnosu na ultrasonografiju i radiografiju je i dalje daleko veća (68,72,73,74).



Slika 19. Kamen u bubregu na kompjuterizovanoj tomografiji

1.7. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Iako je klinička prezentacija bolesnika sa urolitijazom relativno jasna, postoje određene bolesti i stanja koji mogu da daju sličnu kliničku sliku i time dovedu do dijagnostičkih zabluda (49,59).

U diferencijalnoj dijagnozi urolitijaze treba razmotriti mogućnost pojave sledećih bolesti i stanja:

- urođene anomalije urinarnog trakta (ureteropijelična stenoza, megaureter, potkovičasti bubreg, i dr.) koje nisu udružene sa urolitijazom;
- terapija određenim lekovima;
- izolovana urinarna infekcija;
- sindrom lumbalni bol hematurija;
- infarkt bubrega;
- renalna venska tromboza;
- trauma;
- tumor;
- izolovana hematurija;
- hemolitičko-uremijski sindrom;
- sindrom hemoragijske groznice sa renalnom insuficijencijom;
- Minhauzenov sindrom;
- IgA nefropatija;
- medularni spongiozni bubreg;
- policistična bolest bubrega;
- renalna kortikalna nekroza, i dr.

1.8. LEČENJE UROLITIJAZE

Cilj lečenja urolitijaze je:

- uklanjanje kalkulusa iz sistema mokraćnih puteva;
- adekvatan tretman uzroka koji je predisponirao nastanak kalkulusa;
- lišavanje pacijenta bola i ostalih subjektivnih tegoba izazvanih bolešću;
- prezervacija bubrežne funkcije;
- prevencija formiranja novih kalkulusa.

Lečenje urolitijaze obuhvata:

- medikamentno lečenje;
- dijetetski režim;
- terapiju bola, i
- hirurško lečenje.

1.8.1. Medikamentno (konzervativno) lečenje

Konzervativni tretman je metod prvog izbora lečenja urolitijaze kod dece. Primenjuje se ukoliko je odgovarajućim dijagnostičkim metodama pouzdano utvrđeno da ne postoji akutna opstrukcija određenog segmenta urinarnog trakta. Kod odojčadi je neophodno isključiti prateću urinarnu infekciju, koja se gotovo po pravilu komplikuje pijelonefritisom, kada je dete visoko febrilno, neutešno plače, odbija hranu, povraća i ne napreduje. U tim slučajevima konzervativni tretman ne daje rezultate i potrebno je primeniti neku od metoda hirurškog lečenja.

Medikamentno lečenje podrazumeva segment koji se odnosi na medikamentnu podršku mogućnostima organizma da spontano eliminiše kalkulus iz organizma i segment koji se odnosi na lečenje etiološkog uzroka urolitijaze.

Veliki broj studija je potvrdio da kalkulusi veličine do 3 mm mogu spontano da se eliminišu iz organizma. Smatra se da čak i do 90% kalkulusa biva spontano eliminisano, tako da mnoge

osobe ni ne znaju da su izbacile kalkulus, a nekada da uopšte boluju od urolitijaze usled sklonosti ka spontanoj eliminaciji kalkulusa. Naravno, sve do trenutka dok se ne formira veći kalkulus čija je spontana eliminacija nemoguća ili otežana, a praćena značajnim subjektivnim tegobama. Podaci iz literature pokazuju da kalkulusi veći od 4 mm ne mogu biti spontano eliminisani iz organizma. Taj podatak ima relativni značaj jer nije svejedno da li odojče od deset meseci, tinejdžer ili odrasla korpulentna osoba ima kalkulus veličine 4 mm. Praksa pokazuje da ponekad i kalkulusi veličine i do 10 mm bivaju spontano eliminisani. To je karakteristično za osobe kod kojih bolest često recidivira pa je usled čestih „prolazaka“ kamena ili primenjenih endoskopskih intervencija urinarni trakt već dovoljno izdilatiran da bi jedan tako veliki kalkulus mogao da bude spontano eliminisan (22,46).

Brojne su studije kod adultnih pacijenata sa urolitijazom o efikasnosti takozvane medikamentne ekspulzivne terapije, koja se primenjuje u cilju omogućavanja spontane eliminacije kalkulusa. Ustanovljeno je da upotreba alfa adrenergičkih antagonista, blokera kalcijumskih kanala i steroida može imati vrlo bitnu ulogu. Kako su alfa-antagonisti, kakav je tamsulosin, vrlo uspešno primenjeni kod odraslih, vršeni su selektivni pokušaji upotrebe ovih lekova kod pedijatrijskih pacijenata kao adjuvantna terapija. Nažalost, još uvek nema validnih podataka u literaturi koji bi dokazali njihovu efikasnost kod dece. Jedna Turska studija Aydogdu-a i saradnika iz 2009. godine pokazala je da administracija 0,03 mg/kg telesne mase alfa-antagonista Doxazosin-a nema veći efekat na mogućnost spontane eliminacije kalkulusa u odnosu na standardnu primenu terapije bola, za bolesnike uzrasta 2 do 14 godina, koji imaju kalkulus veći od 10 mm (75,76).

Medikamentno lečenje koje se odnosi na tretman etiološkog uzroka urolitijaze ima za cilj smanjivanje koncentracije supstance koja učestvuje u formiranju kalkulusa. To se postiže, pre svega, odgovarajućom ishranom i povećanjem volumena urina, a, kada je to potrebno, i primenom odgovarajućih farmakoloških preparata (77).

Povećan unos tečnosti je važan kod svih tipova urolitijaze. Dnevni unos tečnosti bi trebalo da iznosi 2 litra / m² telesne površine, što čini kod odojčadi 750 ml / dan, zatim, za decu do 5 godina 1 litar / dan, za decu uzrasta od 5 do 10 godina 1,5 litar / dan, a za stariju od 10 godina 2 litra / dan (46).

Neophodno je da pH vrednost urina bude takva da obezbeđuje optimalan proizvod rastvorljivosti supstance. Na primer, alkalizacija urina kod cistinurije i uratne kalkuloze povećava proizvod rastvorljivosti cistinskih, odnosno, uratnih kristala.

Oralna primena *inhibitora kristalizacije*, kao što su *citrati* i *magnezijum*, je važan element lečenja. *Kalijum-citrat* se primenjuje kao inhibitor kristalizacije, ali i za alkalizaciju urina, s obzirom na to da se u jetri metaboliše u bikarbonat. Primenjuje se u dozi od 0,5 – 1 mmol / kg / 24h. *Preparati fosfora* se retko primenjuju. U literaturi se navodi uspešnost primene neutralnih fosfata kod bolesnika sa primarnom hiperoksalurijom i hiperkalciuričnim poremećajima praćenim fosfaturijom, kao što su hiperfosfatemijski rahitis, sindrom Lowe i dr. Doza neutralnog fosfata kod dece sa normalnom bubrežnom funkcijom je 25 – 30 mg / kg elementarnog fosfata, podeljeno u tri ili četiri dnevne doze, pri čemu ukupna dnevna doza ne bi trebalo da prelazi 1600 mg. Kod bolesnika sa renalnom insuficijencijom treba izbegavati primenu fosfata (46, 78,79).

Vrlo važna komponenta lečenja urolitijaze je adekvatna *ishrana*. U slučaju primarne ili sekundarne hiperkalciurije potrebno je ograničiti unos natrijuma na 2-3 mmol / kg / dan, s obzirom na to da postoji direktna povezanost između ekskrecije natrijuma i kalcijuma urinom. Dodatak kalijuma u dozi od 1 mmol / kg / dan smanjuje ekskreciju kalcijuma kod svih bolesnika. Visokoproteinska ishrana, bogata proteinima životinjskog porekla, menja acidobazni odnos na nivou distalnog tubula, što blokira reapsorpciju kalcijuma. Redukcija unosa kalcijuma potrebna je samo u slučaju da je veća u odnosu na vrednost preporučenu za uzrast: u uzrastu 4-8 godina > 800 mg/24h, u uzrastu 9-18 godina > 1300 mg/24h. U suprotnom, postiže se negativan bilans kalcijuma i povećana apsorpcija oksalata. Kod ovih bolesnika preporučuje se ishrana bogata vlaknima. Kod bolesnika sa primarnom hiperoksalurijom specijalna restrikcija u ishrani se ne preporučuje. Kod bolesnika sa sekundarnom hiperoksalurijom potrebno je izbegavati namirnice bogate oksalatima, kao što su: kafa, čaj, kakao, koka-kola, pivo, grejpfrut, šljive, maline, jabuka, badem, smokva, cvekla, grašak, boranija, spanać. Takođe, ne preporučuje se prekomeran unos vitamina C. Kod dece sa hiperurikozurijom treba izbegavati prekomerno unošenje proteina životinjskog porekla koji su bogati purinom (bubreg, jetra). Kod bolesnika sa cistinurijom preporučuje se unos proteina biljnog porekla. Konzumiranjem narandži, limuna i grejpfruta može se smanjiti kiselost urina (79,80).

Kada su lekovi u pitanju, *tiazidni diuretici* se primenjuju kod hiperkalciurije jer povećavaju reapsorpciju kalcijuma u distalnom tubulu bubrega. Hipokalciurični efekat tiazida može da poboljša gustinu kosti. Hidrohlorotiazid se primenjuje u dozi od 1,5 – 2,5 mg / kg / 24h. Neželjeni efekti primene ovog leka su hipokaliemija, fosfaturija, hiperurikemija i hipotenzija.

Kod bolesnika sa primarnom hiperoksalurijom tipa I, *piridoksin (vitamin B6)* može značajno da utiče na smanjenje hiperoksalurije, s obzirom na to da je on kofaktor glioksilat-aminotransferaze. Kod 30-50% bolesnika javlja se određen stepen senzitivnosti na piridoksin. Doze ovog medikamenta kreću se od 5-10 mg / kg / dan do 10-20 mg / kg / dan. Efekat se postiže za 3 do 6 meseci primene preparata (81). Piridoksin nema efekata kod tipa II primarne hiperoksalurije, kao ni kod idiopatske hiperoksalurije. Dodatak kalcijuma može biti od koristi jer kalcijum vezuje oksalate u digestivnom traktu i kao kompleks se izlučuju stolicom. Primenu kalcijuma treba ograničiti, s obzirom na mogućnost pojave hiperkalciurije. Od koristi može da bude i primena žučnih soli. Budućnost u eliminaciji endogenih oksalata je primena enzima bakterija koje razlažu oksalate. Kod tipa I primarne hiperoksalurije jedinu mogućnost za potpuno izlečenje daje transplantacija jetre i bubrega. Smatra se da u ranom detinjstvu, pre pojave kalkulusa u bubregu, izlečenje može da se postigne samo transplantacijom jetre, ne i bubrega.

Kod cistinurije preporučuje se primena *alfa-merkaptopropionilglicina (Thiola)*. Ovaj preparat sa cistinom formira rastvorljivo jedinjenje. Primenjuje se oralno, u dnevnoj dozi 10-15 mg / kg. Sličan efekat se postiže i primenom D-penicilamina i kaptoprila, ali oni daju značajan broj neželjenih efekata i nisu efikasni kod svih bolesnika. Kod bolesnika sa hiperurikozurijom preporučuje se primena alopurinola u stanjima povećane koncentracije mokraćne kiseline u serumu.

U slučaju infektivnog kalkulusa potrebna je odgovarajuća *antimikrobna terapija*. Acidifikacija urina je poželjna, ali ju je teško postići. Askorbinska kiselina nema efekta. Amonijum-hlorid bolesnici teško podnose, a može prouzrokovati i sistemsku acidozu. Vrlo često je infektivni kalkulus moguće lečiti isključivo hirurški (46,78).

1.8.2. Dijetetski režim

Uloga dijetetskog režima kod pedijatrijskih bolesnika sa urolitijazom jeste da se obezbedi dovoljna količina hranljivih materija za normalan rast i razvoj, a da ne dođe do formiranja slabo

rastvorljivih materija koje bi otežale urinarnu ekskreciju. Većina materija, kao što su: kalcijum, fosfati, oksalati, urati, cistin, postaju sastojci telesnih tečnosti, pa time i urina, iz tri moguća izvora: unosom hrane, kao *de novo* metabolički produkti ili normalnim protokom materija.

Na primer, kalcijum i fosfati potiču iz hrane kao i iz normalnog metabolizma tokom remodelacije kosti. Oksalati su u prirodi zastupljeni u velikoj meri a u telesne tečnosti dospevaju preko hrane i kao terminalni produkt *de novo* metabolizma. Male količine urata nalaze se u hrani, dok njihov najveći deo nastaje kao produkt metabolizma purina. Purini najvećim delom potiču iz hrane. Cistin potiče iz hrane i kao produkt metabolizma metionina.

Dijetetske preference zavise od tipa kalkulusa. Povećan unos tečnosti dovodi do povećanog izbacivanja urina. To je bitan element dijetete kod bolesnika sa svim tipovima kalkulusa. Od velikog značaja je analiza samog kamena kako bi se pouzdano utvrdio sastav minerala koji čine njegov hemijski sastav.

Danas su dostupne brojne nerandomizirane, prospektivne, dvostruko slepe studije koje opisuju rezultate dijetetskog režima (bez medikamentne terapije) kod bolesnika sa različitim vrstama kalkulusa. Pošto sama kalkulusna bolest može izazvati značajno povećanje morbiditeta kod neke dece, klinička istraživanja s tim u vezi su neminovna u skorijoj budućnosti.

Pacijenti koji imaju kalkuluse sastavljene od kalcijuma, oni koji su skloni ekscesivnom unosu kalcijuma putem hrane ili bolesnici sa apsorptivnom gastrointestinalnom hiperkalciurijom, mogu imati značajne koristi od dijetete koja podrazumeva drastično smanjenje unosa kalcijuma hranom. Cilj ove dijetete je smanjeno izlučivanje kalcijuma urinom, što može da spreči ili uspori formiranje novih kalcijumskih kalkulusa. U isto vreme, nema bojazni da bi mogao da se javi deficit kalcijuma u organizmu. Nekada ova vrsta dijetete podrazumeva unos kalcijuma koji je značajno manji od preporučene dnevne doze za uzrast. Mogući predmet diskusije u ovim okolnostima je benefit ovako radikalne dijetete: potencijalni deficit kalcijuma s jedne i smanjena produkcija kalkulusa sa druge strane.

Kod dece sa hiperkalciurijom, restriktivni unos soli, ispod preporučenih doza za uzrast, mogao bi da da rezultat. Studija koju su sprovedi *Borghi* i saradnici 2002. godine kod adultnih pacijenata sa kalkulozom urinarnog trakta pokazala je da dijeta koja podrazumeva restrikciju unosa soli i proteina životinjskog porekla daje signifikantno bolje rezultate od dijetete koja podrazumeva samo restrikciju unosa kalcijuma. Ovakva studija kod dece nije sprovedena, ali pretpostavlja se da ne

bi imala štetnih efekata na dečiji organizam a značajno bi smanjila potencijal formiranja kalkulusa.

Kod dece sa hiperurikozurijom značajan terapijski efekat mogao bi biti postignut izbegavanjem hrane bogate purinima. Smanjenje unosa purina do vrednosti ispod preporučenih za uzrast može da dovede do smanjenja koncentracije urata u serumu a time i ekskreciju mokraćne kiseline urinom na referentne vrednosti. U prošlosti, deca koja su dobijala preparate pankreasnih enzima unosila su na taj način značajne količine purina u organizam. To je doprinosilo povećanju ekskrecije mokraćne kiseline urinom. Noviji enzimski preparati ne podrazumevaju ekscesivan unos purina, te se time smanjuje mogućnost formiranja kamena u bubregu kod ovih pacijenata. Kod dece sa urođenim poremećajem metabolizma purina samo smanjenje unosa purina ne dovodi do normalizacije u ekskreciji mokraćne kiseline (82-85).

1.8.3. Terapija bola

Akutna renalna kolika predstavlja takvo stanje koje se odlikuje prisustvom veoma jakog, probadajućeg bola, nastalog usled porasta intraluminalnog pritiska, napetosti zida sabirnog sistema bubrega i ureterne hiperperistaltike ili spazma, prouzrokovanih opstrukcijom na određenom nivou urinarnog trakta. Učestalost renalnih kolika u opštoj populaciji je veća od 12%, a stopa recidiva čak do 50%.

Bol koji se javlja kod bolesnika u akutnoj fazi renalne kolike zbog inklaviranog kalkulusa u određenom segmentu urinarnog trakta jedan je od najjačih koje čovek uopšte može da doživi. Stimulacija određenih nerava, odnosno, nervnih plexusa, dovodi do pojave bola koji se često opisuje kao „bol do suicidijuma“. Usled dugog perzistentnog osećaja bola ili čestih intenzivnih epizoda bola tokom određenog vremenskog perioda, javljaju se brojni poremećaji u organizmu, što značajno komplikuje i inače složenu kliničku sliku bolesnika sa kamenom u sistemu mokraćnih puteva.

Kontrola i sniženje intenziteta bola, uz očuvanje bubrežne funkcije, vodeći su ciljevi terapijskog pristupa bolesniku sa renalnom, odnosno, ureternom kolikom.

U početnim fazama bolesti bol kod kalkuloze urinarnog trakta leči se analgeticima (86-88).

1.8.3.1. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi

Najširu primenu imaju nesteroidni antiinflamatorni lekovi. Prednost *ibuprofena* je peroralni način primene. Njegova efikasnost je obrnuto proporcionalna dužini trajanja bola. Kod *ibuprofena* postoji najmanji rizik od pojave krvavljenja u gastrointestinalnom traktu. *Ketorolak* se primenjuje kao intravenska terapija i pogodan je kod bolesnika kod kojih bol traje duže, više od nekoliko dana. Kontraindikovano je primenjivati ga kod bolesnika sa oštećenjem bubrega. *Diklofenak* je zbog svog izuzetnog analgetskog efekta jedan od najefikasnijih lekova u terapiji bola. Smatra se lekom izbora u terapiji renalne kolike. Može se primeniti kao intramuskularna injekcija, ali postoji realna opasnost od nekroze mekih tkiva, odnosno, nekrotizirajućeg fasciitisa na mestu aplikacije. Međutim, rektalni način primene diklofenaka povezan je sa znatno nižom incidencom pojave neželjenih efekata u poređenju sa intravenskom primenom. Dokazan je i vrlo značajan terapijski efekat primenom kombinacije supozitorija diklofenaka i intranazalnog dezmopresina u poređenju sa monoterapijom diklofenakom. Praksa je pokazala da neuspeh kupiranja bola supozitorijama diklofenaka može biti jedan od pokazatelja potrebe za hirurškim lečenjem inklaviranog kalkulusa.

Kako je dijapazon nesteroidnih inflamatornih lekova izrazito širok, u kliničkim ispitivanjima su procenjivani efekti i ostalih lekova iz ove grupe. Utvrđen je izostanak željene aktivnosti intravenski aplikovanog ketorolaka, odnosno, etofenamata, ili oralno primenjenog piroksikama u odnosu na najšire primenjivani intramuskularni diklofenak. Interesantni su nalazi pojedinih autora vezani za intramuskularnu primenu piroksikama. Ukazuju da ovaj lek ostvaruje duži i brži terapijski efekat uz niži stepen pojave neželjenih reakcija na mestu injekcione primene u odnosu na intramuskularno primenjeni diklofenak.

Indometacin, primenjen oralno ili rektalno, izuzetno je efikasan kod bolesnika sa renalnom kolikom. Međutim, njegova primena udružena je sa visokim stepenom pratećih nuspojava.

Pojedine eksperimentalne studije koje su se bazirale na evaluaciji selektivnih SOH-2 inhibitora u terapiji akutne renalne kolike, ukazale su na njihov snažan antiinflamatorni efekat, uz samnjenu učestalost krvavljenja iz gastrointestinalnog trakta, ali i na istovremeni uticaj na smirivanje motiliteta uretera. S druge strane, i pored određenih pozitivnih farmakoloških osobina, zabeležen je izostanak uticaja celokoksiba na stepen eliminacije kamena, redukciju bola i smanjenje doze narkotika kod bolesnika sa akutnom renalnom kolikom (87, 89-94).

1.8.3.2. Opioidi

Opioidi se odlikuju brзом i značajnom redukcijom bola. Međutim, utvrđeno je da su oni, posebno petidin, udruženi sa visokom incidencom neželjenih reakcija, naročito povraćanja. Mada su lekovi iz grupe nesteroidnih antiinflamatornih lekova induktori razvoja već poznatih neželjenih reakcija, kao što su gastrointestinalno krvavljenje ili oštećenje bubrega, meta-analize su pokazale da uz adekvatnu zaštitu želuca ozbiljnije neželjene reakcije izostaju. Takođe, kraća primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova daje bolji terapijski efekat u smanjenju bola u odnosu na opioide, uz smanjenje ukupne upotrebljene doze analgetika.

U savremenoj literaturi postoje podaci da najbolje terapijske rezultate kod renalne kolike daje kombinacija parenteralno primenjenih opijata i nesteroidnih antiinflamatornih lekova. Međutim, konsenzus po ovom pitanju ne postoji, imajući u vidu preporuke o primarnoj upotrebi neopiodnih analgetika, pa tek potom, u slučaju neadekvatnog odgovora, naknadnom uvođenju opioida (95,96).

1.8.3.3. Paracetamol

Relativno mali broj studija primenjen je na ispitivanje efekta paracetamola kod bolesnika sa blažim ili uemrenim stepenom renalne kolike izazvane kamenom. Podaci koji ukazuju na sigurnost upotrebe kao i efikasnost u smanjenju intenziteta bola intravenski primenjenog paracetamola u komparaciji sa placeboom mogu se pronaći, ali se efekat paracetamola nije značajno razlikovao od efekta morfina (97).

1.8.3.4. Alfa-adrenergički blokatori i blokatori kalcijumskih kanala

Poslednjih desetak godina mnogobrojne studije su se bavile primenom kombinacije kortikosteroida i alfa-blokatora, odnosno, blokatora kalcijumskih kanala, kod bolesnika sa kalkulusom u ureteru. Upotreba alfa-blokatora se sa patofiziološkog aspekta može objasniti većom gustinom alfa-1 receptora u distalnoj nego u proksimalnoj i srednjoj trećini uretera, dok blokatori kalcijumskih kanala opuštaju glatku muskulaturu uretera. U istraživanjima su najčešće praćeni blokator kalcijumskih kanala *nifedipin* i alfa-blokator *tamsulosin*, često primenjeni u

kombinaciji sa kortikosteroidima kod bolesnika sa kalkulusom u distalnom segmentu uretera. Ovi lekovi su ostvarili dobre rezultate povećavajući učestalost spontane eliminacije kalkulusa, skraćujući vreme njegovog prolaska i smanjujući potrebu za daljom analgezijom. Pojedine studije su dale prednost tamsulosinu u odnosu na blokatore kalcijumskih kanala, a komparacijom različitih alfa-blokatora doksazosina, terazosina i tamsulosina značajne razlike u terapijskom efektu nisu zabeležene. U novijoj literaturi, podaci govore da se i kod pacijenata sa kalkulusom u proksimalnom segmentu uretera primenom tamsulosina može olakšati spontana pasaža kalkulusa do 5 mm, kao i migracija kalkulusa veličine 5-10 mm u distalnije segmente uretera (98-100).

1.8.3.5. Antiemetici i hipnotici

Kod akutnih renalnih kolika značajno mesto u terapijskom smislu mogu da imaju antiemetici i benzodiazepini, korisni u kontroli mučnine i nagona za povraćanjem, odnosno, nemira i tahikardije, obično udruženih sa intenzivnim bolom (90).

1.8.3.6. Hidracija

Aдекватna hidracija bolesnika smatra se značajnim faktorom u sprečavanju nastanka kalkulusa. Teoretski, povećanjem protoka tečnosti kroz bubrege može se uticati i na eliminaciju kalkulusa, naročito manjeg dijametra, kroz ureter i na taj način skratiti trajanje i smanjiti intenzitet bubrežne kolike. Međutim, *Springhart* i saradnici su ukazali na izostanak razlike u efektu forsirane intravenske hidracije (500 ml/h u toku 4 sata kod tinejdžera) u odnosu na minimalnu primenu tečnosti (20 ml u toku 4 sata) na eliminaciju kalkulusa i smanjenje intenziteta bola. U istraživanjima u kojima je intranazalno korišćen dezmopresin (medikament sa antidiuretskim efektom) pokazale su da je on ostvario smanjenu produkciju urina i prevenciju distenzije proksimalno od mesta opstrukcije kalkulusom, kao i značajno smanjenje intenziteta bola. Na nemogućnost izvođenja jasnih zaključaka ukazale su pojedine meta-analize, koje su istakle opasnost od nastanka perforacije određenog segmenta urinarnog trakta i kompromitaciju bubrežne funkcije usled prekomerne hidracije bolesnika (100)

1.8.3.7. Lokalno zagrevanje

Nasuprot hidraciji bolesnika, sa sigurnošću je ustanovljeno da je lokalno zagrevanje efikasan i bezbedan metod smanjenja intenziteta bola kod bolesnika sa akutnom renalnom kolikom i da se svakako može smatrati dopunskim tretmanom medikamentnoj terapiji (101).

1.8.4. Hirurško lečenje

Mogućnost spontane evakuacije kalkulusa iz urinarnog trakta dece je visoka, čak i do 90%. Zbog toga mere konzervativnog lečenja treba primenjivati dovoljno dugo i uporno. Međutim, perzistiranje kalkulusa u urinarnom traktu otvara mogućnost nastanka oštećenja bubrega, a bolesnika izlaže značajnim subjektivnim tegobama. U tim slučajevima treba primeniti neku od metoda hirurškog lečenja.

Karakteristike savremenog hirurškog lečenja urolitijaze kod dece podrazumevaju takvu vrstu tretmana kojom se prezervira funkcija bubrega, omogućava nesmetan razvoj bubrega, prevenira izlaganje bolesnika jonizujućem zračenju i minimalizuje potreba za ponovnim lečenjem. Uprkos značajnom napretku u endoskopskoj opremi i tehnici, kontroverzama vezanim za mogućnost kasnije pojave dijabetesa i hipertenzije posle ekstrakorporalne litotripsije, potrebe za dilatacijom ureternog ušća tokom ureteroskopije, i dalje je prisutna realna mogućnost razvoja striktura na mestima instrumentacije ili pojave vezikoureternog refluksa. Konsenzus oko definisanja najefikasnijeg vida hirurškog lečenja urolitijaze kod dece nije postignut u savremenoj literaturi. Još uvek je nedovoljan broj prospektivnih randomiziranih studija u poređenju rezultata primene različitih hirurških tehnika. Iskustvo hirurga je od suštinskog značaja u postizanju što boljih rezultata u uklanjanju kamena iz urinarnog trakta i smanjenju potrebe za ponavljanim epizodama lečenja. Koja će se vrsta lečenja primeniti u svakom pojedinačnom slučaju zavisi od uzrasta bolesnika, lokalizacije kalkulusa, anatomskih karakteristika i sastava kalkulusa.

Vidovi hirurškog lečenja kalkuloze urinarnog trakta kod dece su:

- ekstrakorporalna litotripsija;
- intrakorporalna litotripsija;
- perkutana nefrolitotripsija, i
- operativno lečenje.

1.8.4.1. Ekstrakorporalna litotripsija (ESWL – extracorporeal shock wave lithotripsy)

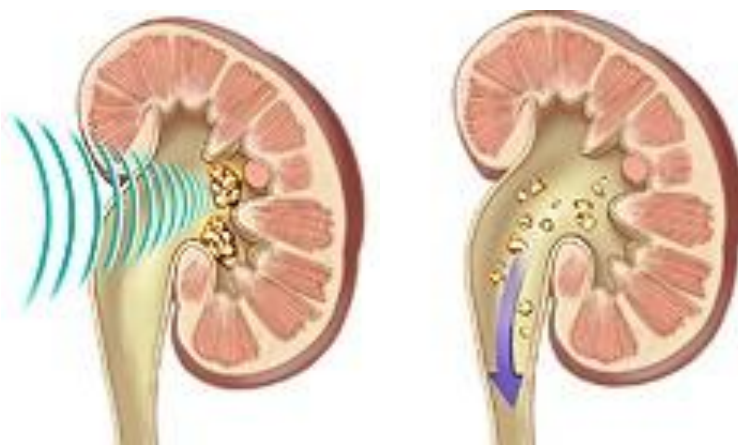
Iako promovisana još 1980. godine kao vid minimalno invazivnog lečenja urolitijaze kod odraslih, tek 1986. godine ekstrakorporalna litotripsija (litotripsija udarnim talasima) opisana je kao metod lečenja urolitijaze kod dece. Upravo tada dobijeni rezultati poređeni su sa rezultatima ove u to vreme revolucionarne tehnike kod odraslih, u smislu pojave komplikacija, bezbednosti metode i uspešnosti lečenja (slika 20). Dobijeni rezultati su pokazali da kada je ekstrakorporalna litotripsija primenjivana kao inicijalni metod hirurškog lečenja efikasnost je iznosila između 68% i 84%. Postala je tehnika izbora kod nekomplikovanih kalkulusa u bubregu kod dece, čija je veličina iznosila do 15 mm. Landau i saradnici su 2009. godine objavili uspešnost lečenja pedijatrijske urolitijaze ekstrakorporalnom litotripsijom od 80%, posle tri meseca od sprovedenog tretmana. Objavljeno je da je stopa komplikacija minimalna i da se kreće se od pojave hematurije i ekhimoza do opstrukcije kalkulusnim detritusom i septe (102-104).



Slika 20. Aparat za ekstrakorporalnu litotripsiju

Iako deca u načelu dobro podnose ovu vrstu hirurške intervencije, vrlo je teško na precizan način interpretirati rezultate. Oni često zavise od tipa litotriptora, broja udarnih talasa, ponavljanja tretmana, stanja urinarnog trakta bolesnika, i dr. Podaci novijeg datuma sugerišu da je kod dece koja su imala određene urođene abnormalnosti urinarnog trakta, ekstrakorporalna litotripsija manje bezbedna nego kod dece bez tih anomalija, a da je ukupna uspešnost svega oko 12,5%. Preporuke su da su za takve pacijente tehnike izbora intrakorporalna i perkutana litotripsija. I pored zavidnih rezultata i masovnosti primene ove tehnike širom sveta, Američka agencija za hranu i lekove (*Food and Drug Administration*) jako dugo nije odobravalala upotrebu ekstrakorporalne litotripsije kod dece (105).

Ekstrakorporalna litotripsija je jedan od najmanje invazivnih metoda hirurškog lečenja kalkuloze urinarnog trakta. Predstavlja terapiju udarnim talasima koji se do ciljnog organa sprovode prenosnikom („transducer“) prislonjenim na kožu bolesnika, bez remećenja integriteta kože i bez uvođenja instrumenta u telesne šupljine, pri čemu se kalkulus dezintegriše na manje fragmente koji prirodnim putem napuštaju organizam (slika 21). Broj udarnih talasa i maksimalni nivo primenjene energije određuje se pojedinačno za svakog bolesnika, zavisno od uzrasta, veličine i vrste kalkulusa, udruženih anomalija bubrega i skeleta i dr. (106).



Slika 21. Ilustracija načina dezintegracije kalkulusa ekstrakorporalnom litotripsijom

Za pozicioniranje aparata pre započinjanja intervencije kod dece se preferira upotreba ultrazvuka u odnosu na rentgenski aparat zbog negativnog uticaja rentgenskog zračenja na dečiji organizam. S druge strane, ultrazvučno je moguće praćenje i eventualna korekcija pozicije prenosnika energije tokom samog izvođenja procedure (107).

S obzirom na to da je za ovaj vid lečenja neophodno da bolesnik bude u stanju mirovanja, kako zbog toga da bi se izbeglo pomeranje kalkulusa tako i zbog potrebe za ponovnim pozicioniranjem pacijenta, ekstrakorporalna litotripsija se kod mlađe dece sprovodi u uslovima opšte anestezije, a kod starije dece u analgosedaciji, odnosno, kod bolesnika koji sarađuju s lekarom, bez medikacije. Vrlo često je dovoljna intravenska sedacija. Priprema intestinalnog trakta (davanje klizmi) se izbegava zbog mogućnosti dehidracije i elektrolitnog disbalansa posle sprovedenog tretmana (88).

Frekvencija i snaga aparata se razlikuju u zavisnosti od proizvođača litotriptora. Konsenzus je postignut oko toga da je preporučena snaga litotriptora između 17 i 22 kV. Na ovaj način se prevenira pomeranje kalkulusa tokom intervencije, pri čemu ukupan broj udarnih talasa iznosi oko 3000 po seansi, odnosno, do 2000 kod mlađe dece. Poredeći rezultate i okolnosti same hirurške intervencije kod odraslih i dece, Kurien i saradnici su 2009. godine ustanovili da kod jednakog broja intervencija, broj udarnih talasa i snaga litotriptora mogu biti znatno redukovani kod pedijatrijskih pacijenata (108,109).

Još uvek su prisutne kontroverze oko toga da li je neophodno ili ne plasirati ureterni stent tokom ekstrakorporalne litotripsije. Nije poznato da li stent olakšava pasazu kalkulusnih fragmenata i povećava uspešnost metode, ili čini upravo suprotno. Ipak, najčešće indikacije za upotrebu ureternog stenta kod ESWL su: intervencija na solitarnom bubregu, struvitni kalkulusi, veliki kalkulusi u ureteru, opstrukcija i anatomske abnormalnosti (106,107).

Ranije je gotovo sva pažnja usmeravana na tehniku izvođenja intervencije, bezbednost i efikasnost ekstrakorporalne litotripsije kod dece. U novije vreme analiziraju se različiti demografski i anatomske faktori i faktori koji su u vezi sa vrstom kalkulusa, a koji utiču na uspešnost metode. Ather i Noor su objavili uspešnost metode od 95% kod 105 bolesnika mlađih od 14 godina, sa prosečno 1,7 seansi ekstrakorporalne litotripsije. Svega 5% bolesnika zahtevalo je primenu neke druge metode hirurškog lečenja. Prosečna veličina kamena u ispitivanoj grupi bolesnika kod kojih je intervencija bila uspešna iznosila je 14 mm, dok je u grupi gde intervencija nije bila uspešna prosečna veličina kalkulusa iznosila 16 mm. Slični rezultati

dobijeni su i poslednjih godina. Iako je ekstrakorporalnom litotripsijom moguće tretirati i jako velike kalkuluse, izvor kontroverzi jeste potreba za većim brojem tretmana, učestalijim seansama ekstrakorporalne litotripsije i povećan rizik od postoperativnih opstrukcija (107,110).

Anatomija bubrega i lokalizacija kamena imaju značajnu ulogu. Izvor brojnih nedoumica kod adultnih pacijenata jeste mogućnost tretmana ekstrakorporalnom litotripsijom kalkulusa u čašicama donjeg pola bubrega. Objavljeni podaci ukazuju na uspešnost ove vrste tretmana od 56% do 61%, uz potrebu za ponovljenim intervencijama u čak 41% lečenih. Ovi relativno skromni rezultati u vezi su sa većom količinom kalkulusnog detritusa, povećanom dužinom infundibuluma i veličinom infundibulopelvičnog ugla većom od 45 stepeni (111).

Struvitni kalkulusi (kalkulusi u vezi s infekcijom) relativno su retki kod dece. Predstavljaju terapijski izazov. Iako su rezultati ekstrakorporalne litotripsije kod odraslih sa struvitnim kalkulusima vrlo skromni, kod dece su zabeleženi daleko bolji rezultati. Objavljeni su podaci o 82,6% uspeha i malom incidencom simptomatske postoperativne opstrukcije. Potreba za ureternim stentom je oko 22%. Uspešnost kod dece uzrasta ispod dve godine kreće se i do 88%, što se itekako smatra zavidnim rezultatom. Veća uspešnost u dezintegraciji kalkulusa kod dece u odnosu na odrasle objašnjava se mekšom konzistencijom kalkulusa, manjim relativnim volumenom kamena, povećanom adaptibilnošću dečijeg uretera na prisustvo i pasažu kalkulusnog detritusa i veći potencijal dečijeg organizma da se nosi sa stresom hirurške intervencije (112,113).

Tretman kalkulusa u središnjem i distalnom segmentu uretera kod dece se ne preporučuje zbog blizine sakroilijačnog zgloba i mogućeg štetnog dejstva udarnih talasa na reproduktivne organe (109).

Kada je u pitanju sastav kalkulusa, rezultati ekstrakorporalne litotripsije kod dece i odraslih su slični. Pitanje efekta ekstrakorporalne litotripsije na cistinske kalkuluse je kontroverzno. Ima podataka u literaturi da kod dece uspeh kod cistinskih kalkulusa može iznositi i do 50%, uz koordinaciju ekstrakorporalne litotripsije i adekvatnog medikamentnog lečenja. Ima podataka da cistinski kamenci posle dve godine medikamentne terapije postaju dostupniji udarnim talasima i uspešnost ekstrakorporalne litotripsije postaje veća. Smatra se da u tom smislu broj kalkulusa ima veći prediktivni značaj od same veličine kalkulusa (114,115).

Ne postoji konsenzus oko toga koja je veličina kalkulusnih partikula posle ekstrakorporalne litotripsije koju možemo smatrati bezbednom po bolesnika, a da se okarakteriše kao *stone-free*

status. Iako deca imaju daleko veću sklonost ka spontanoj evakuaciji kalkulusnih fragmenata od odraslih, prisustvo kalkulusnih ostataka uvek mora da korelira sa kliničkim stanjem bolesnika. Navodi se da fragmenti veličine do 5 mm u 31% ne daju simptome a da u 69% daju simptome. Prisutan metabolički poremećaj koji je uslovio formiranje kalkulusa može dovesti do lokalnog uvećanja kalkulusne partikule koja je zaostala posle litotripsije. Zbog toga, danas se smatra obaveznim medikamentni tretman metaboličkog poremećaja koji mora da prati ekstrakorporalnu litotripsiju kod dece (114,115).

Jedna od mogućih komplikacija primene ove metode kod dece jeste pojava subkapsularnog hematoma u bubregu. To se obično dešava kod prekomerne upotrebe udarnih talasa u jednoj seansi. Moguća klinička manifestacija takvog stanja je pojava hematurije ili bola u abdomenu ili slabini u ranom posleintervencijskom periodu. Međutim, i u tim slučajevima do izbistravanja urina i gubitka subjektivnih tegoba dolazi u prva dva do tri dana od intervencije, a verifikovani hematom se resorbuje tokom 7 dana. Na sreću, teške komplikacije koje su opisane kod odraslih, kao što je ruptura bubrega sa hemoragijom opasnom po život, kod dece nisu opisane (107,116).

Takođe, kao komplikacija ekstrakorporalne litotripsije opisana je pojava hemoptizije. To se obično događa kod dece sa deformacijama skeleta, kada deo plućnog parenhima biva izložen udarnim talasima. U novije vreme koriste se odgovarajući štitnici za pluća (117).

Relativne kontraindikacije za primenu ove metode su: prekomerna gojaznost, ekstremna veličina kalkulusa, kongenitalne anomalije bubrega i skeleta, kao i prethodno neuspešna ekstrakorporalna litotripsija (118).

Iako deca relativno dobro tolerišu ekstrakorporalnu litotripsiju i iako komplikacije uglavnom nisu ozbiljne, svega oko 44% dece bude izlečeno posle jedne seanse ekstrakorporalne litotripsije. Zbog toga, često se ukazuje potreba za ponavljanim tretmanima u uslovima opšte anestezije. Uzimajući u obzir i druge raspoložive metode hirurškog lečenja urolitijaze, postavlja se pitanje svrsishodnosti ekstrakorporalne litotripsije kod ponavljanih seansi udarnim talasima i moguće posledice po tkivo dečijeg bubrega, kao rezultat vazokonstrikcije i time oštećenja bubrežnih tubula, kao i formiranja subkapsularnog hematoma. Takođe, opisana je i veća sklonost ka nastanku hipertenzije i dijabetesa kod bolesnika kod kojih je primenjena ekstrakorporalna litotripsija (119).

1.8.4.2. Intrakorporalna litotripsija

Početak endouroloških procedura kod dece vezuje se za Hugh Hamptom Young-a, koji je 1929. godine prvi uradio endoskopsku resekciju valvula zadnje uretre kod dvomesečnog odojčeta, koristeći cistoskop od 9,5 Fr. Koristeći taj cistoskop, Young je vizualizovao čitav ureter i sabirni sistem bubrega, te se ovaj događaj smatra početkom ureterorenoskopije kod dece (120).

Osnovni problem u dečijoj endourologiji oduvek je bilo konstruisanje dovoljno malih, a, u isto vreme, dovoljno efikasnih fiberoptičkih instrumenata, koji bi mogli da omoguće jasnu vizualizaciju svih struktura organa urinarnog trakta kao šupljih organa, u poređenju sa proporcionalno velikim i za izvođenje samih procedura jednostavnijih instrumenata koji se primenjuju kod odraslih. Usavršavanje optičkih sistema, savremenih semirigidnih i fleksibilnih ureteroscopa, odnosno, ureterorenoscopa, učinilo je intrakorporalnu litotripsiju jednom od najefikasnijih metoda za hirurško lečenje urolitijaze (121). Zbog toga se endourološke procedure danas vrlo često koriste kao metod prvog izbora u lečenju urolitijaze kod dece. U kombinaciji sa savremenim laserskim litotriptorima pristup i dezintegracija kalkulusa je moguća unutar čitavog urinarnog trakta, kao efikasan, siguran i dostupan metod hirurškog lečenja urolitijaze kod dece. Iskustva u endoskopskom lečenju kalkulusne bolesti kod dece još uvek zaostaje za iskustvima kod odraslih jer je bio potreban dugi niz godina da bi se konstruisali endoskopski instrumenti prilagođeni deci svih uzrasta. Isto tako, broj pedijatrijskih pacijenata je daleko manji od broja adultnih (122,123).

Još od sredine 80-tih godina prošlog veka, kada je ekstrakorporalna litotripsija zaživela kao primarni metod hirurškog lečenja kalkulusa veličine do 15 mm u gornjem urotraktu, endoskopske procedure su se koristile za pristup kalkulusima ispod nivoa ilijačne kriste, kao i za kalkuluse u gornjem urotraktu posle neuspešne primene ekstrakorporalne litotripsije. Kao primarni metod lečenja ureteroskopija nije primenjivana zbog komplikacija, kao što su: ishemija uretera, perforacija, pojava striktura, nastanak vezikoureternog refluksa kao rezultat dilatacije ušća uretera malog kalibra (124).



Slika 22. Savremena oprema za endourološku vizualizaciju

S napretkom u konstruisanju sve manjih i sve trajnijih i kvalitetnijih endoskopskih instrumenata i opreme, ureterskopija postaje sve prihvatljivija za primenu kod dece sa urolitijazom (slika 22). Različite serije pokazuju uspešnost ove metode od 86% do 100% za kalkuluse lokalizovane u distalnom segmentu uretera. Sredinom prve decenije ovog veka mnoge serije dokazuju znatno veću uspešnost endoskopske nego ekstrakorporalne litotripsije u lečenju ne samo kalkulusa u distalnom, već i u svim segmentima uretera. Rezultati svih tih studija opovrgli su ranije iznet stav da dilatacija uretera kod deteta dovodi do nastanka striktura uretera ili pojave vezikoureternog refluksa. Konstrukcijom savremenih semirigidnih ureterorenoskopa, veličine 4,5 Fr sa radnim kanalom od 2,4 Fr, većina kalkulusa u ureteru može biti tretirana bez potrebe za prethodnom dilatacijom (124).

Sticanjem iskustava u lečenju „distalnih“ kalkulusa, pristupilo se i primeni endoskopije u lečenju kalkulusa u proksimalnijim partijama urinarnog trakta kod dece. Ustanovljeno je da nema razlike u rezultatima lečenja kod odraslih i dece i da se procenat uspešnosti približava apsolutnoj vrednosti. Takođe, stopa komplikacija približila se onoj kod odraslih. Vrlo brzo, došlo se do zaključka da i kalkulusi u bubregu veći od 15 mm mogu vrlo uspešno da se tretiraju endoskopijom (125).

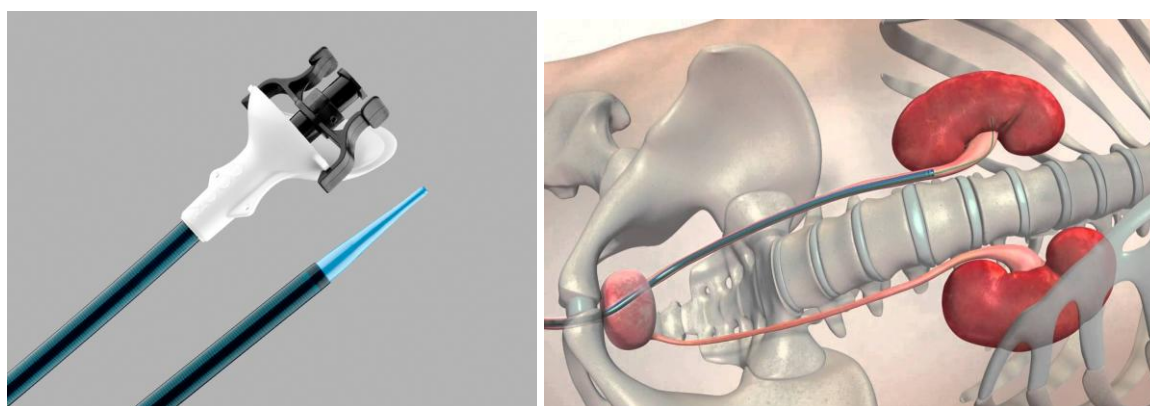
Poučeni iskustvom kod odraslih, brojni autori započinju primenu balon-dilatatora (slika 23) i pomagala nazvanog *ureteral access sheath* (gotovo nemoguć prevod na srpski jezik) (slika 24),

koji omogućavaju lakši i jednostavniji pristup ureteru. Upotreba ovih komponenti omogućava pristup šupljinama bubrega više puta u toku jedne intervencije, skraćuje vreme hirurške intervencije i povećava ukupnu uspešnost lečenja. Još uvek nisu konstruisani *ureteral access sheaths* koji bi se primenili kod malde i gracilnije građene dece (122,124,125).

Sve navedeno dovelo je do toga da mnoge institucije primenjuju intrakorporalnu (endoskopsku) litotripsiju kao inicijalni metod hirurškog lečenja kalkuluze u svim segmentima urinarnog trakta kod dece.

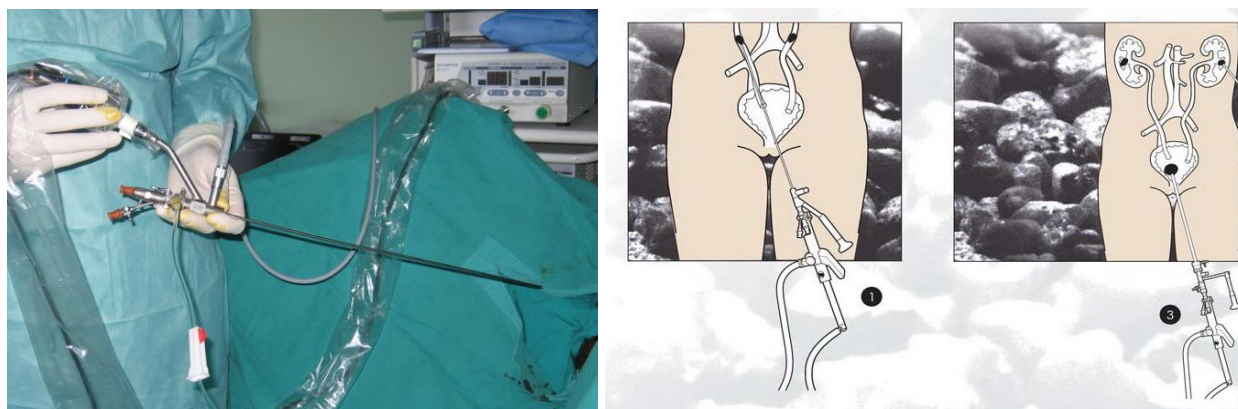


Slika 23. Balon-dilatator za dilataciju ušća uretera



Slika 24. *Ureteral access sheath* i ilustracija njegove primene

Semirigidni ureterorenoskopi imaju metalnu „košuljicu“ koja je dovoljno elastična da određene anatomske krivine u ureteru mogu da se savladaju, a da, u isto vreme, ne dođe do oštećenja fiberoptičkih vlakana, a da vizualizacija bude zadovoljavajuća (slika 25). Na taj način vizualizacija u distalnom segmentu uretera može da bude nesmetana, dok je vizualizacija proksimalnog segmenta uretera na ovaj način značajno teža i, uglavnom, može da se izvede samo od strane iskusnog endoskopiste. Zavisno od uzrasta i korpulentnosti bolesnika, postoje ureterorenoskopi različite dužine i dijametra. Većina tih instrumenata konstruisana je tako da je na vrhu dijametar najmanji, a pri bazi instrumenta najveći. Na primer, 7,3 Fr na vrhu a 12 Fr pri bazi. Neki savremeni semirigidni ureterorenoskopi imaju dva radna kanala, veličine od 2,4 do 3,5 Fr. Na taj način omogućena je istovremena odgovarajuća irigacija radnog polja i uvođenje sonde kojom se vrši litotripsija i instrumenta za pozicioniranje („hvatanje“) kalkulusa („stone-basket“) kojim se sprečava proksimalna migracija (126).



Slika 25.a) Semirigidni ureterorenoskop; b) ilustracija pristupa kalkulusu semirigidnim ureterorenoskopom u ureteru i mokraćnoj bešici

Vizualizacija proksimalnog segmenta uretera i šupljina bubrega najbolje se postiže primenom *fleksibilnih ureterorenoskopa*. To omogućava sama konstrukcija optičkog sistema i sistema radnih kanala instrumenta (slika 26). Fleksibilnost je omogućena do čak 270 stepeni, što obezbeđuje vizualizaciju svih šupljina bubrega, uključujući i donju čašicu koja je pre ere ovog tipa instrumenata predstavljala endoskopsku enigmu. Kao i kod semirigidnih, tako i kod fleksibilnih ureterorenoskopa dijametar se povećava od vrha instrumenta prema bazi. Najveći

broj instrumenata poseduje radni kanal od 3,5 Fr, mada ima i onih sa radnim kanalom od 1,8 Fr, što omogućava upotrebu svih neophodnih pomoćnih instrumenata. Mogućnost oštećenja tkiva primenom fleksibilnih ureterorenoskopa je značajno manja nego primenom semirigidnih, ali je, s druge strane, vek tih instrumenata zbog svoje tehničke složenosti, kraći (127).



Slika 26. Fleksibilni ureterorenoskop

Sve endoskopske intervencije primenjuju se u uslovima opšte anestezije i stanju relaksacije, kako bi se predupredilo neželjeno pokretanje pacijenta u toku intervencije i time smanjio rizik od perforacije ili avulzije uretera. Preoperativno neophodno je da urinokultura bude sterilna. Obično se intraoperativno ordinira antibiotik širokog spektra dejstva.

Procedura predviđa plasiranje radnog ili sigurnosnog vodiča putem cistoscopa, a zatim i retrogradnu pijelografiju (slika 27). Ukoliko je potrebno vrši se balon-dilatacija ušća uretera u slučaju da zbog malog dijametra ili sekundarne stenozе ušća uretera nije moguće plasirati ureterorenoskop. Alternativa balon-dilataciji je plasiranje ureternog stenta na određeni vremenski period (obično 6 do 8 nedelja, nakada manje), kako bi se omogućila pasivna dilatacija uretera i potom nesmetano plasiranje ureterorenoskopa. Na osnovu veličine i lokalizacije kalkulusa, anatomskih okolnosti i preferencija hirurga, koristi se semirigidni ili fleksibilni ureterorenoskop (slike 28 i 29).



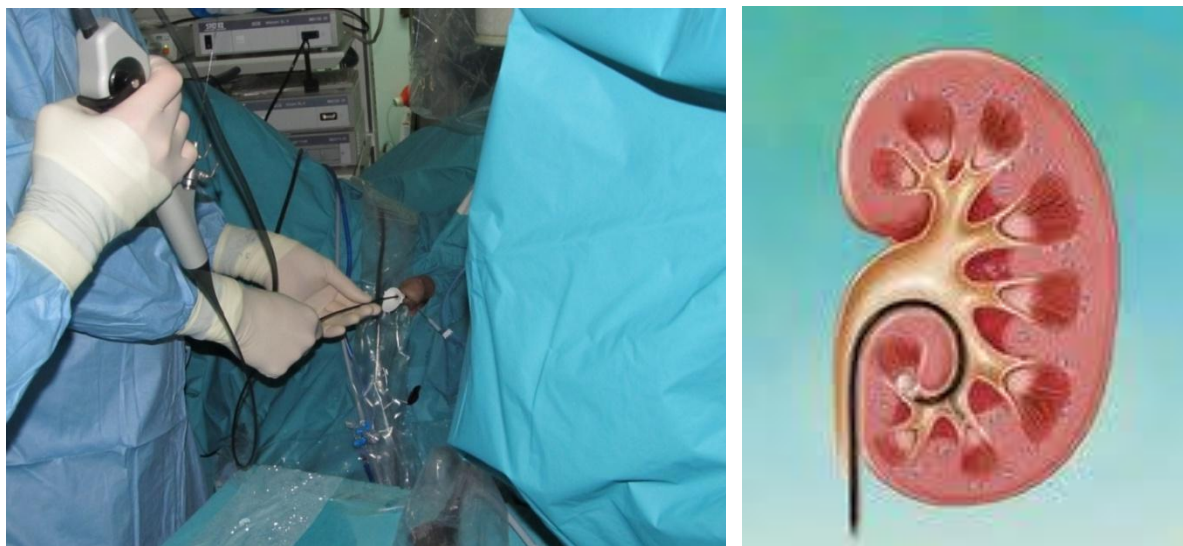
Slika 27. Radiografski prikaz kalkulusa na ureteropijeličnom vratu intraoperativno učinjenom retrogradnom ureteropijelografijom

Tečnost za irigaciju treba da bude izotonična, na temperaturi tela, kako bi se izbegla hipotermija i hiponatriemija. Zaostali fragmenti posle litotripsije uklanjaju se pomoću odgovarajuće mrežice (*stone-basket*) (slika 30). Odluka da li će se plasirati ureterni stent posle litotripsije zavisi od dužine hirurške intervencije, učestalosti plasiranja i uklanjanja ureterorenoskopa tokom intervencije i stepena traume ili edema zida uretera. Ureterni stent se uklanja posle 3 do 7 dana (122).

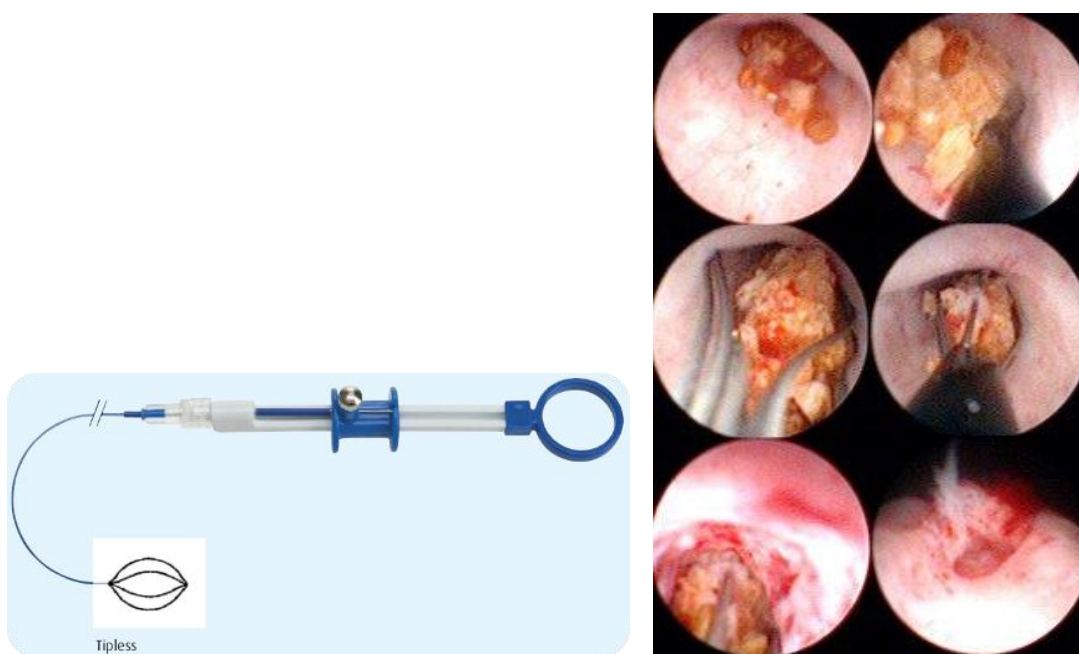


Slika 28. Litotomijski položaj bolesnika na operacionom stolu

Moguća komplikacija ureteroskopije jeste oštećenje uretera, počev od edema sluznice, formiranja mukoznih flapova, do perforacije, otežanog prolaska urina i parcijalne ili potpune avulzije. Jako je bitno prepoznavanje komplikacije. Odmah treba prekinuti intervenciju, plasirati sigurnosni stent i ordinirati odgovarajuću antibiotsku terapiju. Ova komplikacija može da se dogodi u bilo kom periodu ureterorenoskopije i litotripsije. Učestalost komplikacija obrnuto je proporcijalna iskustvu hirurga s jedne, i posedovanju odgovarajućih instrumenata i aksesoara s druge strane.



Slika 29.a) Tehnika fleksibilne ureterorenoskopije; b) ilustracija vizualizacije kalkulusa fleksibilnim ureterorenoskopom u čašicama donjeg pola bubrega



Slika 30.a) Mrežica za ekstrakciju kalkulusnih fragmenata (*stone-basket*); b) endoskopski prikaz ekstrakcije kalkulusnih partikula posle litotripsije

Zavisno od izvora energije i načina njenog prenošenja, do sada su konstruisana četiri tipa sistema (litotriptora) za intrakorporalnu litotripsiju (124).

Ultrazvučna litotripsija prvi put je opisana 1953. godine. Kod ovog tipa litotriptora vibraciona energija se prenosi na vrh sonde koja u dodiru sa kalkulusom vrši njegovu dezintegraciju. Može se primenjivati samo upotrebom rigidnih ureterorenoskopa. Ovo je relativno siguran metod litotripsije, imajući u vidu mali stepen mogućeg oštećenja tkiva (128).

Elektrohidraulična litotripsija promovisana je 1955. godine. Generator energije proizvodi električnu varnicu koja dovodi do formiranja kavitacionog mehura, što predstavlja dovoljan izvor energije da bi došlo do litotripsije. Sonda se ne prislanja na kalkulus, već se pozicionira neposredno ispred njega. Može se primenjivati i kroz semirigidni i kroz fleksibilni ureterorenoskop. Loša osobina ovog sistema je mogućnost oštećenja tkiva zbog lateralnog rasipanja energije u radnom polju (129).

Pneumatska (balistička) litotripsija jedna je od najrasprostranjenijih metoda endoskopske litotripsije. Iz pneumatskog kompresora energija se prenosi do sonde koja u dodiru sa kalkulusom vrši njegovu dezintegraciju (slika 31). Nema ni termalnog ni kavitacionog efekta, zbog čega je mogućnost oštećenja tkiva minimalna, te se ovaj metod intrakorporalne litotripsije smatra najbezbednijim po bolesnika. Primenuje se u kombinaciji sa semirigidnim ureterorenoskopom, dok u određenim situacijama može da se koristi i primenom fleksibilne ureterorenoskopije. Zbog načina prenošenja energije na kalkulus moguća je proksimalna migracija samog kalkulusa, što se donekle kompenzuje primenom mrežica („stone basket“) za sprečavanje migracije (130,131).



Slika 31. Pneumatski litotriptor

Laserska litotripsija (Holmium: yttrium-aluminium-garnet laser – Ho:YAG) je najsavremeniji i najefikasniji metod intrakorporalne litotripsije. Promovisana je 1992. godine i do danas značajno usavršena. Kod ovog metoda dolazi do direktne apsorpcije laserske energije od strane kalkulusa, što dovodi do njegove dezintegracije bez „prštanja“ detritusa unaokolo (slika 32). Koristeći fleksibilni ureterorenoskop moguć je pristup kalkulusu u svim šupljinama bubrega. Metod je efikasan kod svih tipova kalkulusa različite veličine. Radi se o pulsnom laseru sa spektrumom talasnih dužina od 2140 nm. Svaki energetski impuls, nastao u opsegu snage od 0,2 J do 2 J u roku od 350 μs biva apsorbiran od strane vode. Termalni efekat se postiže unutar debljine tkiva od 0,5 mm. Efekat laserskih zraka dolazi do izražaja kod kalcijumskih, cistinskih, oksalatnih i struvitnih kalkulusa. Laserski zraci moraju biti strogo usmereni na kalkulus, u protivnom, dolazi do značajnog oštećenja tkiva. Stoga, preporuke su da ovu vrstu intervencije sprovode isključivo iskusni endoskopisti. Indikacije za primenu ove metode predstavljaju kalkulusi lokalizovani pretežno u bubregu, dok u novije vreme ovaj metod sve više potiskuje druge izvore energije kod intrakorporalne litotripsije u bilo kom segmentu urinarnog trakta (132,133).



Slika 32. Laserski litotriptor

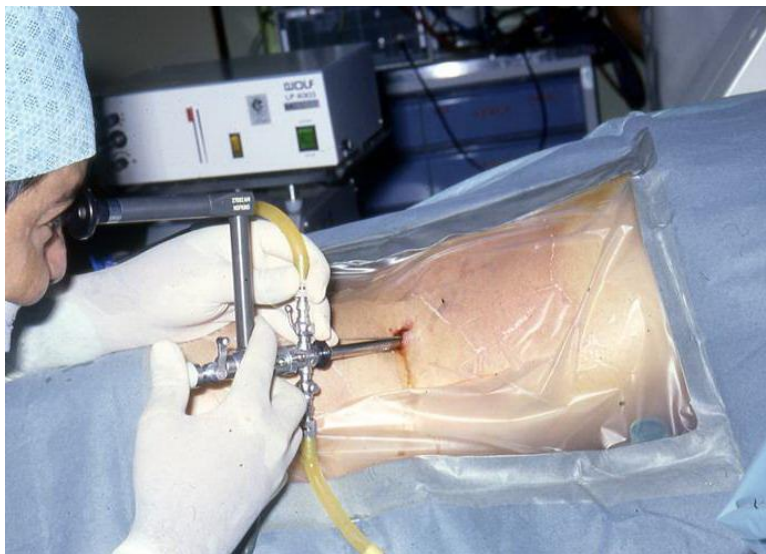
1.8.4.3. Perkutana nefrolitotripsija (nefrolitolapaksija)

Perkutani pristup bubregu u cilju uklanjanja kalkulusa kod dece prvi put je opisan 1985. godine (134).

Princip ove tehnike sastoji se u tome da se perkutano formira trakt između spoljne sredine i šupljina bubrega. Isti se potom izdilatira, da bi se uveo sistem za vizualizaciju i sonda kojom se vrši litotripsija (slika 33) (135).

Rezultati primene perkutane nefrolitotripsije (PCNL) kod odraslih od uvođenja metode bili su više nego zavidni. U početku, retko ko se usuđivao da primeni ovaj metod kod dece, s obzirom na veličinu instrumenata koji se primenjuju i odnos sa veličinom dečijeg bubrega. Oštećenje parenhima bubrega i kompromitovanje rada tog organa, velika izloženost jonizujućem zračenju, kao i realna mogućnost pojave teških komplikacija, kao što su obilno krvavljenje i sepsa, činili su perkutanu nefrolitotripsiju nepogodnom za pedijatrijske pacijente. Takođe, zbog duže izloženosti irigaciji tokom intervencije postojala je realna opasnost od pojave hipotermije i koagulopatije. Vremenom, usavršavanjem metode, perkutana nefrolitotripsija postaje itekako koristan metod za lečenje urolitijaze kod dece, kao monoterapija, ili u kombinaciji sa ekstrakorporalnom litotripsijom. Na taj način postiže se uspeh od 68% do 100%. Iako još uvek

nema konsenzusa oko jasnih indikacija za primenu ove metode, relativne indikacije za primenu perkutane nefrolitotripsije kod dece su: veliki kalkulusi sabirnog sistema bubrega (kalkulusi veličine preko 15 mm), kalkulusi u donjoj bubrežnoj čašici veći od 10 mm, prisutna anatomska abnormalnost bubrega kada postoji otežana derivacija urina iz sabirnog sistema, kao i prisustvo cistinskog ili struvitnog kalkulusa.



Slika 33. Tehnika perkutane nefrolitolapaksije

U početku primene ove metode kod dece korišćeni su instrumenti za odrasle. I pored toga, publikovani rezultati su itekako zaintrigirali sve one koji se bave hirurškim lečenjem pedijatrijske urolitijaze, čak i primenom instrumenata za dilataciju veličine i 30 Fr. Stepen komplikacija, kako je opisivano, bio je približan onom kod odraslih. Ipak, kod dece mlađe od 5 godina tehniku nije bilo moguće primeniti (136).

Oprema za perkutanu nefrolitolapsiju kod dece trpela je stalnu modernizaciju, da bi 1998. godine bio promovisan tzv. „mini-perc“, korišćenjem opreme veličine 13 Fr, sa opisanom uspešnošću od 85%. Metod je bilo moguće primeniti i kod dece mlađe od 5 godina. Smanjenjem veličine instrumenata ne gubi se na kvalitetu vizualizacije operativnog polja, a značajno se

olakšava instrumentacija, skraćuje vreme hirurške intervencije i vreme hospitalizacije, a rizik od krvavljenja znatno smanjuje (135,137).



Slika 34. Položaj bolesnika za PCNL na operacionom stolu

Kombinacijom ove opreme za PCNL kod pedijatrijskih bolesnika i savremenih laserskih i pneumatskih litotriptora, postignuti su izuzetni rezultati, što je dovelo do, praktično, potpunog napuštanja otvorene hirurgije u hirurškom lečenju velikih bubrežnih kamenaca.

Perkutana nefrolitotripsija vrši se u uslovima opšte anestezije. Neophodno je da bolesnik bude adekvatno pripremljen, što podrazumeva sterilnu urinokulturu, primenu antimikrobne profilakse tri do pet dana pre intervencije i administraciju antibiotika širokog spektra dejstva intraoperativno. Potrebno je obezbediti odgovarajući rentgenski aparat u operacionoj sali i opremu za retrogradnu ureteropijelografiju. Preporučuje se plasiranje urinarnog katetera. Operaciona sala mora da bude dobro zagrejana, kao i izotonični rastvor za irigaciju. Dužina hirurške intervencije trebalo bi da bude optimalna, obično do 1,5h, što zahteva dobro uigran, bezbedan i efikasan rad tima. Na taj način smanjuje se verovatnoća nastanka hipotermije i hiponatriemije (135,138) (slika 34).

Posebno pažnju treba obratiti na bolesnike sa određenim anomalijama, kao što su sakralne anomalije, kao i deformiteti kičme, tipa kifoze, skolioze i lordoze. Na primer, kod skolioze konveksne na stranu na kojoj je bubreg na kome se primenjuje PCNL, zbog izmenjenih anatomskih uslova tokom intervencije može doći do povrede pleure i posledičnog pneumotoraksa.

Pod radioskopskom ili ultarsonografskom kontrolom perkutano se plasiraju odgovarajuće igle do sabirnog sistema bubrega, tako da se obezbedi najkraći mogući put do kamena, uz minimalnu traumatizaciju tkiva. Ukoliko se radi o velikom kalkulusu koji ispunjava više bubrežnih čašica i bubrežnu karlicu, potrebno je obezbediti takav pristup kako bi vizualizacija i manipulacija instrumentima unutar bubrega bili najracionalniji i najbezbedniji. Takav je, tzv. subkostalni pristup. Potom, plasira se odgovarajući fleksibilni vodič koji se kroz sabirni sistem i ureter plasira u mokraćnu bešiku kao sigurnosni stent (*safety wire*). Potom se načini mala kožna incizija i plasiraju dilatatori (8 Fr i 10 Fr) kroz koje se plasira radna žica (*working wire*). Sledi dilatacija tzv. *Amplatz* dilatatorima, veličine 11 Fr do 13 Fr, obično pod radioskopskom kontrolom. Upotrebom balon-dilatatora postiže se dilatacija do 30 Fr, pri pritisku od 17 atmosfera. Na taj način vrši se minimalna traumatizacija tkiva i minimizira rizik od ozbiljnih oštećenja parenhima bubrega i krvavljenja, za razliku od sekvencijalne dilatacije rigidnim dilatatorima. Odluka da li će se primeniti tzv. „mini-perc“ ili dilatacija zavisi od uzrasta bolesnika, anatomskih okolnosti, veličine i sastava kamena, kao i od iskustva i preferencija hirurga (139,140).

Kao radni instrumenti koriste se nefroskopi dijametra 15 Fr do 26 Fr, kao i fleksibilni nefroskopi dijametra 15 Fr s radnim kanalom od 6 Fr. Takođe, plasiranjem radnog kanala (*access sheath*) od 11 Fr, cistoskopi od 7 Fr i 8 Fr, kao i fleksibilni ureterskopi od 7 Fr do 9 Fr mogu se koristiti kao radni instrumenti. Kao izvori energije koriste se savremeni litotriptori, pre svega laserski i pneumatski. Zavisno od svih okolnosti sprovedene hirurške intervencije može se plasirati ureterni stent ili nefrostomski kateter (140) (slika 35).



Slika 35. Izgled savremenih nefroskopa i opreme za perkutani pristup bubregu kod perkutane nefrolitotripsije

Uspešnost monoterapije perkutanom nefrolitotripsijom iznosi i do 90%. Moguće komplikacije su povišena telesna temperatura i krvavljenje (koje zahteva transfuziju krvi). Stepen komplikacija zavisi od veličine, oblika i anatomske pozicije kalkulusa, dijametra upotrebljenih instrumenata i ukupne dužine hirurške intervencije (138-140).

U mnogim centrima perkutana nefrolitotripsija koristi se u kombinaciji sa ekstrakorporalnom litotripsijom.

1.8.4.4. Laparoskopjska pijelolitotomija

Aдекватno lečenje kamena u bubregu kod dece često podrazumeva primenu više metoda lečenja. To posebno važi za kalkuluse koji imaju neobičan oblik, zahvatajući često gotovo čitav sabirni sistem bubrega i sastav koji je refrakteran na udarne talase kod ekstrakorporalne litotripsije, laserske zrake, pneumatsku energiju, i sl. Iskustva koja su decenijama sticana u laparoskopjskoj hirurgiji urinarnog trakta primenjena su i kod problema urolitijaze.



Slika 36. Robotski asistirana laparoskopjska pijelolitotomija; a) položaj postavljenih laparoskopjskih portova; b) ekstrakcija kalkulusa kroz inciziju na pijelonu

Upotreba laparoskopije i robotski asistirane laparoskopije za kamen u bubregu kod odraslih poznata je od ranije (slika 36). Tehnika se, pretežno, zasniva na principima laparoskopjske, odnosno, robotski asistirane laparoskopjske pijeloplastike. Vršeni su pokušaji primene laparoskopije i kod dečije nefrolitijaze, ali objavljivane su uglavnom male serije. U tim radovima navodi se uspešnost procedure i do 100%, minimalni gubici krvi i minimalni stepen pojave komplikacija. Jedino je vreme operacije dugo, prosečno oko 315 minuta. Kao i kod ostalih minimalno invazivnih procedura, sticanje iskustva obrnuto je proporcionalno dužini hirurške intervencije (141).

I pored toga što je ovaj vid hirurgije relativno bezbedan i ima visok procenat uspešnosti, u eri ekspanzije drugih minimalno invazivnih metoda (ekstrakorporalna litotripsija, endoskopska litotripsija, perkutana nefrolitotripsija), laparoskopija predstavlja opciju kada druge hirurške tehnike ne daju rezultate. U razvijenim centrima dečije hirurgije, kada se iscrpu sve raspoložive opcije hirurškog lečenja kamena u bubregu, laparoskopija i robotski asistirana laparoskopija ostaju opcija otvorenom hirurškom rešavanju (142).

1.8.4.5. Operativno lečenje

Otvoreno hirurško rešavanje kamena u sistemu mokraćnih puteva povezuje se s počecima hirurgije uopšte. Nekada jedini vid lečenja kalkuloze urinarnog trakta, operativno lečenje je danas izgubilo značaj koji je imalo u prošlosti. Razlog tome je, svakako, razvoj manje invazivnih metoda lečenja. Iako nije u potpunosti odbačeno kao metod lečenja kalkuloze, pre svega kod kalkulusa složenog oblika koji ne mogu na drugi način biti uklonjeni iz urinarnog trakta, tendencije su da se u bliskoj budućnosti o ovom vidu lečenja govori isključivo u sklopu priče o istorijatu lečenja urolitijaze.



Slika 37. Shematski prikaz nefrolitotomije i pijelolitotomije otvorenim hirurškim pristupom

Indikacije za primenu otvorene hirurgije kod urolitijaze predstavlja neuspeh svih drugih raspoloživih metoda hirurškog, minimalno invazivnog lečenja. Učestalost otvorenog hirurškog lečenja urolitijaze kod dece obrnuto je proporcionalna iskustvu hirurškog tima u minimalno

invazivnoj hirurgiji. Još uvek se primenjuje u ekonomski slabije razvijenim zemljama (slika 37) (143, 144).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Odrediti klinički profil bolesnika sa urolitijazom (uzrast, pol) kod kojih je primenjen metod laserske endoskopske litotripsije.
2. Utvrditi uspešnost laserske dezintegracije kalkulusa u bubregu u poređenju sa uspešnošću pneumatske litotripsije.
3. Analizirati moguće komplikacije laserske endoskopske litotripsije kod dece u odnosu na komplikacije kod pneumatske litotripsije.

3. MATERIJAL I METODE

Ova studija sprovedena je u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ u Beogradu. Po svom karakteru je prospektivna kohortna. Istraživanje je započelo u martu 2012. godine i obuhvata period od dve godine, odnosno, do marta 2014. godine. Ispitanike čine svi bolesnici sa urolitijazom lečeni metodom laserske endoskopske litotripsije i fleksibilne ureterorenoskopije u vreme sprovođenja studije. Kontrolnu grupu čini odgovarajući broj bolesnika lečenih pneumatskom litotripsijom u kombinaciji sa semirigidnom ureterorenoskopijom u periodu od 2007. do 2012. godine.

Rezultate lečenja utvrđivali smo na osnovu kliničkog nalaza posle hirurške intervencije, kao i na osnovu laboratorijske, ultrasonografske i, eventualno, radiografske verifikacije stanja urinarnog trakta – da li kalkulus perzistira ili je uklonjen hirurškom intervencijom.

Kao izvor podataka služila je kompletna medicinska dokumentacija o pacijentima (istorije bolesti, operativni nalazi, preoperativni i postoperativni radiografski i ultrasonografski nalazi, kao i raspoloživi video zapisi).

3.1. Izbor ispitanika i dijagnostički postupak

Izbor ispitanika bio je vrlo temeljan i precizan. U studiju su uključeni bolesnici kod kojih je utvrđeno prisustvo kalkulusa u šupljinama bubrega i postavljena indikacija za hirurško lečenje. U studiju nisu uključeni: bolesnici sa kalkulusom u drugim segmentima urinarnog trakta (ureter, mokraćna bešika, uretra), kao ni bolesnici sa prisustvom kalkulusa u bubregu kod kojih je prisutna neka urođena anomalija urinarnog trakta, što bi moglo da kompromituje analizu rezultata hirurškog lečenja.

Dijagnoza je postavljana na osnovu anamnestičkih podataka, kliničkog nalaza, laboratorijskih, ultrazvučnih i radiografskih nalaza.

Detaljnim intervjuom sa roditeljima bolesnika dobili smo *anamnestičke podatke* na osnovu kojih smo donosili odluku o potrebi daljeg dijagnostičkog postupka. Pitanja su se odnosila na:

- vreme početka subjektivnih tegoba deteta;

- kako su se manifestovale tegobe (našta se žalio/žalila);
- propagaciju bola u predeo leđa, prepona, genitalija;
- da li su se javili simptomi od strane gastrointestinalnog trakta (mučnina, povraćanje, dijareja);
- da li je bilo povišene telesne temperature, koliko je iznosila i koliko je trajala;
- da li dete uredno mokri, ima otežano mokrenje ili nemogućnost mokrenja, da li je količina urina proporcionalna unosu tečnosti;
- da li su se javljali lekaru i u kom vremenskom intervalu od početka tegoba;
- da li je dete uzimalo neke lekove i koje;
- u kojoj meri su se tegobe smirivale posle uzimanja lekova;
- koje su analize rađene;
- da li je verifikovana urinarna infekcija;
- da li je bilo pojave krvi u mokraći;
- da li su se slične tegobe i ranije javljale;
- da li je dete do sada lečeno od neke urođene anomalije urinarnog trakta;
- da li je dete lečeno od neke bolesti koja nije u vezi sa urinarnim traktom;
- da li je u porodici neko lečen od kalkuloze urinarnog trakta ili neke anomalije tog sistema.

Ukoliko bi postojalo još nešto što se činilo bitnim za konkretnog bolesnika, pitanja su bila prilagođena tim okolnostima.

Posle uzimanja anamnestičkih podataka, pristupali smo *kliničkom pregledu* deteta.

Posmatranjem (opservacijom) bolesnika utvrđivali smo opšte stanje deteta: da li stoji uobičajeno ili zauzima neki antalglični položaj (povijenost prema napred ili prema jednom boku, u stranu na kojoj oseća bolove), da li drži ruke na mestu bola, da li je izraz lica uobičajen, da li je prisutan strah, izraz bola (bledilo i *facies hypocratica*), da li postoji ekscitiranost bolesnika ili apatija.

Palpacijom abdomena utvrđivali smo prisustvo eventualnih tumefakcija ili bolne osetljivosti u projekciji organa urinarnog trakta, kao i osetljivost lumbalnih loža na sukusiju. Pristupali smo, zatim, inspekciji spoljašnjih genitalija i ispitivali da li postoji bolna osetljivost, kao i prisustvo eventualnih urođenih anomalija: sinehije vulve, urogenitalni sinus, fimoza, hipospadija, stenoza

meatusa uretre, nespušteni testis, i drugo; utvrđivali smo eventualno prisustvo tragova krvi na meatusu uretre.

Laboratorijske analize uključivale su: pregled krvne slike, rutinski i bakteriološki pregled urina i biohemijske analize krvi u cilju utvrđivanja parametara bubrežne funkcije. U krvnoj slici pažnja je usmeravana na broj leukocita, leukocitarnu formulu, prisustvo anemije (vrednost hemoglobina, broj eritrocita, utvrđivanje broja trombocita, hematokrit). U rutinskom nalazu urina utvrđivali smo: pH vrednost, kiselost, specifičnu težinu urina, prisustvo proteina, a u sedimentu urina prisustvo i broj eritrocita, prisustvo i broj leukocita, prisustvo bakterija. Urinokulturom smo utvrđivali prisustvo urinarne infekcije i uzročnika urinarne infekcije, njegov broj u 1 ml urina. U biohemijskim analizama pažnju smo obraćali na: vrednosti ukupnih proteina, albumina, glikemije, elektrolita (natrijum, kalijum, hloridi, kalcijum, magnezijum, fosfor), uree, kreatinina, C-reaktivnog proteina.

Ultrasonografski je utvrđen položaj i veličina bubrega, stanje bubrežnih čašica i pijelona, moguća dilatacija i tortuoznost uretera, izgled i kapacitet mokraćne bešike, stanje sluznice i volumen rezidualnog urina, kao i eventualno prisustvo kalkulusa u određenom segmentu urinarnog trakta. Određivana je veličina kalkulusa, njegova tačna pozicija u određenom segmentu urinarnog trakta, eventualna dilatacija proksimalno od lokalizacije kalkulusa, opacitet (zamućenost) urina i drugo. Ultrazvučno je, takođe, verifikovano prisustvo eventualnih patoloških promena u ostalim segmentima abdomena i karlice.

Ukoliko ultrasonografski nije jasno potvrđeno prisustvo kalkulusa, na osnovu čega bismo precizno postavili dijagnozu, pristupali smo *nativnoj radiografiji urotrakta*. Verifikovali smo prisustvo senki mineralnog porekla (kalkulus) u projekciji urinarnog trakta, senki kontura bubrega, kao i moguću skoliozu kičmenog stuba sa konveksnošću u stranu na koju se bolesnik žali. Posebna pažnja bila je usmerena na tumačenje senki intenziteta kalcijuma u projekciji organa urinarnog trakta, kako se ne bi načinila diferencijalno dijagnostička greška prema strukturama koje ne potiču od kalkulusa (poprečni nastavci kičmenih pršljenova, kalcifikacije u zidu creva i sl.).

U slučaju da je ultrasonografski uočena dilatacija izvesnog segmenta urinarnog trakta, a da ultrasonografski niti radiografski nije jasno potvrđeno prisustvo kalkulusa i njegova lokalizacija, pristupali smo *intravenskoj urografiji*. Na osnovu tog ispitivanja dobijali smo jasan uvid u morfologiju i funkciju urinarnog trakta. Uslov za izvođenje intravenske urografije bilo je

prosustvo normalnih vrednosti pokazatelja bubrežne funkcije (uree i kreatinina) u serumu bolesnika, kao i adekvatna hidriranost deteta.

Kada je postojala sumnja na prisustvo urođene anomalije urinarnog trakta, dijagnostički postupak smo usmeravali u tom smislu (mikciona cistouretrografija, scintigrafija i dr.).

Neizostavni deo dijagnostičkog postupka kod svakog bolesnika sa potvrđenom kalkulozom, odnosno, sumnjom na kalkulozu, predstavljao je *metabolički screening urina*. Ukupnu izmokrenu količinu urina, počev od drugog akta mokrenja prvog dana do prvog akta mokrenja drugog dana, bolesnik je sakupljao u jednu posudu. U *dvadesetčetvorosatnom urinu* ispitivali smo volumen, pH vrednost, nivo kalcijuma, mokraćne kiseline, kreatinina, natrijuma, oksalata, citrata i cistina. Na osnovu toga utvrđivali smo prisustvo eventualnog metaboličkog poremećaja. Ukoliko je bolesnik u akutnoj fazi bolesti kada je potrebno medikamentno, odnosno, hirurško lečenje, ovu vrstu ispitivanja odložili bismo do „mirne“ faze bolesti, kada je bolesnik bez tegoba, bez lekova i kada je na uobičajenoj ishrani. Kod sumnje na cistinuriju rađena je analiza prvog jutarnjeg urina na CNT. Po potrebi vršena je analiza cistina, citrata i oksalata u dvadesetčetvorosatnom urinu, kod sumnje na metabolički poremećaj koji podrazumeva poremećene vrednosti ovih supstanci.

Kada su za to postojali uslovi, kod bolesnika koji su spontano izbacivali kalkulus urinom, ili izbacivali detritus posle hirurške intervencije, vršili smo hemijsku analizu samog kalkulusa.

3.2. Terapijski postupci

Kod prve grupe ispitanika primenjen je metod *laserske endoskopske litotripsije*.

Hirurška intervencija sprovedena je u uslovima opšte anestezije.

Pacijent se postavlja u litotomijski položaj. Vodili smo računa da pozicija bolesnika na operacionom stolu bude takva da na najbezbedniji i najlakši način omogućava sprovođenje ureterorenoskopije i plasiranje svih potrebnih instrumenata i aksesoara. Položaj bolesnika je omogućavao da u svakom trenutku rentgenska cev može da se postavi u nivo organa urinarnog trakta, ukoliko je to potrebno tokom ureterorenoskopije. Transuretralno u mokraćnu bešiku uvodi se ureterorenoskop. Koristili smo dve vrste ureterorenoskopa: semirigidni i fleksibilni. Ukoliko je vizualizacija kalkulusa i laserska litotripsija bila moguća primenom semirigidnog ureterorenoskopa taj instrument smo koristili do kraja hirurške intervencije, a ukoliko

vizualizacija kalkulusa nije bila adekvatna, ili je bila nedovoljno bezbedna po bolesnika, koristili smo fleksibilni ureterorenoskop. Zavisno od uzrasta bolesnika, koristili smo dve veličine semirigidnog ureterorenoskopa: kod bolesnika mlađe uzrasne dobi i gracilnije građe koristili smo ureterorenoskop dijametra 6,5 Fr sa dva radna kanala, a kod starije i korpulentnije dece ureterorenoskop dijametra metalne „košuljice“ na vrhu od 8 Fr, sa jednim radnim kanalom. Dijametar fleksibilnog ureterorenoskopa iznosio je 7,5 Fr.

Kod većine bolesnika dilatacija ušća uretera nije bila potrebna, te je ureterorenoskop nesmetano plasiran. Ukoliko je postojala sekundarna stenoza ušća uretera usled prisustva kalkulusa, ili je zbog uzrasta deteta lumen ušća bio manji od veličine ureterorenoskopa, primenjivali smo neku od metoda dilatacije ušća. Ukoliko je bilo moguće ureternim kateterom izdilatirati ušće uretera plasirali bismo ureterorenoskop tokom iste intervencije, a ukoliko je stenoza bila takva da to nije bilo moguće, vršili smo balon-dilataciju ušća uretera. Korišćen je balon-dilatator dijametra 4 mm, pod pritiskom od 17 Ba.

Intervencija započinje eksplorativnom cistouretroskopijom. Vizualizuje se kapacitet mokraćne bešike, izgled sluznice i zidova, a zatim izgled bešičnog trougla, položaj i izgled ušća uretera. Takođe, uočava se da li u bešici ima kalkulusa ili sedimenta. Na strani na kojoj je prethodnim dijagnostičkim postupkom utvrđeno prisustvo kalkulusa uočava se izgled ušća uretera: da li je uobičajenog izgleda, ili je bedemasto, edematozno izmenjeno, zjapi i sl. Ureterorenoskop se potom uvodi u ureter na onoj strani na kojoj je dijagnostičkim postupkom utvrđeno prisustvo kalkulusa. Kod pojedinih bolesnika, posebno kod onih kod kojih je vršena fleksibilna ureterorenoskopija, bilo je neophodno plasirati odgovarajuću vođicu preko koje se instrument plasira u ureter. Plasiranjem instrumenta u ureter utvrđuje se dijametar lumena uretera, da li je i na kom nivou lociran kalkulus, u kojoj meri on opstruira lumen, da li je inklaviran ili pokretan pri ureteroskopiji, kakav je izgled sluznice uretera distalno, kakav u nivou i kakav proksimalno od nivoa na kome se nalazi kalkulus, da li na zidu uretera postoji segment u kome nema kalkulusa ali se vrlo jasno uočava mesto njegovog ranijeg „boravka“ (*stone bed*). Potom, vrši se dalja inspekcija sabirnog sistema put proksimalno. Vizualizuje se proksimalni segment uretera, kao i pijelon i kaliksi bubrega. Utvrđuje se tačna lokalizacija kalkulusa. Isto tako, ispituje se stanje sluznice, širina pijelona, dilatiranost kaliksa, prisustvo sedimenta, kao i eventualno prisustvo anatomske prepreke, kao što je stenoza ureteropijeličnog segmenta.

Shodno uzrastu bolesnika, veličini i vrsti kalkulusa, vrši se podešavanje odnosa snage i frekvencije laserskog litotriptora. Po pravilu, na početku litotripsije primenjuju se manja snaga i frekvencija, a ukoliko za to postoji potreba vrednosti se povećavaju. Koristili smo laserske sonde dijametra 365 μm kod većine bolesnika. Kod prisustva kalkulusa u donjoj bubrežnoj čašici koristili smo lasersku sondu dijametra 230 μm , kako bi savitljivost (defleksija) fleksibilnog ureterorenoskopa bila što veća. U radni kanal ureterorenoskopa uvodi se laserska sonda koja dolazi u blizak odnos sa kalkulusom. Pritiskom na papučicu aktivira se litotriptor i laserski zraci se usmeravaju sa litotriptora na vrh sonde koja je neposredno ispred kalkulusa, pri čemu dolazi do njegove dezintegracije. Od suštinskog značaja je utvrditi tačan odnos laserske sonde i površine kalkulusa, kako laserski zraci ne bi bili pogrešno usmereni na neku od struktura unutar bubrega, što može da dovede do perforacije, sa svim mogućim posledicama. Ukoliko takav odnos laserske sonde i kalkulusa nije pouzdano utvrđen, vršili smo dodatnu korekciju pozicije laserske sonde kroz radni kanal ureterorenoskopa. Ono što nam je značajno olakšavalo odgovarajuće pozicioniranje jeste upotreba lasera koji daje zeleno osvetljenje (tzv. *green light laser*). Povremeno smo vršili irigaciju operativnog polja kroz radni kanal ureterorenoskopa, a povremeno aspiraciju detritusa. Kod zaostalih većih partikula dezintegrisanog kalkulusa kroz radni kanal endoskopa uvodili smo odgovarajuću mrežicu („stone-basket“) i mehanički evakuisali partikule. Strogo je obraćana pažnja da neki od delova aksesora ne zaostane u urinarnom traktu (deo ureternog katetera, fragment laserske sonde ili fragment *stone basket-a*).

U slučajevima kada je postojala značajna destrukcija tkiva u loži u kojoj je bio inklaviran kalkulus ili u slučaju značajnog edema tkiva, kao i kada je intervencija duže trajala i samim tim postojala verovatnoća naknadnog edema sluznice uretera, u ureter smo plasirali JJ sondu („double J“) radi obezbeđivanja kontinuiteta sabirnog sistema i nesmetane derivacije urina.

Kao medijum za ureterorenoskopiju korišćena je tečnost odgovarajućeg elektrolitnog sastava, predviđena za endoskopske urološke intervencije kod dece. Tečnost je bila zagrejana na temperaturu tela pacijenta. Kese sa medijumom za irigaciju postavljane su na odgovarajućem stativu, na oko pola metra iznad nivoa mokraćne bešike bolesnika. Tečnost je u radni kanal ureterorenoskopa ulazila slobodnim padom, a tokom same litotripsije i između dva ataka laserskih zrakova na kalkulus pod pritiskom, preko odgovarajućeg irigatora kojim rukuje asistent. Vodili smo računa da čestice vazduha ne prodru u ovaj zatvoreni sistem, što značajno može da kompromituje vizualizaciju tokom izvođenja ove endoskopske intervencije.

Tokom čitave intervencije, posebno kod ohih koje su duže trajale i bile delikatnije za hirurško izvođenje, obraćali smo pažnju na adekvatnu napunjenost mokraćne bešike, pravovremeno pražnjenje iste i aspiraciju sadržaja. Takođe, palpacijom preko trbušnog zida kontrolisano je stanje abdomena – da li ima prisustva distenzije, znakova prisustva slobodne tečnosti i sl.

Kod druge (kontrolne) grupe bolesnika primenjen je metod *pneumatske endoskopske litotripsije*.

Hirurška intervencija sprovedena je po istim principima kao i laserska endoskopska litotripsija, osim što je kao izvor energije korišćen pneumatski litotriptor. Kako principi ove hirurške tehnike nalažu, primenjivana je isključivo semirigidna, ne i fleksibilna ureterorenoskopija, s obzirom na to da je metalna sonda za pneumatsku litotripsiju semirigidna. Kao i kod prethodno opisane metode, korišćeni su semirigidni ureterorenoskopi veličine 6,5 Fr i 8 Fr. Kada je postojala stenoza (primarno zbog uzrasta deteta ili sekundarno zbog prisustva kalkulusa) vršena je dilatacija ušća uretera kao i kod ispitivane grupe.

3.3. Posleoperativni tok

Kod svih bolesnika u obe grupe na dan intervencije, a ponekad i prvog posleoperativnog dana, ordinirana je intravenska antibiotska terapija, infuzija tečnosti i analgetička terapija. Potom, nastavljana je peroralna antibiotska terapija, kao i odgovarajuća simptomatska i supstituciona terapija, shodno opsežnosti hirurške intervencije i dinamici oporavka bolesnika. Kod bolesnika kod kojih su zabeležene komplikacije, sprovedena je adekvatna terapija, shodno vrsti i težini komplikacije: produžena hospitalizacija, agresivnija antibiotska terapija, korekcija elektrolitnog disbalansa, adekvatna terapija bola i dr.

Kontrolni ultrazvučni pregled urotrakta radili smo prvog posleoperativnog dana kod svih bolesnika. Kod bolesnika sa zabeleženim komplikacijama ultrazvučni pregled ponavljali smo svakog, odnosno, svakog drugog dana, u cilju praćenja dinamike regresije određene patološke pojave.

Ukoliko je intraoperativno plasiran stent, uklanjali smo ga, shodno indikaciji za njegovo plasiranje, tri dana do tri nedelje posle intervencije.

3.4. Praćenje bolesnika

Beležili smo stanje bolesnika u prvih deset dana po učinjenoj hirurškoj intervenciji – prisustvo bola, febrilnog stanja, urinarne infekcije, hematurije. Takođe, registruje se pojava eventualnih komplikacija u tom periodu, kao što su: opstrukcija uretera kalkulusnim detritusom, ekskluzija bubrega, pojava akutnog pijelonefritisa, krvavljenje posle određene hirurške procedure.

Po završenom hirurškom lečenju, kod svih bolesnika vršili smo periodičnu ambulantnu kontrolu urina i urinokulture, laboratorijskih parametara bubrežne funkcije, kao i ultrazvučne preglede urinarnog trakta.

Kod bolesnika sa ultrazvučno verifikovanim ožiljnim promenama na bubregu, ili kod sumnje na njihovo postojanje, radili smo statičku scintigrafiju bubrega.

Zavisno od kliničkog stanja bolesnika, njegovih subjektivnih tegoba i laboratorijskih nalaza, individualno za svakog bolesnika vršili smo procenu neophodnosti određenih dijagnostičkih i terapijskih postupaka, kao i procenu potrebe za ponovnim hirurškim lečenjem.

Paralelno sa praćenjem stanja bolesnika posle hirurške intervencije, sprovodili smo i odgovarajuću medikamentnu terapiju, zavisno od etiološkog faktora koji je uslovio nastanak urolitijaze.

3.5. Instrumenti merenja

Osnovni instrumenti merenja su: stepen oslobođenosti od kalkulusa (*stone free rate*) i elementi kvaliteta života (*quality of life*) – prisustvo bola, urinarne infekcije, hematurije, dizuričnih smetnji, posle sprovedenog odgovarajućeg metoda hirurškog lečenja urolitijaze u periodu od šest meseci posle sprovedene hirurške intervencije.

3.6. Statistička analiza

Procena uspešnosti hirurških metoda analizirana je upotrebom deskriptivnih i inferencijalnih statističkih metoda. Za statističku obradu korišćeni su testovi za proveru hipoteze o efikasnosti lečenja navedenih hirurških metoda. Nasuprot nultoj, alternativna hipoteza je da je lečenje u

ispitivanoj grupi efikasnije nego u kontrolnoj. Obrada podataka vršena je pomoću softverskog paketa SPSS for Windows v. 22.0.

4. REZULTATI RADA

4.1. KLINIČKI PROFIL BOLESNIKA

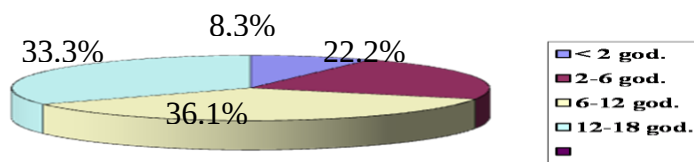
4.1.1. Uzrast

Prema uzrastu, ispitanike smo podelili u četiri grupe:

1. do 2 godine;
2. 2 – 6 godina;
3. 6 – 12 godina;
4. 12 – 18 godina.

U ispitivanom periodu u ispitivanoj grupi (bolesnici lečeni laserskom litotripsijom) lečeno je ukupno 36 bolesnika.

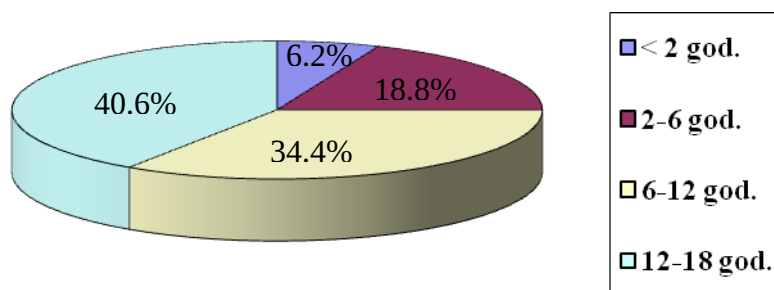
U uzrasnoj grupi do 2 godine lečena su 3 (8,3%) bolesnika, u uzrastu 2 do 6 godina 8 (22,2%) bolesnika, u uzrastu 6 do 12 godina 13 (36,1%) bolesnika, dok je u uzrasnoj grupi od 12 do 18 godina lečeno 12 (33,3%) bolesnika (slika 38).



Slika 38. Distribucija bolesnika ispitivane grupe prema uzrastu

U kontrolnoj grupi (bolesnici lečeni pneumatskom litotripsijom) lečeno je ukupno 32 bolesnika.

U uzrasnoj grupi do 2 godine lečena su 2 (6,2%) bolesnika, u uzrastu 2 do 6 godina 6 (18,8%) bolesnika, u uzrastu 6 do 12 godina 11 (34,4%) bolesnika, dok je u uzrasnoj grupi od 12 do 18 godina lečeno 13 (40,6%) bolesnika (slika 39).



Slika 39. Distribucija bolesnika kontrolne grupe prema uzrastu

4.1.2. Pol

U grupi od 36 bolesnika lečenih laserskom endoskopskom litotripsijom bilo je 17 (47,2%) devojčica i 19 (52,8%) dečaka, dok je u grupi od 32 bolesnika lečena pneumatskom endoskopskom litotripsijom bilo 16 (50%) devojčica i 16 (50%) dečaka (tabela 5).

Tabela 5. Distribucija ispitanika po polu

Pol	ENDOSKOPSKA LITOTRIPSIIJA			
	LASERSKA		PNEUMATSKA	
	N	%	N	%
ženski	17	47,2	16	50
muški	19	52,8	16	50
<i>Ukupno:</i>	36	100	32	100

4.1.3. Broj, lokalizacija, strana i veličina kalkulusa

Parametri koje smo ispitivali vezani su za karakteristike kalkulusa u bubregu, i to:

1. Broj kalkulusa:

- pojedinačni;
- multipli.

2. Lokalizacija kalkulusa:

- pijelon;
- čašice gornjeg pola;
- čašice donjeg pola bubrega.

3. Strana tela:

- levi bubreg;
- desni bubreg;
- obostrano.

4. Veličina kalkulusa:

- prosečna veličina;
- opseg (od najmanje do najveće veličine).

U ispitivanoj grupi solitarni (pojedinačni) kalkulusi zabeleženi su kod 30 (83,3%) a multipli kod 6 (16,7%) ispitanika, dok su u kontrolnoj grupi solitarni kalkulusi viđeni kod 27 (84,4%) a multipli kod 5 (15,6%) ispitanika.

Prisustvo kalkulusa u pijelonu zabeleženo je kod 10 (27,8%) bolesnika, u čašicama gornjeg pola kod 10 (27,8%), dok je u čašicama donjeg pola bubrega prisustvo kalkulusa zabeleženo kod 16 (44,4%) bolesnika lečenih laserskom litotripsijom.

Nasuprot tome, kod bolesnika lečenih pneumatskom litotripsijom prisustvo kalkulusa u pijelonu potvrđeno je kod 17 (53,1%) bolesnika, u čašicama gornjeg pola kod 10 (31,3%) i u čašicama donjeg pola bubrega kod 5 (15,6%) bolesnika.

Kada je u pitanju strana (lateralnost) prisustvo kalkulusa zabeleženo je: u ispitivanoj grupi kod 12 (33,3%) bolesnika u pitanju je bio levi bubreg, kod 18 (50%) desni, a u oba bubrega kalkulusi su bili lokalizovani kod 6 (16,7%) bolesnika; u kontrolnoj grupi kod 11 (34,4%) u levom, kod 15 (46,9%) u desnom i kod 6 (18,7%) ispitanika u oba bubrega.

Prosečna veličina kalkulusa u ispitivanoj grupi bila je 13,5 mm (opseg 8-32 mm), a u kontrolnoj 13 mm (opseg 8-28 mm) (Tabela 6).

Tabela 6. Klinički profil bolesnika u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

Grupa bolesnika	ispitivana	kontrolna
Broj bolesnika	36	32
Devojčice	17 (47.2%)	16 (50%)
Dečaci	19 (52.8%)	16 (50%)
Prosečan uzrast (u godinama)	9.5 (2-17)	9.1 (2-17)
Solitarni kalkulus	30 (83.3%)	27 (84.4%)
Multipli kalkulusi	6 (16.7%)	5 (15.6%)
Lokalizacija kalkulusa		
Pijelon	10 (27.8%)	17 (53.1%)
Čašice gornjeg pola	10 (27.8%)	10 (31.3%)
Čašice donjeg pola	16 (44.4%)	5 (15.6%)
Strana		
Leva	12 (33.3%)	11 (34.4%)
Desna	18 (50%)	15 (46.9%)
Obostrano	6 (16.7%)	6 (18.7%)
Prosečna veličina kalkulusa (u mm)	13.5 (8-32)	13 (8-28)

4.2. USPEŠNOST LASERSKE DEZINTEGRACIJE KALKULUSA U BUBREGU U POREĐENJU SA USPEŠNOŠĆU PNEUMATSKE LITOTRISIJE

4.2.1. Uspešnost prema rezultatima hirurške intervencije

Parametri kojima smo određivali uspešnost hirurške intervencije u ispitivanoj i kontrolnoj grupi na osnovu rezultata hirurške intervencije, su:

1. Vreme trajanja opšte anestezije (izraženo u minutima);
2. Broj hirurških intervencija potrebnih za potpunu dezintegraciju kalkulusa;
3. Potreba za balon-dilatacijom ušća uretera;
4. Vreme hospitalizacije (izraženo u danima);
5. Ukupna uspešnost hirurške intervencije (*stone free-rate**, izraženo u procentima);
6. Uspešnost hirurške intervencije u pojedinim segmentima bubrega (izraženo u procentima):
 - pijelon;
 - čašice gornjeg pola bubrega;
 - čašice donjeg pola bubrega.
7. Vreme praćenja bolesnika (izraženo u mesecima – prosečno i opseg).

* *Stone-free rate*, engl. Bukvalni prevod: stepen oslobođenosti od kamena. U tekstu koristimo izraz „uspešnost hirurške intervencije“, koji smatramo prikladnijim.

Tokom ispitivanog perioda učinjene su 44 hirurške intervencije kod 36 bolesnika ispitivane grupe i 47 hirurških intervencija kod 32 bolesnika kontrolne grupe.

Prosečno trajanje opšte anestezije tokom litotripsije u ispitivanoj grupi bilo je 65 minuta (opseg 40-90 minuta), dok je u kontrolnoj grupi to vreme iznosilo 75 minuta (opseg 40-105 minuta).

Prisutna je statistički značajna razlika u vremenu trajanja opšte anestezije u ispitivanoj i kontrolnoj grupi: prosečno trajanje opšte anestezije je značajno manje u grupi bolesnika lečenih laserskom litotripsijom ($p < 0,05$) (Tabela 7).

Kako tokom jedne endoskopske hirurške intervencije nije došlo do potpune dezintegracije kalkulusa, kod 8 (22,2%) bolesnika lečenih laserskom litotripsijom bila je neophodna ponovna intervencija (reintervencija): kod 4 bolesnika sa obostranom kalkulozom i kod 4 bolesnika kod kojih je veličina kalkulusa u vreme postavljanja dijagnoze iznosila 20 mm ili više. S druge strane, reintervencija je bila neophodna kod 12 (37,5%) bolesnika lečenih pneumatskom litotripsijom: kod 6 bolesnika sa bilateralnom kalkulozom i kod 6 kod kojih je veličina kalkulusa u vreme postavljanja dijagnoze iznosila 20 mm ili više. Pored toga, kod 3 (9,4%) bolesnika sa veoma velikim kalkulusom (više od 20 mm) i druga reintervencija je bila neophodna kako bi kalkulus u potpunosti bio dezintegrisan.

Jasno je da je potreba za reintervencijom signifikantno manja u grupi bolesnika lečenih laserskom litotripsijom ($p < 0,05$).

U obe grupe ispitanika kod značajno prisutne stenoze ušća uretera postojala je potreba za balon-dilatacijom: kod 7 (19,4%) bolesnika ispitivane grupe i kod 6 (18,8%) bolesnika kontrolne grupe.

Nije zabeležena statistički značajna razlika u potrebi za balon-dilatacijom ušća uretera ($p > 0,05$).

Potreba za plasiranjem ureternog stenta po završenoj litotripsiji postojala je kod 14 (38,9%) bolesnika ispitivane i kod 12 (37,5%) bolesnika kontrolne grupe.

Nema statistički značajne razlike u potrebi za plasiranjem ureternog stenta u grupama bolesnika ($p > 0,05$).

Prosečno vreme trajanja hospitalizacije u grupi bolesnika lečenih laserskom litotripsijom iznosilo je 2,3 dana (opseg 2-5 dana), dok je u grupi lečenih pneumatskom litotripsijom iznosilo 3,6 dana (opseg 3-7 dana).

Vreme hospitalizacije je signifikantno kraće kod bolesnika lečenih laserskom litotripsijom ($p < 0,05$).

Litotripsija je bila uspešna kod 34 od 36 (94,4%) bolesnika ispitivane i kod 20 od 32 (62,5%) bolesnika kontrolne grupe.

Prisutna je statistički značajna razlika u uspešnosti litotripsije: laserska litotripsija u bubregu je značajno efikasnija od pneumatske litotripsije ($p < 0,05$).

Svi pacijenti sa kalkulusom u pijelonu (10/10, 100%) i čašicama gornjeg pola (10/10, 100%) bili su hirurški izlečeni posle laserske litotripsije. Kod 14 od 16 (87,5%) bolesnika sa kamenom u

čaišicama donjeg pola kalkulus je u potpunosti dezintegriran posle laserske litotripsije, dok je kod 2 (12,5%) bolesnika kalkulus samo parcijalno dezintegriran. Nasuprot tome, kod 12 od 17 (70,6%) bolesnika sa kalkulusom u pijelonu, kalkulus je u potpunosti dezintegriran posle pneumatske litotripsije. Kod 7 od 10 (70%) bolesnika sa kalkulusom u čaišicama gornjeg pola pneumatska litotripsija je bila uspešna. Ni kod jednog bolesnika (0/5) sa kalkulusom u čaišicama donjeg pola pneumatska litotripsija nije dala rezultat.

Uspešnost laserske litotripsije je značajno veća u svim segmentima bubrega ($p < 0,05$).

Nije zabeležena značajna razlika u vremenu praćenja bolesnika ove dve grupe ispitanika: 14 meseci (opseg 6-31 mesec) u grupi ispitanika lečenih laserskom litotripsijom i 15 meseci (opseg 6-36 meseci) u grupi ispitanika lečenih pneumatskom litotripsijom ($p > 0.05$).

Tabela 7. Uspešnost laserske i pneumatske litotripsije u bubregu

Grupa bolesnika	ispitivana	kontrolna
Broj hirurških intervencija	44	47
Vreme anestezije u min. (opseg)	65 (40-90)	75 (40-105)
Reintervencija br. 1	8/36 (22.2%)	12/32 (37.5%)
Reintervencija br. 2	0/36 (0%)	3/32 (9.4%)
Balon-dilatacija ušća uretera	7/36 (19.4%)	6/32 (18.8%)
Plasiranje ureternog stenta	14/36 (38.9%)	12/32 (37.5%)
Dužina hospitalizacije u danima	2.3 (2-5)	3.6 (3-7)
Uspešnost procedure (ukupna)	34/36 (94.4%)	20/32 (62.5%)
Uspešnost procedure (prema lokalizaciji):		
Bubrežna karlica (pijelon)	10/10 (100%)	12/17 (70.6%)
Čašice gornjeg pola	10/10 (100%)	7/10 (70%)
Čašice donjeg pola	14/16 (87.5%)	0/5 (0%)
Vreme praćenja u mesecima (opseg)	14 (6-31)	15 (6-36)

4.2.2. Uspešnost prema parametrima kvaliteta života bolesnika

Kvalitet života (*quality of life*) jesu životne okolnosti kroz koje bolesnik prolazi u vremenu koje sledi posle završenog hirurškog lečenja. Parametre kvaliteta života određivali smo u vremenu od šest meseci posle učinjene hirurške intervencije, isključujući posleoperativni period u trajanju od 10 dana, smatrajući da su eventualne tegobe u tom periodu rezultat same hirurške intervencije.

Parametri kvaliteta života koje smo određivali su:

- bol;
- urinarna infekcija;
- hematurija;
- dizurične smetnje;
- potreba za uzimanjem lekova.

U ispitivanoj grupi (bolesnici lečeni laserskom endoskopskom litotripsijom) prisustvo bola zabeleženo je kod 6 (16,7%) bolesnika, pojava urinarne infekcije kod 3 (8,3%) bolesnika, pojava hematurije kod 4 (11,1%) bolesnika i pojava dizuričnih smetnji kod 3 (8,3%) ispitanika. Potreba za uzimanjem lekova postojala je kod 7 (19,4%) ispitanika (tabela 8).

U kontrolnoj grupi (bolesnici lečeni pneumatskom endoskopskom litotripsijom) prisustvo bola zabeleženo je kod 9 (28,1%) bolesnika, pojava urinarne infekcije kod 7 (21,9%) bolesnika, pojava hematurije takođe kod 7 (21,9%) bolesnika i pojava dizuričnih smetnji kod 6 (18,8%) ispitanika. Potreba za uzimanjem lekova postojala je kod 14 (43,8%) ispitanika.

Upotreba lekova se ne odnosi na lekove propisane za lečenje urolitijaze, već samo na upotrebu antibiotika i analgetika. Svi ispitanici obe grupe tokom perioda ispitivanja redovno su dobijali terapiju urolitijaze.

Prisutna je statistički značajna razlika u pojavi elemenata koji čine kvalitet života bolesnika. Pojava elemenata koji utiču na kvalitet života signifikantno je manja kod bolesnika lečenih laserskom litotripsijom ($p < 0,05$).

Tabela 8. Uspešnost lečenja na osnovu kvaliteta života bolesnika

Grupa bolesnika	ispitivana	kontrolna
Broj bolesnika	36	32
Bol	6 (16,7%)	9 (28,1%)
Urinarna infekcija	3 (8,3%)	7 (21,9%)
Hematurija	4 (11,1%)	7 (21,9%)
Potreba za uzimanjem lekova	7 (19,4%)	14 (43,8%)

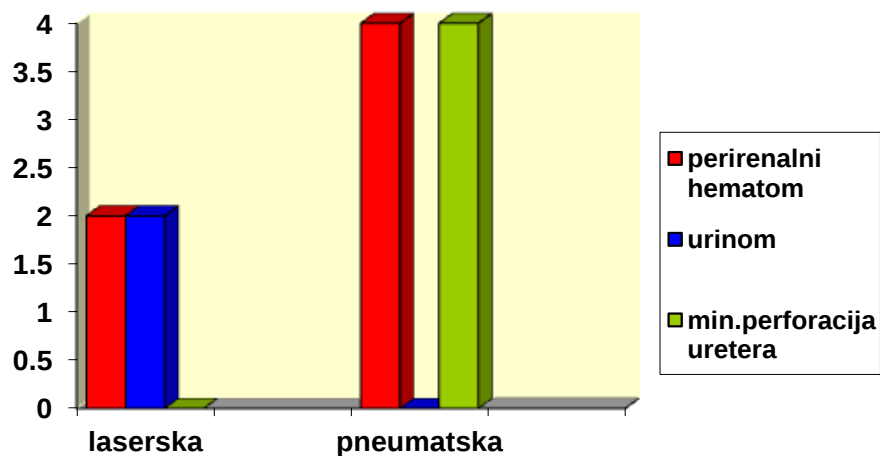
4.3. KOMPLIKACIJE LASERSKE ENDOSKOPSKE LITOTRIPSIJE U POREĐENJU S KOMPLIKACIJAMA KOD PNEUMATSKE LITOTRIPSIJE

U obe grupe ispitanika nisu zabeležene „major“ komplikacije.

U grupi bolesnika lečenih laserskom litotripsijom viđene su „minor“ komplikacije posle dve (4,6%) hirurške intervencije: pojava perirealnog hematoma kod jednog (2,3%) i urinoma kod, takođe, jednog (2,3%) bolesnika (Grafikon 1, Tabela 9).

U grupi bolesnika lečenih pneumatskom litotripsijom viđene su „minor“ komplikacije posle 4 (9,1%) hirurške intervencije: pojava perirealnog hematoma kod dva (4,5%) i minimalna perforacija uretera kod 2 (4,5%) bolesnika.

Zabeležena je statistički značajna razlika u broju komplikacija u ispitivanoj i kontrolnoj grupi: pojava komplikacija je značajno manja u grupi bolesnika lečenih laserskom litotripsijom ($p < 0,05$).



Grafikon 1. Komplikacije laserske i pneumatske litotripsije
Tabela 9. Komplikacije laserske i pneumatske litotripsije

Grupa bolesnika	ispitivana	kontrolna
Ukupan broj komplikacija	2/44 (4.6%)	4/44 (9.1%)
Perirenalni haematom	1/44 (2.3%)	2/44 (4.5%)
Urinom	1/44 (2.3%)	0/44 (0%)
Minimalna perforacija uretera	0/44 (0%)	2/44 (4.5%)

5. DISKUSIJA

Kamen u bubregu pojavljuje se u svim uzrasnim grupama. Granica ove bolesti pomera se ka sve mlađem uzrasnom dobu. Nažalost, upravo kod najmlađih pacijenata javljaju se najteže forme bolesti, odnosno, forme koje su ujedno i najteže za lečenje (145). To su, pre svega, cistinurija i primarna hiperoksalurija. Retko ko očekuje da dete u prvoj ili drugoj godini života može imati jednu ovakvu bolest, pa često dolazi do značajnih dijagnostičkih zabluda. Zbog toga se događa da ne samo roditelji ove dece, nego i mnogi lekari lutaju u potrazi za pravom dijagnozom. Gotovo po pravilu, dijagnoza se postavlja tek pošto se formiraju veliki kalkulusi. U ekstremnim slučajevima deca dolaze u poodmakloj fazi renalne insuficijencije zbog značajne i dugotrajne opstrukcije velikim kalkulusima. Od brzine započinjanja kauzalne medikamentne terapije cistinurije u ranoj fazi bolesti često zavisi složenost i dugotrajnost lečenja. Kod primarne hiperoksalurije, usled nedostatka odgovarajućeg enzima jetre (peroksizomalna alanin glioksilat-aminotransferaza) prava terapija se postiže, nažalost, samo transplantacijom jetre i bubrega. Smatra se da u prvih šest meseci života do izlečenja može doći samo transplantacijom jetre (46). Postavlja se pitanje: koliko realno bolesnika bude dijagnostikovano u prvih šest meseci života?

Kada se postavi dijagnoza urolitijaze, sastavni deo lečenja pripada sprovođenju odgovarajućih dijetetskih mera. Te mere neretko podrazumevaju izostavljanje iz ishrane mnogih namirnica koje se smatraju ključnim za normalan rast i razvoj deteta. U takve namirnice spadaju mleko i mlečni proizvodi (bogat kalcijumom) i meso i mesne preradevine (bogat proteinima životinjskog porekla). Zbog toga se u današnje vreme čine ogromni naponi da se pronađe odgovarajuća ravnoteža između primene dijetetskih mera s jedne, i zdrave ishrane s druge strane, kako bi se obezbedilo adekvatno lečenje i prevencija nastanka kamena u bubregu, i ishrane koja će da obezbedi normalan rast i razvoj deteta. Poslednjih godina zabeleženi su značajni pomaci u ovoj sferi (82,84).

Kod bolesnika sa urolitijazom upotreba rentgenskih aparata je često potrebna, kako u sprovođenju nekih dijagnostičkih (nativna i kontrastna radiografija urotrakta, kompjuterizovana tomografija), tako i terapijskih procedura (pozicioniranje prenosnika energije kod ekstrakorporalne litotripsije (kod novijih aparata rentgenska cev je zamenjena ultrazvučnom

sondom), utvrđivanje pozicije kalkulusa i samih instrumenata tokom izvođenja ureterorenoskopije, retrogradna pijelografija i dr.). Realno je pitanje izloženosti male dece velikim dozama jonizujućeg zračenja. Kontinuirano se čine pokušaji da se konstruišu aparati sa što većom redukcijom doze zračenja. S druge strane, javlja se problem preciznosti i pouzdanosti nalaza dobijenih na taj način. U bliskoj budućnosti očekuje se dalje usavršavanje tih aparata (68).

Tokom lečenja bolesnika od kamena u bubregu koji su bili uključeni u ovu studiju (kao i kod onih koji to nisu), trudili smo se da u što manjem broju slučajeva dete izložimo jonizujućem zračenju. Trudili smo se da što veći broj informacija o stanju urinarnog trakta, prisustvu i lokalizaciji kamena dobijemo na osnovu ultrasonografskih nalaza, u čemu smo značajnu pomoć imali od kolega radiologa. Jedino onda kada ultrazvuk nije bio dovoljan primenjivali smo nativnu radiografiju urinarnog trakta, a samo u izuzetnim slučajevima kontrastnu, intravensku urografiju.

Iako se u anglosaksonskoj literaturi upotreba kompjuterizovane tomografije smatra zlatnim standardom za postavljanje dijagnoze kamena u sistemu mokraćnih puteva, mi ni u jednom slučaju taj dijagnostički metod nismo primenjivali. Sve potrebne informacije crpeli smo iz ultrazvučnih i radiografskih nalaza, a vremenom, kliničko iskustvo smatrali smo dodatnim faktorom u proceni potrebe za primenom endoskopske hirurške intervencije. S druge strane, ustanova u kojoj je sprovedena ova studija ne poseduje aparat za kompjuterizovanu tomografiju gde se upotrebom malih doza zračenja (do 2,2 mSy) postiže zadovoljavajuća prezentacija cilnog tkiva. Koliko je poznato autoru ovog teksta, u Srbiji još uvek ne postoje takvi aparati. Verujemo da će bliska budućnost ovo zapažanje smatrati zastarelim.

Kada je hirurško lečenje u pitanju, jasno se nameće činjenica da je kod mlađe dece lečenje daleko teže, zahtevnije i neizvesnije nego što je to slučaj kod starije dece i adolescenata.

Kod mlađe dece je za izvođenje i nekih dijagnostičkih (kompjuterizovana tomografija) i nekih terapijskih procedura (ekstrakorporalna litotripsija) neophodno izvođenje intervencije u uslovima opšte anestezije, dok kod starije dece to nije slučaj.

Za primenu nekih minimalno invazivnih metoda u prvim godinama života potrebni su instrumenti koji se značajno razlikuju od onih koji se koriste kod starije dece i odraslih. To su, kada je endoskopija u pitanju, razni cistoskopi, semirigidni i fleksibilni ureterorenoskopi, različiti aksesori (*stone-basket*, stentovi, vođice, pomagala za uvođenje instrumenata – *ureteral access sheath*) i drugo. Slično je i sa opremom za perkutanu nefrolitolapaksiju. Takvi instrumenti su

izrazito osetljivi i podložni mehaničkim oštećenjima, kako tokom izvođenja hirurških intervencija, tako i prilikom održavanja i čuvanja. Zbog toga se preporučuje da samo određeni broj instrumentara u operacionim blokovima bude zadužen za održavanje i upotrebu ove opreme. Nežni optički sistemi su vulnerabilni, pa ih laserski zraci vrlo lako oštećuju. Da problem bude još teži, ovi minijaturni instrumenti su višestruko skuplji nego oni koji se koriste kod straije dece i odraslih. Po pravilu, njihov vek je daleko kraći od instrumenata većeg kalibra.

Konačno, kod dece mlađe uzrasne dobi manipulativni prostor unutar šupljina urinarnog trakta je daleko manji nego kod odraslih. Zbog toga, i kada hirurg poseduje odgovarajuće instrumente operaciju je jako teško izvesti. Poseban problem predstavlja širina ureternih ušća. Nekada je potrebno uraditi dilataciju ušća uretera, bilo pasivnu dilataciju plasiranjem ureternog katetera, bilo balon-dilatatorom. Nekada ni na taj način nije moguće rešiti problem. Kod perkutane nefrolitotripsije, i pored upotrebe savremenih, takozvanih *mini-perc* sistema, ne može se opovrgnuti činjenica da se čini jatrogeno oštećenje parenhima bubrega (139,140,146).

Naša studija je još jedna u nizu koja je potvrdila da se urolitijaza javlja u svim uzrasnim grupama. Kako je naš najmlađi bolesnik imao nepunih godinu dana u vreme hirurške intervencije, jasno je da ova bolest pomera svoje granice čak i u period odojčeta. Iako su ovi najmlađi pacijenti i najteži za hirurško rešavanje, srećna je okolnost da je učestalost kamena u bubregu najmanja upravo u uzrastu do dve, odnosno, šest godina. Moglo bi se zaključiti da je složenost hirurškog lečenja obrnuto proporcionalna uzrastu deteta.

S obzirom na to da nije zabeležena statistički značajna razlika u uzrastu bolesnika ispitivane i kontrolne grupe, jasno je da su ove dve grupe bolesnika apsolutno uporedive za dalju analizu uspešnosti laserske i pneumatske nefrolitotripsije.

Većina epidemioloških podataka ukazuje na to da je urolitijaza daleko učestalija kod muškaraca nego kod žena. U novije vreme nemali broj publikacija ukazuje na smanjenje razlike u distribuciji po polu, odnosno, da se gotovo sa identičnom učestalošću javlja i kod osoba muškog i ženskog pola (59). Upravo je i naša studija potvrdila da je učestalost nefrolitijaze kod devojčica i dečaka gotovo identična.

Broj kalkulusnih jedinica, njihova lokalizacija, strana tela na kojoj se javljaju i veličina, individualno se mogu tumačiti za svakog bolesnika. Oni direktno zavise od tipa metaboličkog poremećaja, odnosno, enzimskog deficita, koji su uslovili nastanak kalkulusa (61). Teško je na osnovu podataka iz literature generalizovati zaključak po pitanju ovih karakteristika, uzimajući u

obzir šarolikost podataka u različitim publikacijama iz različitih delova sveta. Ono što je poznato jeste da je u današnje vreme prisustvo kalkulusa u bubregu daleko veće nego u mokraćnoj bešici, za razliku od nekih prošlih vremena, kada je situacija bila obrnuta. Sa industrijalizacijom, promenom socio-ekonomskih uslova i promenama u ishrani, nastale su i promene u lokalizaciji kalkulusa. Kod težih formi urolitijaze, kakve su cistinurija i primarna hiperoksalurija, broj kalkulusa je značajno veći u poređenju sa drugim formama, kao što je kod kalcijum-oksalatnih i uratnih gde su učestaliji solitarni kalkulusi (30,33).

Naša studija je pokazala da su broj, lokalizacija, strana tela i veličina kalkulusa slične u naše dve grupe ispitanika. Stoga je samo poređenje efikasnosti laserske i pneumatske litotripsije verodostojnije. Izuzetak, donekle, predstavlja lokalizacija kalkulusa. Naime, u ispitivanoj grupi najčešća lokalizacija kalkulusa je u čašicama donjeg pola bubrega, dok se u kontrolnoj grupi u tom segmentu kalkulus najređe beleži. Razlog tome jeste sama priroda hirurške endoskopske intervencije: laserska litotripsija se vrši uz pomoć i semirigidnog i fleksibilnog ureterorenoskopa, te je postavljanje indikacije za primenu ove procedure lakše nego kod pneumatske litotripsije, kod koje se primenjuje isključivo semirigidna ureterorenoskopija gde fizički pristup kalkulusu u čašicama donjeg pola bubrega gotovo da nije moguć. Upravo je lokalizacija kalkulusa u donjoj bubrežnoj čašici načinila suštinsku razliku ove dve hirurške metode. Do pojave fleksibilne ureterorenoskopije kalkulus te lokalizacije predstavljao je najveći terapijski problem.

Iako urolitijaza kod dece nije tako česta kao kod odraslih, određena pitanja u vezi pravog izbora terapijskog postupka su slična. Vrlo je teško sa dovoljnom preciznošću odrediti koja je hirurška procedura najefikasnija u svakom pojedinačnom slučaju: ekstrakorporalna litotripsija, pneumatska endoskopska litotripsija, laserska endoskopska litotripsija, perkutana nefrolitotripsija ili otvorena hirurgija (147,148). U zemljama u razvoju, u koje spada i naša zemlja, veliki deo opreme koja je potrebna za sprovođenje ovih hirurških intervencija, nije dostupan.

S druge strane, morfološke i funkcionalne karakteristike dečijeg organizma problem čine mnogo složenijim. Svakako da je uzak urinarni trakt jedna od karakteristika koja instrumentaciju unutar šupljina urinarnog trakta kod dece čini daleko složenijom i zahtevnijom nego kod odraslih (149). Zbog toga je neophodno da endoskopski instrumenti budu prilagođeni za svaku uzrasnu dob. Potrebno je da instrumenti budu dovoljno mali i, u isto vreme, dovoljno efikasni. Bezbednost po bolesnika tokom instrumentacije ne sme da se dovodi u pitanje. Zbog toga je, neretko, rukovanje instrumentima prilagođenim najmlađim uzrasnim grupama izuzetno

zahtevno. Logično se nameće zaključak da, u tom smislu, iskustvo i spretnost hirurga i uigranost tima imaju gotovo presudnu ulogu.

Poslednjih godina na tržištu se pojavljuje sve veći broj ureterorenoskopa malog kalibra koji obezbeđuju sve sigurniji rad kod najmlađe dece (150,151). Druga strana priče tiče se uslova za posedovanje takve opreme u našoj zemlji. S jedne strane, dobar deo savremene opreme nije dostupan na tržištu Srbije u vreme pisanja ove doktorske disertacije, a, s druge strane, funkcionisanje zdravstvenog sistema je takvo da se ne može na adekvatan način ispratiti savremeni tehnološki napredak u minimalno invazivnoj hirurgiji. Očekivanja su da će neskriveni entuzijazam naših lekara prebroditi i takve prepreke, kako bismo u najskorije vreme svoje rezultate poredili sa rezultatima savremenih evropskih i svetskih centara.

Prema preporukama Evropskog udruženja urologa (*European Association of Urology*) ekstrakorporalna litotripsija (*ESWL*) i endoskopska litotripsija navode se kao terapijska opcija prvog izbora u hirurškom lečenju urolitijaze kod dece (123). S druge strane, mnogi pedijatrijski centri navode upravo endoskopsku litotripsiju kao terapijsku opciju prvog izbora (152). Sve je više uverenja da je endoskopska litotripsija, kao bezbedna i efikasna hirurška procedura sa najnižom stopom komplikacija, najmanje invazivan metod hirurškog lečenja urolitijaze, čak i u poređenju sa ekstrakorporalnom litotripsijom (153). Nemali broj autora predlaže kombinaciju više tehnika kao najefikasniji metod lečenja urolitijaze kod dece: intrakorporalne (endoskopske) i ekstrakorporalne litotripsije, endoskopske i perkutane, perkutane i ekstrakorporalne, itd. (150).

Zašto postoje očekivanja da će baš endoskopska litotripsija doživeti procvat u vremenu koje dolazi?

Sve je više studija koje na osnovu svojih udaljenih rezultata ukazuju na negativni uticaj ekstrakorporalne litotripsije na razvoj i funkciju dečijeg bubrega, i pored toga što se smatra da je to najmanje invazivan metod hirurškog lečenja urolitijaze kod dece. Smatra se i da pojava dijabetesa i hipertenzije u kasnijem životnom dobu može biti povezana sa upotrebom ekstrakorporalne litotripsije u dečijem uzrastu. Takođe, kalkulusi koji su najteži za hirurško rešavanje – cistinski i oksalatni, često su bez odgovora na udarne talase kod ekstrakorporalne litotripsije (118).

Perkutana nefrolitotripsija (nefrolitolapaksija) poslednjih godina doživljava značajan napredak u tehnološkom smislu. Za razliku od vremena kada se sa ovom tehnikom započelo kod dece početkom ovog veka, kada je za perkutani pristup bubregu činjen veliki defekt u parenhimu

bubrega, savremeni instrumenti i aksesoari formiraju minimalnu putanju malog kalibra od spoljašnje sredine do kamena u bubregu, čime je traumatizacija tkiva zaista minimalna, a stepen uspešnosti lečenja (*stone-free rate*) na zavidnom nivou. I pored toga, ovaj metod je i dalje daleko invazivniji nego endoskopska litotripsija (140).

U mnogim centrima dečije hirurgije u Srbiji i drugim zemljama jugoistočne Evrope otvorena hirurgija u lečenju kalkuloze urinarnog trakta itekako je zastupljena. To je razumljivo imajući u vidu tehnološku opremljenost i nedostatak uslova za izvođenje minimalno invazivnih hirurških procedura u mnogim centrima. Nažalost, sve okolnosti razvoja medicine poslednjih decenija u ovom delu Evrope uzele su svoj danak. S druge strane, nijedan savremeni protokol za lečenje urolitijaze u svetu ne predviđa više upotrebu otvorene hirurgije. Veruje se da će poboljšanje socio-ekonomskih uslova i napredak medicine u Srbiji stvoriti uslove za formiranje unifikovanih protokola za lečenje ne samo urolitijaze, već i mnogih drugih bolesti u svim delovima Evrope. Praksa je pokazala da je zastupljenost otvorene hirurgije u lečenju kamena u bubregu obrnuto proporcionalna stručnom i tehničko-tehnološkom napretku medicine u određenom delu sveta.

Različite vrste litotriptora koriste se za dezintegraciju kalkulusa u urinarnom traktu: ultrazvučni, elektrohidraulički, pneumatski i laserski (154). U novije vreme u upotrebi su pretežno pneumatski i laserski. Atar i saradnici su u svojoj velikoj seriji bolesnika lečenih od urolitijaze zaključili da je efikasnost pneumatske i laserske litotripsije u mokraćnoj bešici i ureteru gotovo identična (155). Mogućnost migracije kalkulusa prema bubregu je veća tokom pneumatske litotripsije. Takođe, tokom ove vrste litotripsije mogućnost perforacije uretera je veća (156). Međutim, kada je kalkulus lokalizovan u šupljinama bubrega efikasnost laserske litotripsije je znatno veća. Laserska sonda koja vrši prenos energije sa litotriptora na kalkulus je fleksibilna, tako da može na vrlo jednostavan način da se plasira u radni kanal fleksibilnog ureterorenoskopa. Na taj način gotovo svaki anatomski segment bubrega u kome se nalazi kalkulus postaje dostupan litotripsiji. Podaci iz literature pokazuju da je vreme hirurške intervencije tokom laserske litotripsije kraće, da je niža stopa komplikacija i da je ukupna efikasnost (*stone-free rate*) značajno veća kod ovog tipa litotripsije u poređenju s pneumatskom. Efikasnost laserske litotripsije posebno dolazi do izražaja kod kalkulusa sastavljenih od kalcijuma, cistina, oksalata i struvita (147,148,157).

Pneumatska litotripsija predstavlja tehnologiju starijeg datuma od laserske. I pored toga što je laserska litotripsija u početku primenjivana isključivo za kalkuluse u bubregu, ne i u ureteru i

mokraćnoj bešici, mnogi hirurgi su svoje pozitivno iskustvo u primeni laserske litotripsije kod kamena u bubregu preneli i na kalkuluse u ostalim segmentima urinarnog trakta. Praksa je tako pokazala da laserski litotriptori, polako ali sigurno, potiskuju pneumatske. Naše iskustvo je slično; za više od četiri godine primene laserke litotripsije pneumatski litotriptor gotovo da nije korišćen.

Naša studija je pokazala da je ukupan broj hirurških intervencija potrebnih da bi bolesnik u potpunosti bio oslobođen od kalkulusa značajno manji kod laserke litotripsije. Drugim rečima, manji je broj reintervencija. Osim toga, vreme trajanja hirurške endoskopske intervencije je značajno kraće kod laserske u poređenju s pneumatskom litotripsijom.

Jedna od otežavajućih okolnosti kod ureterorenoskopije u dečijem uzrastu jeste širina ušća uretera. Kod jako male dece, uzrasta od jedne ili dve godine, a nekada i kod nešto starije, širina ureternog ušća je tolika da i ureterorenoskop najmanjeg kalibra ne može na bezbedan način da bude transponiran kroz ušće kako bi gornji urinarni trakt bio dostupan endoskopskoj evaluaciji. S druge strane, nezavisno od uzrasta bolesnika, samo prisustvo kalkulusa, njegova migracija iz viših ka nižim segmentima urotrakta i obrnuto, može dovesti do značajnog otoka sluznice ili čak formiranja organske stenoze uretera. Tada je potrebno uraditi dilataciju ušća uretera balon-kateterom, a potom plasirati ureterorenoskop i nastaviti proceduru (158-160). Razumljivo je da je ovo izuzetno zahtevna procedura i da mora da se radi obazrivo, poštujući princip *primum non nocere*.

Opcija ovoj metodi bila bi, tzv. pasivna dilatacija uretera. Podrazumeva stanje kada je nemoguće transponirati ureterorenoskop kroz ušće uretera, te se onda plasira ureterna sonda. Ona se ostavlja nekoliko dana do nekoliko nedelja u ureteru, kada vrši pasivnu dilataciju, dovodeći do toga da se ureterorenoskop po ekstrakciji sonde nesmetano transponira kroz ušće uretera. Pasivna dilatacija uretera je karakteristična za dečiji uzrast, kada su zidovi uretera daleko elastičniji i podložniji ovakvoj vrsti dilatacije nego što je to slučaj kod odraslih. Ovo je, ujedno, i najbezbedniji način dilatacije uretera, bezbedniji od balon-dilatacije. Negativna strane ove procedure jeste potreba za ponovnom intervencijom u opštoj anesteziji po učinjenoj dilataciji. Pasivna dilatacija uretera nije tema ove studije.

Rezultati našeg rada pokazuju da potreba za balon-dilatacijom ušća uretera postoji kod oko petine bolesnika kod kojih se primenjuje endoskopska litotripsija. Kako nema statistički značajne

razlike među grupama ispitanika, zaključujemo da potreba za balon-dilatacijom ušća uretera ne zavisi od primenjene vrste endoskopske hirurške intervencije.

Jedan od načina prevazilaženja ovog problema jeste upotreba savremenih instrumenata malog kalibra. Takav instrument predstavlja semirigidni ureterorenoskop veličine 4,5 Fr, što je do sada instrument najmanjeg kalibra koji je konstruisan za pedijatrijske endourološke procedure. Nažalost, na tržištu naše zemlje još uvek nije prisutan.

Od vremena uvođenja minimalno invazivnih procedura u lečenju bolesnika sa urolitijazom u kliničku praksu, postavljalo se pitanje neophodnosti upotrebe stentova po završenoj endoskopskoj intervenciji. Nekada je procedura podrazumevala obavezno plasiranje ureternog stenta, dok je danas ovaj stav daleko liberalniji. Naime, smatra se da je potrebno plasirati stent (*double J* stent ili ureterni kateter) u slučaju značajnog oštećenja sluznice uretera tokom intervencije, strikture zida uretera zbog prisustva kalkulusa ili zbog moguće opstrukcije lumena uretera kalkulusnim detritusom (160).

Statistička analiza naših rezultata pokazala je da je potreba za plasiranjem ureternog stenta prisutna kod nešto više od trećine bolesnika u obe grupe ispitanika. Proizilazi da potreba za plasiranjem ureternog stenta, takođe, ne zavisi od vrste primenjene hirurške intervencije. Očekujemo da će dalje sticanje iskustava i manja traumatizacija tkiva prilikom endoskopskih intervencija smanjiti broj indikacija za upotrebu stentova.

Negativna strana primene stentova kod dece jeste potreba da se vrlo često ekstrakcija ovih stentova vrši u uslovima kratkotrajne opšte anestezije, što dodatno povećava morbiditet. Tehnološke inovacije uslovile su pojavu stentova koji više meseci bezbedno mogu ostati u urinarnom traktu. Takvih stentova već ima na našem tržištu. Budućnost je u proizvodnji stentova koji će biti resorptivni i neće postojati potreba za njihovom ekstrakcijom, bilo u anesteziji ili bez nje.

Hirurško lečenje kalkuloze urinarnog trakta jedna je od najstarijih hirurških intervencija uopšte. Nekada je stopa mortaliteta tih bolesnika bila izrazito velika. Gledajući kroz prizmu vremena, preživljavanje se povećavalo a dužina hospitalizacije bivala sve kraća. Ne tako davno, bolesnici lečeni klasičnim hirurškim lečenjem provodili su u bolnici i po nekoliko nedelja posle operacije kamena u bubregu. Savremeno doba donelo je minimalno invazivne hirurške procedure, tako da se neke od njih danas sprovode tokom jednodnevne hospitalizacije, a neke i kao ambulantna procedura, kao što je ekstrakorporalna litotripsija. Pneumatska i laserska

litotripsija, prema podacima iz aktuelne literature, opisuju se, takođe, kao procedure kod kojih bolesnik provodi jako malo vremena u bolničkim uslovima (148,149).

Rezultati naše studije nesumnjivo potvrđuju da je vreme hospitalizacije bolesnika lečenih laserskom litotripsijom (2,3 dana) značajno kraće od vremena hospitalizacije bolesnika lečenih pneumatskom litotripsijom (3,6 dana). Razlog tome, svakako, jeste manja invazivnost laserske litotripsije. Međutim, treba uzeti u obzir da je tim koji je radio na ovoj studiji lasersku litotripsiju primenjivao sa već dosta kliničkog iskustva u endoskopskoj litotripsiji, za razliku od pneumatske koju je primenjivao sa daleko manje praktičnog iskustva. Bilo kako bilo, poredeći naše rezultate sa aktuelnim podacima iz literature, dolazimo do podatka da je prosečno vreme hospitalizacije naših bolesnika još uvek značajno duže u odnosu na velike svetske centre koji se bave endoskopskom litotripsijom. Dalje sticanje praktičnih kliničkih iskustava, uvežbanost tima i upotreba savremenih instrumenata i aksesora biće činioci koji će skratiti vreme hospitalizacije budućih bolesnika sa kamenom u bubregu.

U različitim publikacijama navodi se uspešnost laserske litotripsije u opsegu od 77% do 100%. Uygun i saradnici navode uspešnost laserske dezintegracije kamena u bubregu (*stone-free rate*) od 91,9% (133), dok Straub i saradnici navode uspešnost od 94% (151). Uspešnost laserske nefrolitotripsije kod naših bolesnika od 94,4% svakako predstavlja rezultat koji je prihvatljiv i uporediv sa rezultatima velikih studija u svetu. S druge strane, koliko god je uspešnost pneumatske litotripsije u mokraćnoj bešici i ureteru vrlo bliska rezultatima laserske litotripsije, kada je bubrež u pitanju situacija je potpuno drugačija. Naime, sama činjenica da je pneumatsku litotripsiju moguće uraditi isključivo uz pomoć semirigidnog ureterorenoskopa, dolazi do prostornih ograničenja prilikom instrumentacije u bubregu. Poneki kalkulus u bubrežnoj karlici i čašicama gornjeg pola bubrega može biti podložen litotripsiji, dok značajan broj kalkulusa u pijelonu nije dostupan pneumatskoj litotripsiji. Praktično, nijedan kalkulus u čašicama donjeg pola bubrega ne može biti vizualizovan semirigidnim ureterorenoskopom i, samim tim, dostupan energiji pneumatskog litotriptora. Jasno je onda zašto je ukupna uspešnost laserske litotripsije signifikantno veća od uspešnosti pneumatske litotripsije.

Rezultati, kako naše, tako i ostalih studija, pokazuju da prilikom fleksibilne ureterorenoskopije postoje određena ograničenja u dostupnosti kalkulusa u čašicama donjeg pola bubrega laserskoj litotripsiji. Da je drugačije, fleksibilna ureterorenoskopija i laserska litotripsija bile bi gotovo idealna hirurška procedura za svaki kamen u bubregu. Naime, anatomske oblike donjeg pola

bubrega je kod nekih osoba takav, da primenom i najsavremenijeg ureterorenoskopa sa maksimalno mogućom defleksijom (savitljivošću) od 270 stepeni kalkulus u donjem kaliksu ili ne može uopšte da bude podložan vizualizaciji, ili se vizualizuje, ali prilikom uvođenja laserske sonde, bilo one čiji je dijametar 365 μm , bilo one dijametra 230 μm , gubi se stepen defleksije koji je potreban da bi došlo do fizičkog kontakta vrha laserske sonde i kalkulusa. Upravo je to ograničenje laserske dezintegracije kamena u bubregu. Mnogi autori u svetu navode slične probleme sa kalkulusima u čašicama donjeg pola.

Naredne studije i tehnička dostignuća pokazaće koje su to procedure koje bi svaki kalkulus u čašicama donjeg pola bubrega učinile dostupnim endoskopskoj litotripsiji (160).

Dok ne bude rešen taj problem, logično je razmatrati upotrebu alternativnih hirurških metoda za rešavanje problema kamena u donjoj bubrežnoj čašici. Ekstrakorporalna litotripsija (*ESWL*) smatra se metodom koja nije opcija za dezintegraciju kalkulusa u ovom segmentu bubrega. Veliki broj tih kalkulusa su cistinski, što ovaj metod lečenja čini gotovo neprimenljivim. Prema aktuelnom stepenu tehnološkog razvoja savremene opreme za hirurško lečenje kamena u bubregu, opcija za hirurško rešavanje kalkulusa u čašicama donjeg pola bubrega, u slučaju neuspešne endoskopke intervencije, bila bi primena perkutane nefrolitotripsije (*PCNL*) (140,161). Nažalost, u Srbiji još uvek nije zaživela primena ove hirurške tehnike kod dece. Razmatranja za njeno uvođenje su u toku.

U savremenoj literaturi određivanje kvaliteta života (*quality of life*) posle sprovedenog određenog metoda lečenja neke bolesti dosta je popularno. To je samo nadgradnja onoga što je ranije smatrano „izlečenjem“. Znači, nije dovoljno samo „odstraniti“ neku bolest, već i obezbediti uslove da osoba koja je lečena na određeni način ima što manje tegoba i nelagodnosti, da nastavi normalne životne aktivnosti, što sličnije onima koji su postojali pre pojave bolesti koja je predmet lečenja. Parametri koji predstavljaju kvalitet života različiti su, u zavisnosti od prirode same bolesti (162).

Parametri kvaliteta života posle sprovedenog hirurškog lečenja kalkuloze urinarnog trakta kod dece su mnogobrojni. Zavise od uzrasta bolesnika, pola, broja i lokalizacije kalkulusa, prirode metaboličkog poremećaja, odnosno, enzimskog deficita koji je uslovio nastanak urolitijaze, stepena oštećenja urinarnog trakta prisustvom kalkulusa, načina lečenja, postojanja udruženih anomalija, vrste primenjene hirurške intervencije, pojave komplikacija i mnogih drugih faktora (163,164).

U ovoj studiji pokušali smo da odredimo koji su to elementi koji bi uticali na kvalitet života deteta kome je učinjena endoskopska dezintergacija kalkulusa u urinarnom traktu, a koji bi bili, manje ili više, univerzalni za sve uzrasne grupe. Ustanovili smo da su to: pojava bola, prisustvo urinarne infekcije, pojava hematurije (makroskopske) i pojava dizuričnih smetnji. Takođe, jedan od parametara predstavljala bi i potreba za uzimanjem lekova, pre svega analgetika i antibiotika. To se ne odnosi na lekove koji se koriste u redovnoj medikamentnoj terapiji metaboličkog poremećaja ili enzimskog deficita, koji su uslovili nastanak urolitijaze.

Istraživanje ovih parametara se ne odnosi na posleoperativni tok u periodu od deset dana od učinjene endoskopske intervencije, već obuhvata period od jedanaestog posleoperativnog dana do navršenih šest meseci posle litotripsije.

Bol, urinarna infekcija, hematurija i dizurične smetnje predstavljaju realnu mogućnost posle ovakve vrste hirurške intervencije. Nastaju kao posledica stepena oštećenja urotela, destrukcije čašičnog sistema bubrega, oštećenja ureternih ušća, zaostalih fragmenata kamena posle endoskopske fragmentacije, obilnosti spontane evakuacije kalkulsnog detritusa, upotrebe stentova i slično. Upotreba analgetika je logična u slučaju pojave količnih bolova a upotreba antibiotika u slučaju pojave signifikatne urinarne infekcije.

Rezultati naše studije vrlo jasno pokazuju da se bol, hematurija, urinarna infekcija, dizurične smetnje i potreba za uzimanjem lekova javljaju daleko češće posle pneumatske nego posle laserske litotripsije. Proizilazi da je kvalitet života bolesnika daleko veći posle laserske litotripsije.

Sumarno gledajući, uzimajući u obzir rezultate same hirurške intervencije u ispitivanoj i kontrolnoj grupi i parametre kvaliteta života kod ove dve grupe ispitanika, lako je sagledati da je ukupna uspešnost laserske endoskopske litotripsije daleko veća od uspešnosti pneumatske endoskopske litotripsije.

Različite vrste „major“ i „minor“ komplikacija opisuju se kod bolesnika kod kojih je primenjena endoskopska litotripsija: perforacija uretera, perirenalni hematoma, urinom, perforacija bubrega „vodičem“ (*guide-wire*), zaostatak dela aksesora u šupljinama bubrega, sepsa, povreda vaskularne peteljke bubrega, smrtni ishod usled iskrvavljenja, itd.

Nekada dolazi do značajnog oštećenja tkiva bubrega koje se pogrešno može protumačiti oštećenjem usled primenjene hirurške intervencije, a, ustvari, do oštećenja dolazi usled prisustva kalkulusa i posledično nastale opstruktivne uropatije. I pored korektno sprovedenog hirurškog

lečenja nekada je potrebno sprovesti mere privremene zamene bubrežne funkcije, kao što je hemodijafiltracija i hemodijaliza. Zbog toga, u kompleksnom lečenju takvih, najtežih bolesnika sa urolitijazom, neophodan je koordiniran timski rad, pre svega dečijeg urologa, dečijeg nefrologa i anesteziologa.

Učestalost komplikacija je od 0 do 17%. Lečenje se sprovodi prema vrsti komplikacije: konzervativni tretman uz bolnički nadzor, endoskopska ekstrakcija zaostalog stranog tela, plasiranje ureternog stenta, hirurška revizija određenog segmenta urotrakta, reparacija krvnih sudova, nefrektomija, itd. (132,151,165,166).

Na sreću, u obe grupe ispitanika naše studije nije bilo „major“ komplikacija, odnosno, takvih stanja koja su posledica endoskopske litotripsije a koja bi ozbiljno ugrozila zdravlje bolesnika.

Zabeležene su dve „minor“ komplikacije u ispitivanoj grupi: perirenalni hematoma kod jednog i urinom kod drugog bolesnika. Bolesnici su se žalili na bol u lumbalnoj loži, a hematoma, odnosno, urinom, viđeni su ultrazvučno. Kod oba bolesnika primenjena je intravenska antibiotska terapija, mirovanje u postelji, praćenje hemodinamskog stanja bolesnika. Vreme hospitalizacije je produženo do ultrazvučne verifikacije sanacije procesa petog i sedmog dana hospitalizacije.

U kontrolnoj grupi kod dva bolesnika zabeležen je perirenalni hematoma a kod dva minimalna perforacija uretera. Bolesnici sa perirenalnim hematomom lečeni su konzervativno, na isti način kao u ispitivanoj grupi. Minimalna perforacija uretera viđena je tokom same endoskopske litotripsije. Nastala je prolaskom sonde za pneumatsku litotripsiju kroz sve slojeve zida uretera. Kod oba bolesnika plasiran je ureterni stent na kraju intervencije koji je uklonjen posle sedam, odnosno, deset dana.

Iako veće komplikacije nisu zabeležene ni u jednoj grupi ispitanika, može se zaključiti da je pojava komplikacija značajno manja u grupi bolesnika lečenih laserskom litotripsijom. Pojava komplikacija direktno je proporcionalna izboru hirurške tehnike, a, s druge strane, iskustvu hirurga (165,166). Preporuke su, zbog toga, da endoskopsku nefrolitotripsiju vrše najiskusniji hirurzi u toj oblasti ili da izvođenje procedure bude kontrolisano od strane najiskusnijih hirurga. Veće iskustvo hirurga uslovljava, doneke, manju učestalost komplikacija.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu sprovedene studije mogu se doneti sledeći zaključci:

1. Lečenje urolitijaze može biti konzervativno i hirurško. Konzervativno lečenje podrazumeva medikamentni tretman poremećaja koji je uslovio nastanak kalkulusa, kao i sve terapijske procedure koje za cilj imaju stimulaciju prirodnih mehanizama eliminacije kalkulusa iz urinarnog trakta.
2. Metode hirurškog lečenja kamena u bubregu kod dece podrazumevaju klasične, otvorene hirurške metode i metode minimalno invazivne hirurgije: ekstrakorporalnu litotripsiju, endoskopsku litotripsiju, laparoskopsku pijelolitotomiju i perkutanu nefrolitotripsiju.
3. Minimalno invazivne procedure u savremenom dobu imaju apsolutni primat nad metodama otvorene hirurgije u lečenju urolitijaze kod dece. Tendencije su da se otvorena hirurgija ne koristi kao metod lečenja urolitijaze.
4. Ekstrakorporalna litotripsija je manje efikasan metod lečenja kamena u bubregu kod dece od intrakorporalne (endoskopske) litotripsije i povezana je sa većom stopom komplikacija.
5. U vremenu ekspanzije endoskopskih uroloških procedura, primena laparoskopije u lečenju urolitijaze kod dece ima simboličnu ulogu.
6. Laserska endoskopska litotripsija je efikasniji i savremeniji metod lečenja od pneumatske litotripsije za kalkuluse lokalizovane u šupljinama bubrega. Kvalitet života bolesnika daleko je veći posle laserske litotripsije.
7. Primena laserske endoskopske litotripsije povezana je sa nižom stopom komplikacija u odnosu na pneumatsku litotripsiju. Mogućnost nastanka komplikacija obrnuto je

proporcionalna stepenu iskustva hirurškog tima i upotrebi savremenih instrumenata i aksesora.

8. Kod bolesnika kod kojih laserska endoskopska litotripsija nije efikasna potrebno je razmotriti upotrebu alternativnih hirurških metoda, pre svega, perkutane nefrolitotripsije, a u određenim slučajevima i ekstrakorporalne litotripsije. U najkomplikovanijim slučajevima kombinacija više minimalno invazivnih metoda može dovesti do željenog rezultata.
9. Neophodno je dalje usavršavanje ove hirurške metode, kako u tehničko-tehnološkom smislu, tako i u unapređenju same hirurške tehnike. Na taj način se povećava, s jedne strane, efikasnost hirurškog lečenja kamena u bubregu, a, s druge strane, smanjuje se stepen komplikacija.
10. Kombinacija fleksibilne ureterorenoskopije i laserske endoskopske litotripsije predstavlja najmanje invazivan metod hirurškog lečenja urolitijaze kod dece.

7. LITERATURA

1. Shah J, Whithfield HN. Urolithiasis through the ages. *Brit J Urol Int* 2002; 89(8):801-10.
2. Eknayan G. History of urolithiasis. *Clin Rew Bon Min Metab* 2004; 2(3):177-85.
3. Dardioti V, Angelopoulos N, Hadjiconstantinou V. Renal diseases in the Hippocratic era. *Am J Nephrol* 1997; 17(3-4):214-6.
4. Bitsoni M, Galanakis E. Epicurus' death. *World J Urol* 2004 Dec; 22(6):466-9.
5. Sachs M. The prohibition of lithotomy within the Hippocratic Oath: historical and ethical considerations on the history of surgery. *Zentralbl Chir* 2003 Apr; 128(4):341-7.
6. Iorio L. Monastic medicine from the classic era to the renaissance: development of nephrology. *J Nephrol* 2006 May-Jun; 19 Suppl 10:9-13.
7. Abdel-Halim RE, Altwaijiri AS, Elfaqih SR, Mitwalli AH. Extraction of urinary bladder stone as described by Abul-Qasim Khalaf Ibn Abbas Alzahrawi (Albucasis). A translation of original text and a commentary. *Saudi Med J* 2003 Dec; 24(12):1283-91.
8. Richet G. The chemistry of urinary stones around 1800: a first in clinical chemistry. *Kidney Int* 1995 Sep; 48(3):876-86.
9. Dietrich H. Der Lithotripter von Jean Civiale. *Der Urologe B* 2002 Apr; 42(2):130-1.
10. Auge BK, Preminger GM. Update on shock wave lithotripsy technology. *Curr Opin Urol* 2002; 12(4):287-90.
11. Parmar MS. Kidney stones. *Brit Med J* 2004; 328(7453):1420-4.
12. Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol* 2000; 13:65-70.
13. Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis. *Arch Ital Urol Androl* 1996; 68:203-49.
14. Asper R. Epidemiology and socioeconomic aspects of urolithiasis. *Urol Res* 1984; 12:1-5.
15. Bichler KH, Eipper E, Naber K. Urinary infection stones. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19:488-98.
16. Djelloul Z, Djelloul A, Bedjaoui A, Kaid-Omar Z, Attar A, Daudon M, et al. Urinary stones in Western Algeria: study of the composition of 1,354 urinary stones in relation to their anatomical site and the age and gender of the patients. *Prog Urol* 2006; 16:328-35.

17. Daudon M, Bounxouei B, Santa Cruz F, Leite da Silva S, Diouf B, Angwafoo FF, et al. Composition of renal stones currently observed in non-industrialized countries. *Prog Urol* 2004; 14:1151–6.
18. Kroovand RL. Pediatric urolithiasis. *Urol Clin North Am* 1997; 24:173-84.
19. Stapleton FB. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Rev* 1989; 11:21-30.
20. Parks JH, Coe FL. Pathogenesis and treatment of calcium stones. *Semin Nephrol* 1996; 16:398-411.
21. 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. *J Urol* 2012; 188(1):247-52.
22. Choi H, Snyder HM, Duckett JW. Urolithiasis in childhood: current management. *J Pediatr Surg* 1987; 22:158-64.
23. Petrarulo M, Vitale C, Facchini P, Marangella M. Biochemical approach to diagnosis and differentiation of primary hyperoxalurias: an update. *J Nephrol* 1998; 11:23–8.
24. Griffin DG. A review of the heritability of idiopathic nephrolithiasis. *J Clin Pathol* 2004; 57:793–6.
25. Devuyst T, Pirson Y. Genetics for hypercalciuric stone forming diseases. *Kidney Int* 2007; 72:1065–72.
26. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1568–73.
27. Lao M, Kogan BA, White MD, Feustel PJ. High recurrence rate at 5-year follow up in children after upper urinary tract stone surgery. *J Urol*. 2014; 191(2):440-4.
28. Sternberg K, Greenfield SP, Williot P, Wan J. Pediatric stone disease: an evolving experience. *J Urol* 2005; 174:1711–4.
29. Curhan GC. Dietary calcium, dietary protein, and kidney stone formation. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23:261–4.
30. Yoshida O, Terai A, Ohkawa T, Okada Y. National trend of the incidence of urolithiasis in Japan from 1965 to 1995. *Kidney Int* 1999; 56:1899–904.
31. Balaji KC, Menon M. Mechanism of stone formation. *Urol Clin North Am* 1997; 24:1-11.
32. Ryall RL. Glycosaminoglycans, proteins and stone-formation: adult themes and child's play. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:656-66.

33. Sas DJ. An update on the changing epidemiology and metabolic risk factors in pediatric kidney stone disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(8):2062-8.
34. Coe FL, Parks JH. Pathophysiology of kidney stones and strategies for treatment. *Hosp Pract* 1988; 23:185-9.
35. Assimos DG, Holmes RP. Role of diet in the therapy of urolithiasis. *Urol Clin North Am* 2000; 27:255–68.
36. Lemann J. Urinary calcium excretion and net acid excretion: effects of dietary protein, carbohydrate and calories. In: Schwille PO, Smith LH, Robertson WG, Vahlensieck W (eds). *Urolithiasis and related clinical research*. Plenum Press 1985, New York, p 53.
37. New SA. Nutrition Society Medal lecture. The role of the skeleton in acid-base homeostasis. *Proc Nutr Soc* 2002; 61:151–64.
38. Borghi L, Meschi T, Maggiore U, Prati B. Dietary therapy in idiopathic nephrolithiasis. *Nutr Rev* 2006; 64:301–12.
39. Cirillo M, Ciacci C, Lauranzi M, Mellon M, Mazzacca G, De Santo N. Salt intake, urinary sodium and hypercalciuria. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23:265–8.
40. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328:833–8.
41. Barilla DE, Townsend J, Pak CYC. An exaggerated augmentation of renal calcium excretion after oral glucose ingestion in patients with renal hypercalciuria. *Invest Urol* 1978; 15:486.
42. Schwille PO, Hanisch E, Scholz D. Postprandial hyperoxaluria and intestinal oxalate absorption in idiopathic renal stone disease. *J Urol* 1984; 132:650–5.
43. Calvert R, Burgess N. Urolithiasis and obesity: metabolic and technical considerations. *Curr Opin Urol* 2005; 15:113–7.
44. St Lezin M, Hofmann R, Stoller ML, et al. Pyonephrosis: diagnosis and treatment. *Br J Urol* 1992; 70(4):360-3.
45. Smith L, Segura J. *Urolithiasis*. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 1327-52.
46. Milliner DS. Urolithiasis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2004. p.1091-111.

47. Langman CB, Moore ES. Hypercalciuria in clinical pediatrics. A review. Clin Pediatr (Phila) 1984; 23:135-7.
48. Stapleton FB. What is the appropriate evaluation and therapy for children with hypercalciuria and hematuria? Semin Nephrol 1998; 18:359-60.
49. Hoppe B, Leumann E, Milliner DS. Urolithiasis and nephrocalcinosis in childhood. In: Geary DF, Schaefer F, ed. Comprehensive Pediatric Nephrology, 1st ed. Philadelphia: Mosby; 2008. p. 499-525.
50. Johnson SA, Rumsby G, Gregeen SH. Primary hyperoxaluria type II in children. Pediatr Nephrol 2002; 17:597-601.
51. La Manna A, Polito C, Marte A, Iovene A, Di Toro R. Hyperuricosuria in children: clinical presentation and natural history. Pediatrics 2001; 107: 86-90.
52. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Sahin A, Ozen H, Bakkaloglu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitraturia is the most important risk factor. J Urol 2000; 164:162-5.
53. Gil-Peña H, Mejía N, Santos F. Renal tubular acidosis. J Pediatr. 2014; 164(4):691-98.
54. Saravakos P, Kokkinou V, Giannatos E. Cystinuria: current diagnosis and management. Urology. 2014; 83(4):693-99.
55. Rezvani I, Auerbach VH. Primary hyperoxaluria. N Engl J Med. 2013; 369(22):2162-3.
56. Nyhan WL. The recognition of Lesch-Nyhan syndrome as an inborn error of purine metabolism. J Inher Metab Dis 1997; 20:171-8.
57. Rodman JS. Struvite stones. Nephrol 1999; 81:51-9.
58. Sidhu R, Bhatt S, Dogra V. Renal Colic. Ult Clin 2008; 3:159-70.
59. Kokorowski PJ, Hubert K, Nelson CP. Evaluation of pediatric nephrolithiasis. Indian J Urol. 2010 Oct; 26(4):531-5. doi: 10.4103/0970-1591.74453.
60. Tefekli A, Esen T, Ziylan O, Erol B, Armagan A, Ander H, et al. Metabolic risk factors in pediatric and adult calcium oxalate urinary stone formers: is there any difference? Urol Int 2003; 70:273-7.
61. Erbagci A, Erbagci AB, Yilmaz M, Yagci F, Tarakcioglu M, Yurtseven C, et al. Pediatric urolithiasis – evaluation of risk factors in 95 children. Scand J Urol Nephrol 2003; 37:129-33.

62. Asplin J, Parks J, Lingeman J, Kahnoski R, Mardis H, Lacey S. Supersaturation and stone composition in a network of dispersed treatment sites. *J Urol* 1998; 159:1821-5.
63. Parks JH, Coward M, Coe FL. Correspondence between stone composition and urine supersaturation in nephrolithiasis. *Kidney Int* 1997; 51:890-4.
64. Battino BS, De Foor W, Coe F, Tackett L, Erhard M, Wacksman J, et al. Metabolic evaluation of children with urolithiasis: are adult references for supersaturation appropriate? *J Urol* 2002; 168:2568-71.
65. De Foor W, Asplin J, Jackson C, Jackson C, Reddy P, Sheldon C, et al. Results of a prospective trial to compare normal urine supersaturation in children and adults. *J Urol* 2005; 174:1708-10.
66. Coe F, Parks J. *Nephrolithiasis, Pathogenesis and Treatment*, 2nd ed. Chicago: Yearbook Medical, 1988: 1-37.
67. Viprakasit DP, Sawyer MD, Herrell SD, Miller NL. Limitations of ultrasonography in the evaluation of urolithiasis: a correlation with computed tomography. *J Endourol* 2012; 26(3):209-13.
68. Strohmaier WL. Imaging in pediatric urolithiasis—what’s the best choice? *Transl Pediatr* 2015; 4(1):36-40.
69. Ramakumar S, Patterson DE, LeRoy AJ, Bender CE, Erickson SB, Wilson DM. Prediction of stone composition from plain radiographs: a prospective study. *J Endourol* 1999; 13:397-401.
70. Sinclair D, Wilson S, Toi A, Greenspan L. The evaluation of suspected renal colic: ultrasound scan versus excretory urography. *Ann Emerg Med* 1989; 18:556-9.
71. Heidenreich A, Desgrandschamps F, Terrier F. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. *Eur Urol* 2002; 41:351-62.
72. Sheir KZ, Mansour O, Madbouly K, Elsobky E, Abdel-Khalek M. Determination of the chemical composition of urinary calculi by noncontrast spiral computerized tomography. *Urol Res* 2005; 33:99-104.
73. De Leon AD, Xi Y, Champine J, Costa DN. Achieving ideal computed tomographic scan length in patient with suspected urolithiasis. *J Comput Assist Tomogr*. 2014; 38(2):264-7.

74. Kuhns LR, Oliver WJ, Christodoulou E, Goodsitt MM. The predicted increased cancer risk associated with a single computed tomography examination for calculus detection in pediatric patients compared with the natural cancer incidence. *Pediatr Emerg Care* 2011; 27:345-50.
75. Bos D, Kapoor A. Update on medical expulsive therapy for distal ureteral stones: Beyond alpha-blockers. *Can Urol Assoc J* 2014 Nov-Dec; 8(11-12): 442–5.
76. Aydogdu O, Burgu B, Gucuk A, Suer E, Soygur T. Effectiveness of doxazosin in treatment of distal ureteral stones in children. *J Urol* 2009; 182(6):2880-4.
77. Paripović A, Stajić N, Putnik J, Bogdanović R. Nefrolitijaza. U: Zdravković D, urednik. *Problemi u pedijatriji* 2009. Beograd: Zavod za udžbenike; 2010. str. 369-84.
78. Tasic V, Gucev Z. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in children - metabolic and genetic factors. *Pediatr Endocrinol Rev* 2015 Sep; 13(1):468-76.
79. Bogdanović R. Hiperkalciurija. U: Bogdanović R, Radlović N, urednici. *Zbornik predavanja, XII seminar Pedijatrijske škole Srbije*, 2009, str. 197-204.
80. Milenković-Petronić D. Kalcijumski kamen. Nikolić J, urednik. *Kamen u bubregu i drugim mokraćnim organima*. Beograd: Institut za urologiju i nefrologiju; 2002. str. 127-36.
81. Monico CG, Rossetti S, Osion JB, Milliner DS. Pyridoxine effect in type I primary hyperoxaluria is associated with the most common mutant allele. *Kidney Int* 2005; 67:1704-9.
82. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002 Jan; 346(2):77-84.
83. Taylor EN, Curhan GC. Fructose consumption and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008 Jan; 73(2):207-12.
84. Bergsland KJ, Coe FL, White MD, Erhard MJ, Defoor WR, Mahan JD, et al. Urine risk factors in children with calcium kidney stones and their siblings. *Kidney Int* 2012 Feb; 81(11):1140-8.
85. Routh JC, Graham DA, Nelson CP. Epidemiological trends in pediatric urolithiasis at United States freestanding pediatric hospitals. *J Urol* 2010 Sep; 184(3):1100-4.
86. Baştuğ F, Düşünsel R. Pediatric urolithiasis: causative factors, diagnosis and medical management. *Nat Rev Urol* 2012; 9(3):138-46.

87. Kaplon DM, Sterrett S, Nakada SY. Medical management of acute urolithiasis in one American academic emergency room. *BJU Int* 2010; 105(6):856-8.
88. Ilić P, Tričković D, Milanović-Stanković S, Džambasanović S, Kojović V. Hirurški aspekt kalkuloze urinarnog trakta kod dece. U: Zdravković D, urednik. *Problemi u pedijatriji* 2009. Beograd: Zavod za udžbenike; 2010. str. 385-98.
89. Labrecque M, Dostaler LP, Rousselle R, Nguyen T, Poirier S. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute renal colic. A metaanalysis. *Arch Intern Med* 1994; 154:1381-7.
90. Van Laecke E, Oosterlinck W. Physiopathology of renal colic and the therapeutic consequences. *Acta Urol Belg* 1994; 62:15-8.
91. Pillans PI, O'Connor N. Tissue necrosis and necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. *Ann Pharmacother* 1995; 29:264-6.
92. Lee C, Gnanasegaram D, Maloba M. Best evidence topic report. Rectal or intravenous non-steroidal antiinflammatory drugs in acute renal colic. *Emerg Med J* 2005; 22:653-4.
93. Roshani A, Falahatkar S, Khosropanah I, Roshan ZA, Zarkami T, Palizkar M et al. Assessment of clinical efficacy of intranasal desmopressin spray and diclofenac sodium suppository in treatment of renal colic versus diclofenac sodium alone. *Urology* 2010; 75:540-2.
94. Fraga A, de Almeida M, Moreira-da-Silva V, Sousa-Marques M, Severo L, Matos-Ferreira A et al. Intramuscular etofenamate versus diclofenac in the relief of renal colic: a randomised, single-blind, comparative study. *Clin Drug Investig* 2003; 23:701-6.
95. Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ* 2004; 328:1401.
96. Safdar B, Degutis LC, Landry K, Vedere SR, Moscovitz HC, D'Onofrio G. Intravenous morphine plus ketorolac is superior to either drug alone for treatment of acute renal colic. *Ann Emerg Med* 2006; 48:173-81.
97. Bektas F, Eken C, Karadeniz O, Goksu E, Cubuk M, Cete Y. Intravenous paracetamol or morphine for the treatment of renal colic: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med* 2009; 54:568-74.

98. Sigala S, Dellabella M, Milanese G, Fornari S, Faccoli S, Palazzolo F, et al. Evidence for the presence of alpha1adrenoceptor subtypes in the human ureter. *Neurourol Urodyn* 2005; 24:142-8.
98. Clayman RV. Effectiveness of nifedipine and deflazacort in the management of distal ureter stones. *J Urol* 2002; 167(2 Pt 1):797-8.
99. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. *J Urol* 2003; 170(6 Pt 1):2202-5.
100. Springhart WP, Marguet CG, Sur RL, Norris RD, Delvecchio FC, Young MD, et al. Forced versus minimal intravenous hydration in the management of acute renal colic: a randomized trial. *J Endourol* 2006; 20:713-6.
101. Kober A, Dobrovits M, Djavan B, Marberger M, Barker R, Bertalanffy P, et al. Local active warming: an effective treatment for pain, anxiety and nausea caused by renal colic. *J Urol* 2003; 170:741-4.
102. Frick J, Kohle R, Kunit G. Extracorporeal shock wave lithotripsy in childhood. *Pediatr Padol* 1988; 23:47-52.
103. Fuchs AM, Coulson W, Fuchs GJ. Effect of extra corporeally induced high- energy shock wave on rabbit kidney and ureter: a morphologic and functional study. *J Endourol* 1988; 4:341-3.
104. Nelson CP, Diamond DA, Cendron M, Peters CA, Cilento BG. Extracorporeal shock wave lithotripsy in pediatric patients using a late generation portable lithotripter: experience at Children's Hospital Boston. *J Urol* 2008 Oct; 180(4 Suppl):1865-8.
105. 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; 19:768-73.
106. Jee JY, Kim SD, Cho WY. Efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy in pediatric and adolescent urolithiasis. *Korean J Urol*. 2013 Dec; 54(12):865-9.
107. Ercil H, Alma E, Bas O, Sener NC, Vuruskan E, Kuyucu F, et al. Treatment of moderate sized renal pelvis calculi: stone clearance time comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and retrograde intrarenal surgery. *Urol J* 2016 Mar; 13(1):2490-5.

108. Kurien A, Symons S, Manohar T, Desai M. Extracorporeal shock wave lithotripsy in children: equivalent clearance rates to adults is achieved with fewer and lower energy shock waves. *BJU Int* 2009 Jan; 103(1):81-4.
109. Ather MH, Noor MA. Does size and site matter for renal stones up to 30 mm in size in children treated by extracorporeal lithotripsy? *Urology* 2003; 61: 212–15.
110. Ozgur Tan M, Karaoglan U, Sen I, Deniz N, Bozkirli I. The impact of radiological anatomy in clearance of lower calyceal stones after shock wave lithotripsy in paediatric patients. *Eur Urol* 2003; 43:188–93.
111. Lottmann HB, Traxer O, Archambaud F, Mercier-Pageyral B. Monotherapy extracorporeal shock wave lithotripsy for the treatment of staghorn calculi in children. *J Urol* 2001; 165(6 Pt. 2):2324–7.
112. Al-Busaidy SS, Prem AR, Medhat M. Pediatric staghorn calculi: the role of extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy with special reference to ureteral stenting. *J Urol* 2003; 169(2):629–33.
113. Farhat WA, Kropp BP. Surgical treatment of pediatric urinary stones. *AUA Update Series* 2007; 26 (lesson 3).
114. Gofrit ON, Pode D, Meretyk S, Katz G, Shapiro A, Golijanin D, et al. Is the pediatric ureter as efficient as the adult ureter in transporting fragments following extracorporeal shock wave lithotripsy for renal calculi larger than 10 mm? *J Urol* 2001; 166(5):1862–4.
115. Rassweiler J, Kohrmann KU, Back W, Fröhner S, Raab M, Weber A, et al. Experimental basis of shockwave-induced renal trauma in the model of the canine kidney. *World J Urol* 1993; 11:43-53.
116. Tiede JM, Lumpkin EN, Wass CT, Long TR. Hemoptysis following extracorporeal shock wave lithotripsy: a case of lithotripsy-induced pulmonary contusion in a pediatric patient. *J Clin Anesth* 2003; 15:530-3.
117. Wu HU, Docimo SG. Surgical management of children with urolithiasis. *Urol Clin North Am* 2004; 31:589-94.
118. Muslumanoglu AY, Tefekli A, Sarilar O, Binbay M, Altunrende F, Ozkuvanci U. Extracorporeal shock wave lithotripsy as first line treatment alternative for urinary tract stones in children: a large scale retrospective analysis. *J Urol* 2003; 170:2405–8.

119. Young HM, McKay RW. Congenital valvular obstruction of the prostatic urethra. *Surg Gynecol Obstet* 1929; 48:509-11.
120. Shepherd P, Thomas R, Harmon EP. Urolithiasis in children: innovations in management. *J Urol* 1988; 140:790-2.
121. Van Savage JG, Palanca LG, Andersen RD, Rao GS, Slaughenhaupt BL. Treatment of distal ureteral stones in children: similarities to the American Urological Association guidelines in adults. *J Urol* 2000; 164(3 Pt. 2):1089–93.
122. Rizvi SA, Naqvi SA, Hussain Z, Hashmi A, Hussain M, Zafar MN, et al. Management of pediatric urolithiasis in Pakistan: experience with 1,440 children. *J Urol* 2003; 169(2):634–7.
123. Smaldone MC, Cannon GM Jr, Wu HY, Bassett J, Polsky EG, Bellinger MF, et al. Is ureteroscopy first line treatment for pediatric stone disease? *J Urol* 2007; 178(5):2128–31.
124. Cannon GM, Smaldone MC, Wu HY, Bassett JC, Bellinger MF, Docimo SG, et al. Ureteroscopic management of lower-pole stones in a pediatric population. *J Endourol*. 2007 Oct; 21(10):1179-82.
125. Shaikh AR, Shaikh QA, Shaikh AF, Soomro MI, Shaikh NA, Jokhio AH. Ureterolithotripsy with semi-rigid ureteroscope: an early experience with 100 cases. *J Surg Pak* 2007; 12:98-101.
126. Abdelshehid C, Ahlering MT, Chou D, Park HK, Basillote J, Lee D, et al. Comparison of flexible ureteroscopes: deflection, irrigant flow and optical characteristics. *J Urol* 2005; 173:2017-21.
127. Mulvaney W. Attempted disintegration of calculi by ultrasonic vibration. *J Urol* 1953; 70:704-6.
128. Yutkin J. Electrohydraulic Lithotripsy. English translation for US Department of Commerce, Office of Technical Services, 1955: Dic 62-15184 MDL 1207/1-2.
129. Schulze H, Haupt G, Piergiovanni M, Wisard M, von Niederhausen W, Senge T. The Swiss Lithoclast: a new device for endoscopic stone disintegration. *J Urol* 1993; 149:15-18.
130. Degirmenci T, Gunlusoy B, Kozacioglu Z, Arslan M, Koras O, Arslan B, et al. Comparison of Ho:YAG laser and pneumatic lithotripsy in the treatment of impacted ureteral stones: an analysis of risk factors. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014 Mar; 30(3):153-8.

131. Hamid A, Wani MS, Wazir S. Intracorporeal lithotripsy for ureteral calculi using Swiss Lithoclast: SKIMS Experience. *JK Science* 2005; 7:195-8.
132. Uygun I, Okur MH, Aydogdu B, Arayici Y, Isler B, Otcu S. Efficacy and safety of endoscopic laser lithotripsy for urinary stone treatment in children. *Urol Res* 2012; 40(6):751-5.
133. Jeon SS, Hyun JH, Lee KS. A comparison of holmium YAG laser with Lithoclast lithotripsy in ureteral calculi fragmentation. *Int J Urol* 2005; 12:544-7.
134. Woodside JR, Stevens GF, Stark GL, Borden TA, Ball WS. Percutaneous stone removal in children. *J Urol* 1985; 134:1166-7.
135. Nagele U, Schilling D, Anastasiadis AG. Minimally invasive percutaneous nephrolitholapaxy. *Urologie A* 2008; 47:1068-73.
136. Nouralizadeh A, Basiri A, Javaherforooshzadeh A, Soltani MH, Tajali F. Experience of percutaneous nephrolithotomy using adult-size instruments in children less than 5 years old. *J Pediatr Urol* 2009 Oct; 5(5):351-4.
137. Ammenti A, Pelizzoni A, Cecconi M, Molinari PP, Montini G. Nephrocalcinosis in children: a retrospective multi-centre study. *Acta Paediatr* 2009; 98(10):1628–31.
138. D'Souza N, Paul S. Mini percutaneous nephrolithotomy for renal calculi in paediatric patients: A review of twenty cases. *Urol Ann* 2016 Jan-Mar; 8(1):16-9.
139. Çıtamak B, Altan M, Bozacı AC, Koni A, Doğan HS, Bilen CY, et al. Percutaneous nephrolithotomy in children: 17 years of experience. *J Urol* 2015 Dec 9. pii: S0022-5347(15)05394-X.
140. Desai MR, Kukreja RA, Patel SH, Bapat SD. Percutaneous nephrolithotomy for complex pediatric renal calculus disease. *J Endourol* 2004; 18(1):23–7.
141. Lee RS, Passeroti CC, Cendron M, Estrada CR, Borer JG, Peters CA, et al. Early results of robot assisted laparoscopic lithotomy in adolescents. *J Urol* 2007 Jun; 177(6):2306-10.
142. Ghani KR, Trinh QD, Jeong W, Friedman A, Lakshmanan Y, Omenon M, et al. Robotic nephrolithotomy and pyelolithotomy with utilization of the robotic ultrasound probe. *Int J Braz J Urol* 2014 Jan-Feb; 40(1):125-6; discussion 126.
143. Paik ML, Wainstein MA, Spirnak JP, Hampel N, Resnick MI. Current indications for open stone surgery in the treatment of renal and ureteral calculi. *J Urol* 1998; 159:374-9.

144. Rizvi SA, Sultan S, Ijaz H, Mirza ZN, Ahmed B, Saulat S, et al. Open surgical management of pediatric urolithiasis: A developing country perspective. *Indian J Urol* 2010 Oct; 26(4):573-6.
145. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:241-8.
146. Hwang K, Mason MD, Peters CA. Clinical practice: surgical approaches to urolithiasis in children. *Eur J Pediatr* 2011;170:681-8.
147. Unsal A, Resorlu B. Retrograde intrarenal surgery in infants and preschool-age children. *J Pediatr Surg* 2011;46:2195-9.
148. Thomas JC, De Marco RT, Donohoe JM, Adams MC, Brock 3rd JW, Pope JCt. Pediatric ureteroscopic stone management. *J Urol* 2005;174:1072-4.
149. Raza A, Smith G, Moussa S, Tolley D. Ureteroscopy in the management of pediatric urinary tract calculi. *J Endourol* 2005; 19:151-8.
150. Straub M, Gschwend J, Zorn C. Pediatric urolithiasis: the current surgical management. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1239-44.
151. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Straub M. Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology 2010. <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Urolithiasis%202010.pdf>. Accessed 12 Jan 2012.
152. Tan AH, Al-Omar M, Denstedt JD, Razvi H. Ureteroscopy for pediatric urolithiasis: an evolving first-line therapy. *Urology* 2005;65:153-6.
153. Salvadó JA, Mandujano R, Saez I, Saavedra A, Dell'oro A, Dominguez J, et al. Ureteroscopic lithotripsy for distal ureteral calculi: comparative evaluation of three different lithotriptors. *J Endourol* 2012; 26:343-6.
154. Atar M, Bodakci MN, Sancaktutar AA, Penbegul N, Soylemez H, Bozkurt Y, et al. Comparison of pneumatic and laser lithotripsy in the treatment of pediatric ureteral stones. *J Pediatr Urol* 2013; 9:308-12.

155. Elashry OM, Tawfik AM. Preventing stone retropulsion during intracorporeal lithotripsy. Nat Rev Urol 2012; 9:691-8.
 156. Sofer M, Binyamini J, Ekstein PM, Bar-Yosef Y, Chen J, Matzkin H, et al. Holmium laser ureteroscopic treatment of various pathologic features in pediatrics. Urology 2007; 69:566-9.
 157. Copelovitch L. Urolithiasis in children: medical approach. Pediatr Clin North Am 2012; 59:881-96.
 158. Dogan HS, Onal B, Satar N, Aygun C, Piskin M, Tanriverdi O, et al. Factors affecting complication rates of ureteroscopic lithotripsy in children: results of multi-institutional retrospective analysis by Pediatric Stone Disease Study Group of Turkish Pediatric Urology Society. J Urol 2011; 186: 1035-40.
 159. Başeskioğlu B, Sofikerim M, Demirtaş A, Yenilmez A, Kaya C, Can C. Is ureteral stenting really necessary after ureteroscopic lithotripsy with balloon dilatation of ureteral orifice? A multi-institutional randomized controlled study. World J Urol 2011; 29:731-6.
 160. Resorlu B, Oguz U, Resorlu EB, Oztuna D, Unsal A. The impact of pelvicaliceal anatomy on the success of retrograde intrarenal surgery in patients with lower pole renal stones. Urology 2012 Jan; 79(1):61-6.
 161. Zaren S, Satar N, Bayazit Y, Bayazit AK, Payasli K, Ozkeçeli R. Percutaneous nephrolithotomy in the management of pediatric renal calculi. J Endourol 2002; 16:75-8.
 162. Pagnin D, de Queiroz V. Comparison of quality of life between medical students and young general populations. Educ Health (Abingdon). 2015 Sep-Dec; 28(3):209-12.
 163. Penniston KL, Nakada SY. Treatment expectations and health-related quality of life in stone formers. Curr Opin Urol. 2016 Jan; 26(1):50-5.
-

164. Parr JM, Desai D, Winkle D. Natural history and quality of life in patients with cystine urolithiasis: a single centre study. *BJU Int*. 2015 Oct; 116 Suppl 3:31-5.
165. Atis G, Gurbuz C, Arikan O, Canat L, Kilic M, Caskurlu T. Ureteroscopic management with laser lithotripsy of renal pelvic stones. *J Endourol* 2012; 26:983-7.
-
166. Aboumarzouk OM, Somani B, Monga M. Safety and efficacy of ureteroscopic lithotripsy for stone disease in obese patients: a systematic review of the literature. *BJU Int* 2012; 110(8 Pt B):E374-80.

BIOGRAFIJA

Mr sci.med.dr **Predrag Ilić** rođen je 4.oktobra 1970. godine u Zaječaru.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu završio je 1997. godine sa prosečnom ocenom 8,11.

Specijalizaciju iz dečije hirurgije završio je 2003. godine sa odličnim uspehom.

Zvanje magistra medicinskih nauka stekao je 2009. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, odbranivši rad pod nazivom: „Značaj minimalno invazivnog pristupa u hirurškom lečenju primarnog vezikoureternog refluksa kod dece“.

Užu specijalizaciju iz dečije urologije završio je 2011. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, odbranivši rad pod nazivom: „Mogućnosti endoskopskog lečenja urolitijaze kod dece“.

Edukaciju iz oblasti pedijatrijske onkološke hirurgije obavio je u Nacionalnom centru za lečenje tumora (*Istituto nazionale dei tumori*) u Milanu 2011. godine.

Edukaciju iz oblasti laserske endoskopske litotripsije obavio je u Parizu 2012. godine.

Zaposlen je na Klinici za dečiju hirurgiju Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ još od završetka Medicinskog fakulteta 1997.godine. Od aprila 2011. godine obavlja funkciju načelnika odeljenja urologije u toj ustanovi.

Član je Evropskog i Svetskog udruženja dečijih hirurga od 2004. godine.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a PREDRAG ILIĆ

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Uloga laserske endoskopske litotripsije u hirurškom lečenju urolitijaze kod dece“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 25.05.2016.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora __Predrag Ilić__

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada "Uloga laserske endoskopske litotripsije u hirurškom lečenju urolitijaze kod dece"

Mentor __Prof.dr Miroslav Đorđević__

Potpisani __Predrag Ilić__

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, __25.05.2016.____

Potpis doktoranda



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Uloga laserske endoskopske litotripsije u hirurškom lečenju urolitijaze kod dece“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu, 25.05.2016.

Potpis doktoranda



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.