

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Otaš R. Durutović

**PROCENA EFEKATA PERKUTANE
NEFROLITOLAPAKSIJE U LEČENJU
BOLESNIKA SA KAMENOM U
BUBREGU**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Otaš R. Durutović

**EVALUATION OF PERCUTANEOUS
NEPHROLITHOTOMY EFFICACY IN
THE TREATMENT OF PATIENTS
WITH KIDNEY STONE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

MENTOR:

Prof. dr Zoran Džamić, vanredni profesor na katedri hirurgije – urologija,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Dragica Milenković-Petronić**, vanredni profesor na katedri
hirurgije – urologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. **Prof. dr Aleksandar Vuksanović**, vanredni profesor na katedri
hirurgije – urologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. **Prof. dr Goran Marušić**, redovni profesor na katedri
hirurgije – urologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

DATUM ODBRANE: _____

**NASLOV: PROCENA EFEKATA PERKUTANE NEFROLITOLAPAKSIJE U
LEČENJU BOLESNIKA SA KAMENOM U BUBREGU**

SAŽETAK

Uvod: Perkutana nefrolitolapaksija (PCNL) predstavlja metodu izbora u lečenju kamena (kalkulusa) u bubregu većeg od 2 cm. Metoda pripada grupi endoskopskih minimalno invazivnih procedura. Uprkos manjoj invazivnosti u odnosu na otvorene hirurške tehnike, metoda ima i svoje specifičnosti, na polju bezbednosti i potencijalnih komplikacija. Pristup kamenu se obavlja širenjem kanala kroz parenhim bubrega, nakon ulaska iglom do željenog dela sabirnog sistema bubrega i kamena. Kao i ostale tehnike fragmentisanja kamena u bubregu i PCNL može da ima uticaj na bubrežnu funkciju.

Cilj: Analiza (1) uspešnosti PCNL u lečenju kamena u bubregu u odnosu na veličinu, anatomske odnose i lokalizaciju, (2) učestalosti komplikacija kod bolesnika lečenih ovom metodom, u odnosu na veličinu, anatomske odnose i lokalizaciju, (3) uticaja metode na bubrežnu funkciju i eventualnog stepena oštećenja bubrega i (4) učestalosti recidiva.

Materijal i metode: Kohortnom studijom su obuhvaćeni pacijenti Klinike za urologiju KCS koji su u periodu od 2010. do 2014. godine operisani PCNL metodom, od strane jednog hirurga. Selekcija pacijenata obavljena je prema preporukama za tretman kalkuloze bubrega Evropske asocijacije urologa i svi su imali kamen veći od 2 cm. Nakon sprovedenih radiografskih procedura karakteristike kalkulusa, veličina, broj i položaj, kao i anatomska građa sabirnog sistema bubrega i samog bubrega sagledavani su korišćenjem „Guy’s Stone Score“ klasifikacije (GSS) i bolesnici su svrstavani u jednu od četiri ponuđene kategorije. Klasifikacija komplikacija izvršena je prema modifikovanom Clavien-Dindo sistemu. Uspeh procedure je definisan kao izostanak rezidualnih fragmenata > 3 mm. Bubrežna funkcija je praćena određivanjem β 2-mikroglobulina i mikroalbuminurije. Tri meseca nakon operacije vršena je procena učestalosti recidiva.

Rezultati: Ispitivanu populaciju činilo je 111 bolesnika. Medijana starosti bolesnika je iznosila 48 godina. Medijana veličine kamena iznosila je 51 mm. Najmanji kamen bio promera 21 mm, a najveći 91 mm. Klasifikovani prema GSS klasifikaciji, 16,2% bolesnika je pripadalo grupi GSS 1, 18,9% GSS 2, 26,2% GSS 3 i 38,7% grupi GSS 4.

Na nivou celog uzorka, kompletna fragmentacija i uklanjanje kalkulusa iz bubrega izvedeno je kod 83 pacijenta (75%). Kod svih 18 bolesnika klasifikovanih kao GSS 1 grupa postignut je kompletan uspeh procedure. U grupi GSS 2 uspešnost je iznosila 90,5%, u GSS 3 grupi 79,3%, dok je u GSS 4 uspešnost iznosila 53,5%. U ispitivanom uzorku kod 74 pacijenta (66,7%) nisu postojale postoperativne komplikacije (Clavien 0). Clavien 1 komplikacija je bila prisutna u 18%, Clavien 2 u 10,8%, Clavien 3a stepen 3,6%, dok je kod jednog pacijenta (0,9%) Clavien 4a komplikacija nastala. Logistička regresiona analiza rađena je u cilju predikcije rezidualne kalkuloze i komplikacija. Na osnovu rezultata regresione analize utvrđeno je da su i GSS i veličina kamena značajni prediktori rezidualne kalkuloze u univarijantnom modelu, ali multivarijantno, veličina kamena ostaje statistički značajan predictor dok GSS gubi na značaju. U modelu sa zavisnom komplikacijom, GSS i veličina kamena su značajni prediktori, ali uz daleko manji objašnjeni varijabilitet u odnosu na rezidualnu kalkulozu. U multivarijantnom modelu preoperativno udružena urinarna infekcija i dužina trajanja operacije su snažni nezavisni prediktori pojave komplikacija. Vrednosti β 2-mikroglobulina i mikro albumina u mokraći su beležile značajan porast prvog postoperativnog dana u odnosu na preoperativne, ali su se sedmog postoperativnog dana normalizovale. Analiza učestalosti recidiva tri meseca nakon PCNL je kod 9% bolesnika ustanovila novi kamen.

Zaključak: Perkutana nefrolitolapaksija predstavlja efikasnu i bezbednu hiruršku proceduru u lečenju masivne kalkuloze bubrega, veće od 2 cm, bez štetnog delovanja na funkciju bubrega. Metoda je najefikasnija ukoliko je u pitanju pojedinačni kamen, lokalizovan u bubrežnoj karlici ili jednoj od čašica. Sa povećanjem kompleksnosti kalkulusa smanjuje se efikasnost, a povećava mogućnost pojave komplikacija. Metoda se uspešno i bezbedno sprovodi i korišćenjem pulsne fluoroskopije, uz značajno manje izlaganje zračenju. Učestalost recidiva nakon PCNL je niska.

Ključne reči: Kamen u bubregu, perkutana nefrolitolapaksija, litotripsija, efikasnost, bezbednost, ultrazvučna kontrola pristupa, izlaganje zračenju, pulsna fluoroskopija.

Oblast: Urologija.

Uža oblast: Endourologija, kalkuloza mokraćnih puteva, minimalno invazivna hirurgija.

TITLE: EVALUATION OF PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTOMY EFFICACY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH KIDNEY STONE

ABSTRACT

INTRODUCTION: Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) is considered today as a treatment of choice for kidney stones bigger than 2 cm. PCNL is endoscopic, minimally invasive procedure. Beside its low aggressiveness it is accompanied with few specific, critical steps and possible complications. The crucial step to perform successful and safe procedure is renal access. Precise access to the planed and desired part of the kidney collecting system is followed with careful dilatation of the working tract. As all other techniques of kidney stones disintegration, PCNL can possibly impact renal function.

OBJECTIVE: The aim of the present study was to investigate 1) PCNL efficacy and 2) PCNL safety, overall and dependent on stone complexity, respectively, 3) possible mechanism of impact on renal function and 4) the frequency of stone recurrence.

MATERIAL AND METHODS: The study cohort evaluated all patients of Clinic of urology in Belgrade who underwent PCNL by a single surgeon, between August 2010 and December 2014. The patients were selected according to the Guideline of the European Association of Urology and all stones were bigger than 2 cm. After the appropriate radiological and laboratory investigation the complexity of the stones, but also of kidney anatomy was determined by Guy's Stone Score classification. Stones were classified to one of the four offered groups. Complications were evaluated using modified Clavien-Dindo classification. For detection of possible impact of PCNL on renal function the micro albumin and β 2-microglobulin levels in urine were evaluated. Three months following PCNL the frequency of recurrence was determined.

RESULTS: Study cohort gained 111 patients. The median age of the patients was 48 years, while the median stone diameter was 51 mm. The smallest stone was 21 mm and the biggest 91 mm. According to Guy's Stone Score (GSS) 16,2% of the patients were classified in GSS 1 group, 18,9% in GSS 2, 26,2% in GSS 3 and 38,7% in GSS 4 groups, respectively. The overall efficacy of the study was 75%, as 83 out of 111 patients were stone free after the procedure. Stone-free rate was related to the Guy's Stone Score

classification reaching 100% in GSS 1 cases. In GSS 2 cases the stone free rate was 90.5%, in GSS 3 and GSS 4 cases stone free rate was 79.3% and 53.5%, respectively. Complications were present in 33.3% of the patients, Clavien 1 complications were detected in 18% of the patients, while Clavien 2 and 3a complications presented 10.8% and 3.6%, respectively. In one case (0.9%) Clavien 4a complication developed. In logistic regression model for the PCNL efficacy the stone diameter and Guy's stone score were strong predictors of the success. In multivariate model, the stone size became an independent predictor of the treatments success, while the Guy's stone score lost its value. In the multivariate models focused on complication, the preoperative presence of urinary tract infection and operative time were strong independent predictors. The levels of micro albumin and β 2-microglobulin in urine were significantly evaluated on the first postoperative day, compared to preoperative values. After one week these values have decreased on level without significant difference to preoperative values. Three months following PCNL in 9% of stone free patients new stones were detected.

CONCLUSION: Percutaneous nephrolithotomy is highly effective and safe procedure, with no negative impact on renal function. PCNL shows the highest efficacy in cases of the solitary stone, in the renal pelvis or calices. As the complexity of the stones is increasing, the efficacy is decreasing, while complications can happen more frequently. The recurrence rate after PCNL is low. Following ultrasound-guided puncture during PCNL, the use of pulsed fluoroscopy leads to significantly lower radiation exposure comparing to the use of continuous fluoroscopy. This advantage does not compromise the safety and efficacy of the procedure.

Key words: Percutaneous nephrolithotomy, PCNL, kidney stone, lithotripsy, PCNL efficacy, PCNL safety, ultrasound guidance, pulsed fluoroscopy, radiation exposure.

Area of interest: Urology

Field of interest: Endourology, urolithiasis, minimally invasive surgery, kidney stone treatment, percutaneous surgery.

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	Etiologija	1
1.2.	Patogeneza i patofiziologija	2
1.3.	Klasifikacija kalkuloze bubrega	5
1.3.1.	Klinička podela kalkuloze	7
1.4.	Dijagnostika kalkuloze bubrega	10
1.5.	Lečenje kalkuloze bubrega	11
1.5.1.	ESWL – Metoda usitnjavanja kamena energijom vantelesno generisanih i usmerenih talasa	13
1.5.2.	Endoskopske metode lečenja kalkuloze bubrega	14
1.5.2.1.	Ureterorenoskopija (URS) i Retrogradna intrarenalna hirurgija (RIRS)	14
1.5.2.2.	Perkutana nefrolitolapaksija (PCNL)	15
1.6.	Klinička slika kalkuloze urotrakta	17
1.7.	Uticaj metoda litotripsije na bubrežnu funkciju	19
1.8.	Upotreba jonizujućeg zračenja u lečenju kalkuloze	22
1.9.	Kvalitet života pacijenata sa kalkulozom bubrega	23
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	27
3.	MATERIJAL I METODE	28
3.1.	Instrumenti merenja	28
3.2.	Operativna tehnika	35
3.2.1.	Slikoviti prikaz operativne tehnike PCNL	38
3.3.	Statistička analiza	43
4.	REZULTATI	44
4.1.	Prikaz ispitivane populacije	44
4.1.1.	Demografske karakteristike	44
4.1.2.	Prisustvo jedinog bubrega i anatomskih abnormalnosti	45
4.1.3.	Prisustvo cistinske kalkuloze kod operisanih bolesnika	46
4.1.4.	Prisustvo udružene urinarne infekcije i prouzrokovača	46
4.1.5.	Prisustvo udruženih oboljenja - komorbiditet	47

4.1.6. Intervencije koje su prethodile PCNL	48
4.1.6.1. Udruženost HTA i prethodno sprovedenog ESWL tretmana.	49
4.1.7. Karakteristike kalkulusa – veličina, broj i kompleksnost u ispitivanoj seriji	49
4.1.8. Uspeh procedure – ukupno i po Guy skor (GSS) grupama kompleksnosti	53
4.1.9. Pristupni trakt neophodan za PCNL.....	55
4.1.10. Komplikacije nakon PCNL – ukupno i prema kompleksnosti kamena.....	55
4.1.11. Postoperativno kretanje vrednosti leukocita i hemoglobina	59
4.1.12. Dužina nefrostome i ležanja i udruženost urinarne infekcije	60
4.1.13. Postoperativni porast kreatinina.....	63
4.1.14. Vreme trajanja formiranja prilaznog trakta i cele operacije.....	65
4.1.15. Vreme trajanja fluoroskopije za prilazni trakt i celu operaciju	65
4.2. Multivarijantna analiza.....	66
4.2.1. Multivarijantni modeli za rezidualnu kalkulozu	66
4.2.2. Multivarijantni modeli za pojavu komplikacija	67
4.3. Rezultati PCNL posmatrani kroz tri konsektivna perioda	68
4.3.1. Uspeh PCNL posmatran kroz tri konsektivna perioda	68
4.3.2. Kompleksnost operisanih kalkulusa u tri konsektivna perioda.....	69
4.3.3. Komplikacije PCNL posmatrane kroz tri konsektivna perioda	70
4.4. Uticaj PCNL na vrednost markera tubula i glomerula bubrega	71
4.5. Učestalost recidiva tri meseca nakon PCNL.....	77
4.6. Dodatne litotripsije sprovedene nakon PCNL.....	78
4.7. PCNL i bol u ranom postoperativnom periodu	79
4.8. Uticaj kalkuloze na kvalitet života kod pacijenata operisanih PCNL metodom	81
4.9. Rezultati pulsnom i standardnom fluoroskopijom vođene PCNL.....	82
5. DISKUSIJA	85
6. ZAKLJUČCI.....	104
7. LITERATURA.....	106

1. UVOD

1.1. Etiologija

Prvi tragovi postojanja kalkuloze mokraćnih puteva vode nas u drevni Egipat. Otkriće kamena u bubregu mumija koje datiraju oko 800 godina pre nove ere ukazuje da je kalkuloza stara gotovo koliko i civilizacija. Kalkuloza bubrega predstavlja jedno od najčešćih oboljenja savremenog doba, sa rastućom incidencom i prevalencom. Istraživanja sprovedena na polju učestalosti kalkuloze bubrega ukazala su da na incidencu utiču kako geografski, tako i socio-ekonomski faktori, ali i individualni, kao što su pol i živorina doba (1,2). Zavisno od kontinenta i regiona incidenca se menja, najveća je u Saudijskoj Arabiji gde iznosi 20%, u Severnoj Americi je 13%, dok u Evropi iznosi 0,5-1%. Smatra se da će svaka deseta osoba doživeti renalnu koliku u svom životnom veku, dok je učestalost recidiva čak u 70-80 % bolesnika (3-5). Prema najnovijim podacima postoji trend izjednačavanja učestalosti oboljevanja muškaraca i žena, ogledan kroz smanjenje odnosa sa 3:1 na 2:1. Savremeni način života, sa navikama koje iz njega proističu, se smatra najodgovornijim činiocem i dalje rastuće incidence, kao i smanjenja razlike u polnoj distribuciji (6).

Prisustvo kamena u bubregu u medicini se naziva nefrolitijaza (лат.*nephrolithiasis*). Ovaj naziv izveden je iz grčkih reči (грч.*νεφρό-nephros* (bubreg) i *Λίθος-lithos* (kamen)). U terminologiji je još u upotrebi i naziv urolitijaza (лат.*urolithiasis*), koji je izveden iz grčkih reči (грч.*ούρα-ou̇ron* (mokraća) i *Λίθος-lithos* (kamen)), i u prevodu znači urinarni (mokraćni) kamen i predstavlja širu formulaciju, koja pored kamena u bubregu označava i prisustvo kamena u drugim mokraćnim putevima, ureteru i mokraćnoj bešici, retko i uretri. Najčešći termin koji se koristi za kamen je kalkuloza ipotiče iz latinskog, u kome se kamen *kaže calculus (množina: calculi)*.

Nastajanje kamena u bubregu mogu da doprinesu brojni faktori, što uz različit hemijski sastav, ali i patofiziološke mehanizme čini ovo oboljenje izrazito heterogenim. Postojanje više etioloških podela ukazuju na svu kompleksnost poremećaja, ali i na nepotpuno razumevanje patofizioloških mehanizama u osnovi. Jedna od najčešćih podela kalkule je ona koja etiološki klasifikuje kamenje na ono koje nije infektivnog porekla (kalcijum oksalat, kalcijum fosfat i uratna kalkuloza), kamenje infektivnog porekla (magnezijum amonijum fosfat, karbonat apatit i amonijum urat), genetski uslovljenu kalkulozu (cistinska, ksantinska i 2,8 hidroksiadenin) i kalkulozu kao posledicu korišćenja lekova.

1.2. Patogeneza i patofiziologija

Patogenetski mehanizmi u osnovi kalkuloze bubrega su i danas neistraženi u potpunosti. Istraživanja na ovom polju su ukazivala na različite procese koji leže u osnovi nastanka kamena u bubregu. Dominantne hipoteze koje objašnjavaju mehanizam nastanka kamena su:

- Hipoteza supersaturacije i kristalizacije
- Deficit inhibitora kristalizacije
- Hipoteza kalkuloznog matriksa
- Fenomen epitakse

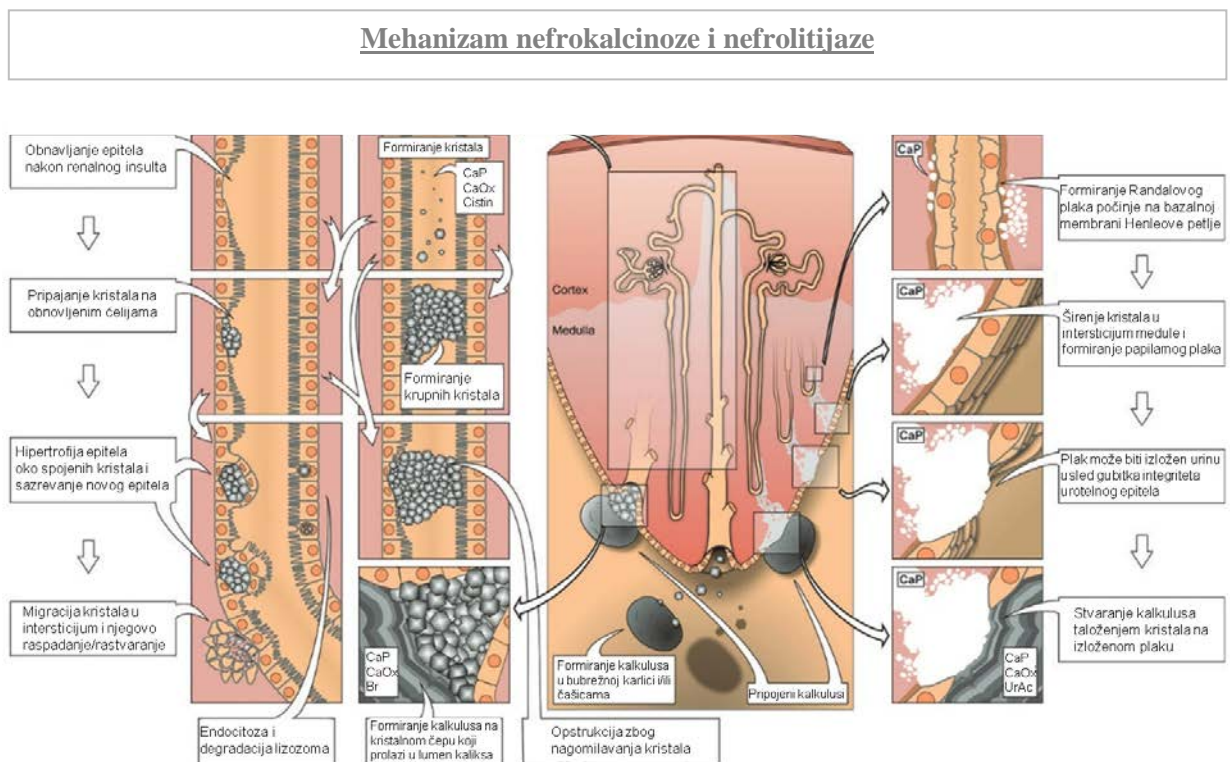
Osnova većine hipoteza se zasniva na prezasićenosti mokraće i kristalizaciji pri određenoj pH vrednosti. Ove teorije su zasnovane na hemijskim procesima, obzirom da je mokraća rastvor, i u laboratorijskim uslovima su uspešno interpretirane (7). Klinička interpretacija je dugo vremena bila nedovoljno jasna, u smislu određivanja početnog mesta kristalizacije – na kom nivou funkcionalnog aparata bubrega započinje. Intranefronska teorija je ukazivala na početak u ćelijama tubula, dok je ekstranefronska teorija zastupala stav da se kamen stvara u samoj mokraći, nakon izlučivanja u sabirni system (8).

Tokom vremena i nakon brojnih studija ni jedna od navedenih teorija nije dokazala svoju superiornost u odnosu na ostale, ostavljajući otvorenu mogućnost da je i više mehanizama aktivirano istovremeno ili sukcesivno. Upravo zbog toga su inicirana dalja

istraživanja, sa uvođenjem elektronske mikroskopije, a u cilju otkrivanja mesta stvaranja kamena u bubregu (9,10).

U oko 80% slučajeva u sastav kamena ulazi kalcijum. Upravo iz ovog razloga najveća nastojanja na polju razumevanja patogeneze kalkuloze bubrega su usmerena na ovaj tip kalkuloze. Nasuprot očekivanjima, sve do nedavno precizan odgovor na ovo pitanje je izostajao. Dugo vremena prihvaćena teorija prevazilaženja praga rastvorljivosti rastvora, sa posledičnom kristalizacijom, jednostavno nije mogla da objasni proces, od samog početka do kraja (11). Gde, kada, na koji način nastaje kamen u takvim uslovima? Nasuprot intranefronskoj teoriji o inicijalnoj kristalizaciji na nivou tubula (12–14), najnovija saznanja sugerišu da je primarno mesto nastajanja plaka na nivou intersticijuma papile (15). Organski matriks i kristali kalcijum fosfata se primarno deponuju duž bazalne membrane Henleove petlje, odakle se šire ka intersticijumu i urotelijumu, formirajući takozvane Randalove ploče. Randalove ploče se mogu jasno videti prilikom endoskopskih intervencija u bubregu. Kristali kalcijum fosfata u ovoj regiji su osnova za dalje stvaranje kalcijum oksalatnog kamena, dodatnim taloženjem matriksa i soli kalcijum oksalata (16). Randalove ploče nisu novo otkriće. Pre skoro osam decenija Randall je opisao postojanje kalcifikacija u papili bubrega, u 20% autopsija (17). Analizom ovih kalcifikacija ustanovljeno je da se radi o apatitu (kalcijum fosfatu). Već tada je Randall ukazao da se radi o mogućim prekursorima kalkulogeneze. Iako zasnovana na jakim dokazima, teorija Randalla nije imala mnogo pristalica, sve dok decenijama nakon njegovog otkrića Evan i saradnicu nisu dokazali da su Randalove ploče prisutne u svim slučajevima idiopatske kalkuloze, dok kod zdravih osoba, bez kalkuloze, nisu bile prisutne (18,19). Po uklanjanju kamena sa papile može da se uoči udubljenje na kamenu, mesto kontakta kamena sa papilom. Mikroskopska kompjuterizovana tomografija kalcijum oksalatnog kamenja je potvrdila ovu teoriju, pronasavši apatit (kalcijum fosfat) na delu kamena koji je bio u kontaktu sa papilom (20). Kristalizacija u tubulima ili kolektornim kanalima nije otkrivena kod pacijenata sa idiopatskom kalcijum oksalatnom kalkulozom. Nakon ovih istraživanja mesto formiranja kamena više nije nepoznanica, potvrđujući staru teoriju Hautmann-a i saradnika, da je „najlogičnije mesto“ za stvaranje kamena regija bubrežne papile (nivo kolektornih cevčica - 50-200 mikrona promera), mesto gde je saturacija mokraće najveća (21). Sam mehanizam

pokretanja, triger za otpočinjanje procesa kristalizacije je vrlo delikatan i smatra se da u njemu ključnu ulogu igraju inhibitori kristalizacije. Kod osoba sa kalkulozom proces kristalizacije se ne zadržava na nivou malih kristala, kao što je to slučaj kod zdravih osoba, odnosno osoba koje ne boluju od kalkuloze bubrega. Proces biva nastavljen formiranjem velikih kristala, kristalnih agregata, čije dimanzije prevazilaze prečnik sabirnih kanalića. Samim tim ovi kristalni agregati bivaju zadržani na mestu stvaranja usled nemogućnosti daljeg prolaska i u novim fazama prezasićenosti koje uslede nastavljaju svoj rast, stvarajući tokom vremena kamen u bubregu (22).



Slika 1. Mehanizam i lokalizacija nastanka kalkulusa u bubregu (Adaptirano iz – Nephrol Dial Transplant (2009) 24: Editorial Review)

Posebnu i specifičnu grupu u smislu mehanizma nastajanja čini cistinska kalkuloza. U njenoj patogenezi bitnu ulogu pored koncentracije, odnosno stepena cistinurije, čini i pH vrednost mokraće. Pri odgovarajućoj pH, ukoliko je koncentracija visoka, stvara se cistinski kamen. Ova vrsta kalkuloze je genetski uslovljena. Ukoliko je u pitanju homozigotna forma, dolazi do stvaranja kalkulusa. U slučaju heterozigota, uprkos evidentnoj hipercistinuriji, ne stvaraju se kalkulusi (23).

1.3. Klasifikacija kalkuloze bubrega

Kalkuloza bubrega se može klasifikovati na više načina. Pored već pomenute podele na osnovu etiopatogenetskih mehanizama nastanka, klasifikacije koje su naročito bitne da se istaknu su klasifikacija prema sastavu kamena, veličini, lokalizaciji, radiografskim karakteristikama, kao i prema riziku od nastanka recidiva.

Tabela 1. Klasifikacija kalkuloze prema hemijskom sastavu (EAU Guideline 2016).

Hemijsko jedinjenje	Mineral	Hemijska formula
Kalcijum oksalat monohidrat	Vevelit	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Kalcijum oksalat dihidrat	Vedelit	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Kalcijum fosfat	Apatit	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \cdot (\text{OH})_2$
Kalcijum hidroksil fosfat	Karbonit apatit	$\text{Ca}_5(\text{PO}_3)_3(\text{OH})$
b-trikalcijum fosfat	Vitlokajt	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Karbonat apatit fosfat	Dalit	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$
Kalcijum hidrogen fosfat	Brushajt	$\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Kalcijum karbonat	Aragonit	CaCO_3
Oktakalcijum fosfat		$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
Mokraćna kiselina	Uricit	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$
Dihidrat mokraćne kiseline	Uricit	$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Amonijum urat		$\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3$
Uratni monohidrat natrijumove kiseline		$\text{NaC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Magnezijum amonijum fosfat	Struvit	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
Fosfat trihidrat magnezijumove kiseline	Njuberit	$\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
Magnezijum amonijum fosfat monohidrat	Ditmarit	$\text{MgNH}_4(\text{PO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$
Cistin		$[\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]_2$
Gips	Kalcijum sulfat dihidrat Cink fosfat tetrahidrat	$\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$
Ksantin		
2,8-Dihidroksiadenin		
Proteini		
Holesterol		
Kalcit		
Kalijum urat		
Trimagnezijum fosfat		
Melamin		
Matriks		
Kalkulusi formirani od lekova	Aktivna jedinjenje koja kristalizuju u urinu	
	Supstance koje ometaju sastav urina	
Kalkulusi formirani od stranih tela		

Sastav kamena predstavlja osnovu za sprovođenje dalje dijagnostike i lečenja. Kao što je prikazano u Tabeli 1. kada se uzmu u obzir samo klinički značajne forme kalkulosa, može se navesti skoro 30 formi različitih po sastavu.

Kalcijumsko kamenje predstavlja oko 80% ukupne kalkuloze bubrega. Najčešće je prisutno u vidu oksalata (mono i bihidrata), fosfata (apatit, brušit), ali i karbonata (aragonit) i sulfata. Kamenje na bazi mokraćne kiseline zauzima značajno mesto unutar grupe kalkulosa koji u svom sastavu ne sadrže kalcijum. Ovakav sastav uzrokuje specifičnosti u njegovoj dijagnostici, ali i lečenju. U sličnom smislu, kliničkih specifičnosti uzrokovanih sastavom, bitno je pomenuti i ksantinsku i cistinsku litijazu, obe povezane sa genetskom predispozicijom.

Veoma značajnu grupu, kako u smislu zastupljenosti, ali i kliničkog značaja predstavlja magnezijum amonijum fosfatno kamenje – struvitna kalkuloza. U pitanju je sekundarna kalkuloza, nastala na osnovi urinarne infekcije. Smatra se da je zastupljena u oko 15-20% kalkuloze bubrega. U osnovi patogeneze ovih kalkulosa je prisustvo aktivne urinarne infekcije prouzrokovane „urea-spliting“ mikroorganizmima. Pod njihovim uticajem razlaže se ureja i stvara alkalna sredina, koja pogoduje taloženju magnezijum amonijum fosfata, udruženog sa karbonat-apatitom u maloj količini (24).

U zavisnosti od čega je kamen sastavljen zavisi i da li će se uočiti prilikom inicijalnog radiološkog snimanja, nativnog snimka urotakta. Prolazak rengen zraka kroz kamen prilikom nativnog snimanja urotakta može dovesti do zablude da se kamen ne nalazi u bubregu ili mokraćnim putevima. Pored radiolucentnih/radiotransparentnih kalkulosa, postoji i značajna grupa kalkulosa koji se slabo vide na nativnom snimku urotakta, upućujući na neophodnost razumevanja raznolikih mogućnosti sastava kamena u mokraćnim putevima i raspoloživih alternativnih i/ili dopunskih metoda u dijagnostici. Korišćenje ultrazvuka u dijagnostici je u velikoj meri doprinelo lakšem prevazilaženju ovog problema, ali većinom ukoliko se kamen nalazi u bubregu. Ukoliko je kamen lokalizovan u ureteru, a sastavljen od radiotransparentnih materija, dijagnostika može biti otežana. U takvim situacijama neophodno je primeniti neku od urografskih metoda, intravensku urografiju ili kompjuterizovanu tomografiju, nativnu i sa urografijom. Bitan preduslov svih kontrastnih metoda u dijagnostici kalkuloze mokraćnih puteva je očuvana

bubrežna funkcija. Ukoliko je, što nije retko, akutna epizoda pokrenutog kamena iz bubrega praćena poremećajem bubrežne funkcije, zavisno od stepena poremećaja, kontrastno snimanje se sprovodi uz specifičnu pripremu i mere opreza, ili se ne može uopšte sprovesti. U takvim situacijama se pristupa eksplorativnoj endoskopskoj proceduri – ureterorenoskopiji (URS) ili retrogradnoj ureteropijelografiju po Chevassu-ju.

Upravo zbog navedenog, ova osobina bubrežne kalkuloze, radiosenzitivnost ili radiotransparentnost je osnova male, ali bitne klasifikacije. Prema tome kako se prikazuju prilikom radiografskog snimanja, nativnog snimka urotrakta, kalkulusi se mogu podeliti u tri grupe.

Radiosenzitivni kalkulusi su oni u čiji sastav ulazi kalcijum – kalcijum oksalat bihidrat, kalcijum oksalat monohidrat i kalcijum fosfatni kalkulusi.

Međukategoriju čine kalkulusi koji se slabo prikazuju na nativnom snimku urotrakta – struvitni kalkulusi (magnezijum amonijum fosfat), apatit i cistinsko kamenje.

Radiotransparentnu grupu kamenja sačinjavaju kalkulusi sačinjeni od mokraćne kiseline (uratna kalkuloza), aminijum uratni, ksantinski, dihidroksadenin i kalkulusi nastali kao posledica korišćenja određenih lekova.

1.3.1. Klinička podela kalkuloze

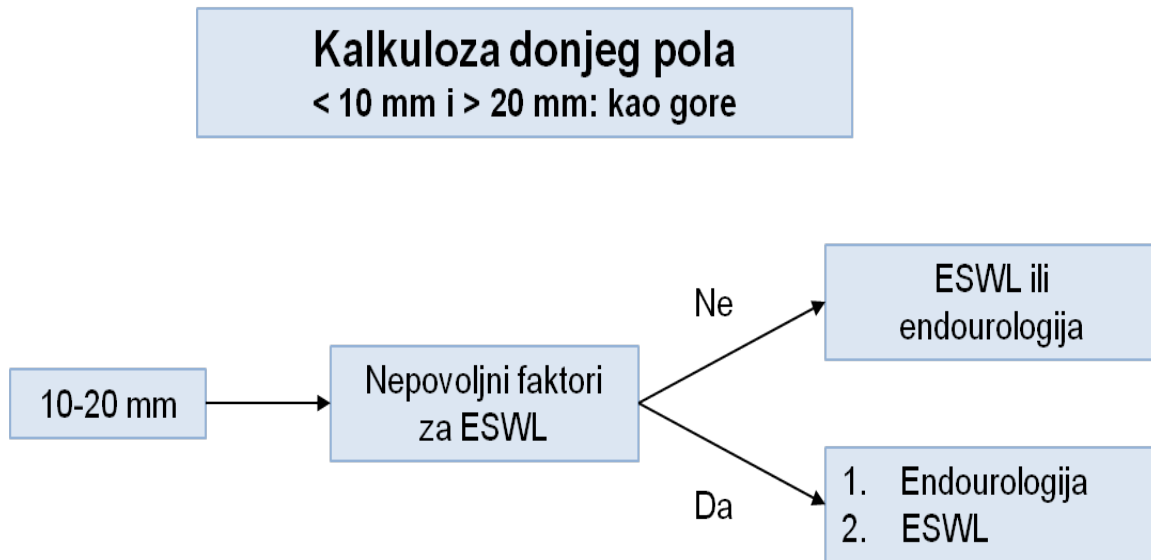
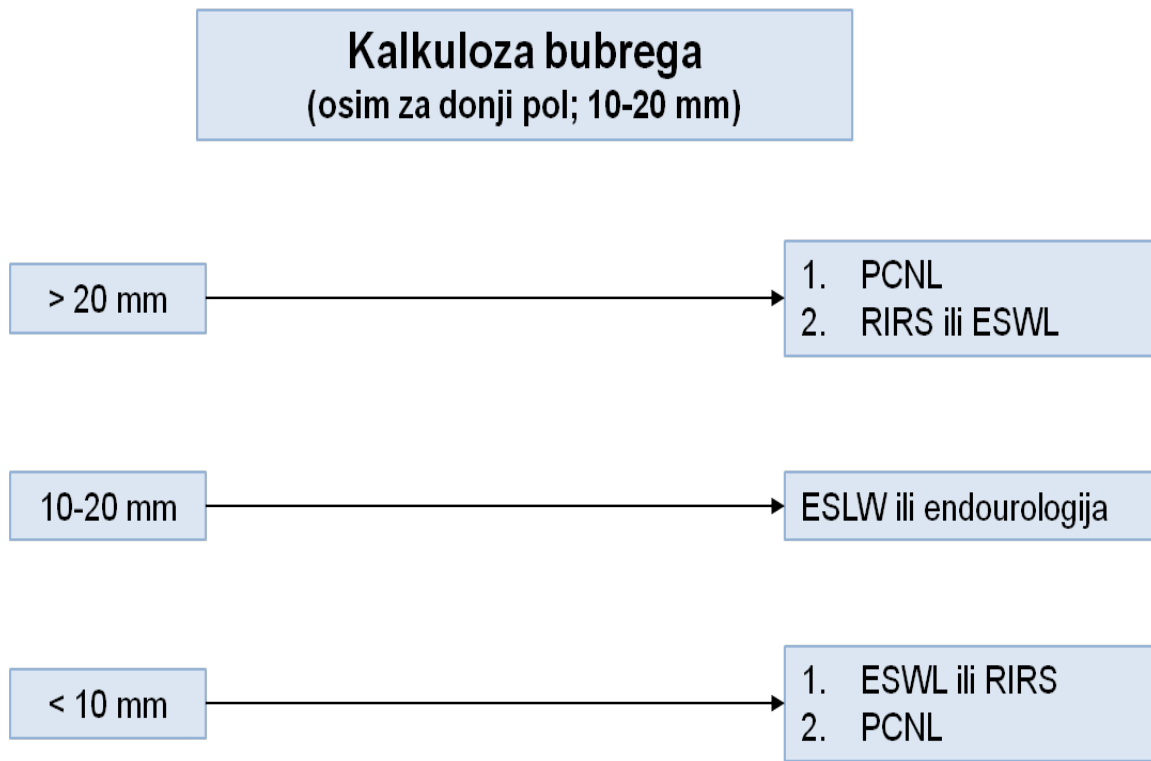
Sa kliničke tačke gledanja, iz vizure urologa, kalkuloza se klasifikuje prema parametrima koji će opredeliti modalitet lečenja. Koji su to faktori koji su ključni u pravilnom i racionalnom odabiru metode lečenja? Na prvom mestu to su veličina i lokalizacija kalkulusa unutar sabirnog sistema bubrega. U uznapredovalim klasifikacijama, koje su usko hirurški i ekspertski usmerene, veličini i lokalizaciji kalkulusa se pridružuju i anatomske karakteristike, kako samog kamena, tako i bubrega i njegovog sabirnog sistema (25).

U zavisnosti od veličine, odnosno najdužeg prečnika, kamen se klasifikuje na onaj koji je manji od 5 mm, 5-10 mm, 10-20 mm i veći od 20 mm.

Prema anatomske lokalizaciji kamen se klasifikuje na: kamen bubrežne čašice, bubrežne karlice, gornje, srednje i donje trećine uretera i kamen mokraćne bešike i uretre.

Najmanje kamenje, promera do 5 i 10 mm, se smatra najlakšim za lečenje. Veličina kamena do 5 mm zahteva konzervativan pristup, u cilju pokušaja stimulisanja eliminacije prirodnim putem. Ukoliko je ovaj pristup neuspešan, tegobe perzistiraju/pojačavaju se ili kamen raste primenjuju se inicijalno manje invazivne metode destrukcije kalkulusa, uz očekivanje da će na taj način stvoreni sitniji fragmenti biti spontano eliminisani kroz prirodne puteve. U slučaju da lečenje ne da željene rezultate pristupa se nekoj od invazivnijih metoda. Mogućnost korišćenja više metoda je karakteristika savremenog pristupa u lečenju kalkuloze urotrakta.

Kamen u bubregu veličine 10 do 20 mm predstavlja posebnu grupu u pristupu. Upravo kod ove veličine kamena u bubregu dolazi do izražaja da se veličina kamena ne može posmatrati izolovano od njegove lokalizacije. Lokalizacija kamena u sabirnom sistemu bubrega značajno opredeljuje odabir metode lečenja, na šta u velikoj meri mogu uticati i anatomske karakteristike i odnosi. Pozicija kamena u donjoj čašici se smatra faktorom koji negativno utiče na uspešnost više metoda u lečenju. Zbog toga je kamen u donjoj čašici bubrega veličine 10 do 20 mm izdvojen kao posebna kategorija u smernicama za lečenje. Anatomske odnosi i individualne karakteristike predstavljaju nezavisni činilac koji se sve više uzimaju u obzir prilikom planiranja lečenja kalkuloze bubrega. U konkretnom slučaju, kada se kamen nalazi u donjoj čašici ovi činioci se analiziraju i slučaj se svrstava u jednu od dve kategorije, u zavisnosti da li postoje faktori koji otežavaju ekstrakorporalnu litotripsiju, ili ne postoje. Sa daljim porastom dimenzija odabir invazivnijih ali i efikasnijih metoda u lečenju dolazi u prvi plan. Veličina kamena veća od 10 mm može da bude činilac koji ukazuje sa velikom verovatnoćom na mogućnost stvaranja velikih fragmenata nakon ESWL procedure. Fragmenti potom mogu tokom eliminacije da prouzrokuju velike tegobe, ali i da prouzrokuju druge probleme, od kojih je najznačajniji zaostanak u ureteru. Nепреpoznat ili dug boravak kamena u ureteru može ugroziti funkciju bubrega. U cilju sprečavanja ovakvih komplikacija, pre sprovođenja ESWL metode kod kamena ove veličine, često se savetuje i insistira na plasiranju JJ stenta. Koliki se značaj pridaje veličini i lokalizaciji kamena u bubregu najbolje svedoči aktuelni algoritam lečenja, prikazan u preporukama izdatim od strane Evropske asocijacije urologa (EAU). (Slika br. 2.)



Slika 2. Algoritam lečenja kalkuloze bubrega prema važećem vodiču EAU (2016)

1.4. Dijagnostika kalkuloze bubrega

U zavisnosti od kliničke slike, da li je u pitanju prva epizoda bubrežne kolike, ili je u pitanju recidivna kalkuloza biraju se odgovarajući dijagnostički protokoli. Već na osnovu samih tegoba koje pacijent navodi moguće je orjentisati se u smislu lokalizacije kamena, da li se sumnja na kamen u bubregu, ili u ureteru. Fizikalni pregled i laboratorijske analize najčešće prethode metodama za vizualizaciju kamena.

Ultrazvuk je procedura kojom se započinje dijagnostika kod urolitijaze. Metoda je danas široko rasrostranjena i pristupačna. Njena velika prednost je da se sprovodi brzo i da obezbeđuje dovoljno podataka za planiranje daljih postupaka. Kamen u bubregu se lako uočava, bilo da se nalazi u čašicama, pijelonu ili ureperopijeličnom vratu. Kamen u ureteru takođe može biti uočen, naročito ukoliko se nalazi na nivou ureterovezikalnog spoja, ali i na višoj lokalizaciji u ureteru ka bubregu, ukoliko postoji dilatacija. Dodatni kvalitet ultrazvuka se ogleda u njegovoj bezbednosti, obzirom da se pacijenti ne izlažu zračenju. Upravo zbog ove karakteristike ultrazvuk se može koristiti kod svih pacijeneta, u pedijatrijskom dobu i kod trudnica. Ultrazvuk u slučaju kamena u ureteru ima senzitivnost od 45% i specifičnost 94%, dok je kod lokalizacije kamena u bubregu senzitivnost 45%, a specifičnost 88% (26,27).

Nativni snimak urotrakta predstavlja metodu u dijagnostici koja se najduže koristi. Jednostavna i pristupačna, dugo vremena je bila važna karika u procesu dijagnostikovanja kamena u mokraćnim putevima. Zbog razlika u sastavu kamena, ali i veličini i lokalizaciji, u ureteru ili bubregu, senzitivnost iznosi 44-77%, a specifičnost 80-87%, po navedenom redu (28). Kao metoda koja koristi jonizujuće zračenje, indikaciono polje primene je uže u poređenju sa ultrazvukom. Prednost ultrazvuka se ogleda samo na nivou inicijalne dijagnostike, dok je za precizniju dijagnostiku potrebno uraditi neku od procedura koje obezbeđuju kompletne podatke o veličini i broju, kao i lokalizaciji kalkulusa. Prateći tehnološki napredak native i kontrastne radiološke procedure (nativni snimak urotrakta i intravenska urografija (IVU) danas bivaju sve više zamenjene kompjuterizovanom tomografijom, bez kontrasta (NCCT), a sa kontrastom po potrebi (29).

Savremeni protokol dijagnostike kalkuloze urotrakta podrazumeva da se odmah posle ultrazvučno postavljene dijagnoze kalkuloze pristupi NCCT, obzirom na njenu

superiornost u odnosu na intravensku urografiju. U takvim situacijama se preporučuje da se ne radi čak ni nativni snimak urotrakta. Pristalice tradicionalnog pristupa imaju jake argumente za polemiku oko ovog pitanja, obzirom da se nativnim snimkom mogu dobiti veoma korisni podaci o eventualnoj radiotransparentnosti kamena, a samim tim i njegovom sastavu, dok IVU može da proceni bubrežnu funkciju i prikaže anatomiju mokraćnih puteva. Argumenti koji favorizuju NCCT su mogućnost analize gustine, unutrašnje strukture i tvrdoće kamena, kao i razdaljine kamena od kože, čime se procenjuje mogućnost uspešnog sprovođenja terapijske ESWL procedure (30). Obzirom na količinu zračenja kojoj su pacijenti izloženi tokom ovih procedura, odluka koje će se metode koristiti mora biti doneta pažljivo, u cilju izbegavanja izlaganja zračenju ponavljanjem ili nepotrebnim korišćenjem radioloških snimanja. Usled želje za što manjim izlaganjem pacijenata zračenju u dijagnostici kalkuloze urotrakta, o čemu će biti govora i u nastavku teksta, danas je u upotrebi i takozvana „low-dose CT“ kompjuterizovana tomografija, prilikom koje se kod osoba sa „body mass index-om“ (BMI) manjim od 30 uspešno otkriva kalkuloza. Senzitivnost ove metode određena multicentričnim studijama iznosi 96,6%, a specifičnost 94,9%. Po pitanju detekcije kamena u ureteru manjeg od 3 mm senzitivnost iznosi 86%, dok je kod kamena većeg od 3 mm senzitivnost 100% (31–33).

1.5. Lečenje kalkuloze bubrega

Kalkuloza urotrakta je praćena intenzivnim tegobama, a renalna kolika se smatra drugim najjačim bolom opisanim u medicini, posle porođajnih bolova (34,35). Upravo zbog činjenice da se sa ovim oboljenjem vrlo često susrećemo u svakodnevnom radu, kao i težine simptoma, proističe i neophodnost adekvatnog pristupa u njegovom lečenju.

Lečenje kalkuloze bubrega se menjalo kroz vekove. Do razvijanja hirurgije kao discipline, lečenje je bilo konzervativno. Hirurgija je potom, do treće dekade XX veka bila suverena metoda u lečenju, skopčana sa značajnom agresivnošću i ograničenim uspehom, usled ne tako retkog zaostajanja dela kamena u bubregu. Ograničavajući faktor otvorenog hirurškog pristupa u lečenju je bila i velika sklonost ka recidivima kod pacijenata koji boluju od ovog oboljenja, pošto je svaka naredna operacija bila povezana sa većim rizikom i smanjenom efikasnošću. Imajući u vidu navedene nedostatke

otvorenog hirurškog pristupa, pojavila se potreba za dodatnim mogućnostima u lečenju (36–38).

Perkutani pristup bubregu, njegovom sabirnom sistemu mokraće, prvi su izveli radiolozi, Weens, Florence i Wickbom 1954. godine, u cilju antegradnog ubrizgavanja kontrasta i radiološke verifikacije dilatacije (hidronefroze) – pijelografije (39,40). Nakon ovog pionirskog poduhvata perkutani pristup bubregu se ubrzano razvija, kako u dijagnostičke svrhe, tako i terapijske. Već 1955. godine Goodwin i sar. plasiraju prvu perkutanu nefrostomu (41). Tek dve decenije nakon uspešnog perkutanog pristupa sabirnom sistemu bubrega Goodwin i Johansson sprovode i publikuju prve perkutane intervencije u cilju uklanjanja kamena iz bubrežne karlice, pijelona (42). Vizualizaciju kamena u pijelonu Goodwin i Johansson su postigli koristeći bronhoskop. Upravo je u to vreme raspoloživa tehnologija predstavljala ograničavajući faktor za značajniji razvoj perkutanog tretmana bubrežne kalkuloze. Tehnike su većinom bile ekstrakcionog tipa, u smislu jednostavnog uklanjanja kamena, ukoliko su to dimenzije omogućavale, kroz prethodno formiran i maturiran trakt (43,44). Nakon ovih koraka dalji napredak u lečenju kalkuloze urotrakta u ranim 80-im godinama XX veka je očekivan u raznovrsnim tehnikama rastvaranja kamenja kroz obezbeđeni perkutani pristup bubregu. Istraživači su u imali velika očekivanja od tehnika rastvaranja kroz perkutano plasirane katetere, u vidu monoterapije, ili kao dodatak nakon operativnih metoda lečenja (45,46). Obzirom da su rezultati izostajali, ili bili skromni i nedovoljni, očekivanja nisu ispunjena. Iako se smatraju rodonačelnicima PCNL metode, ni sami Ferstrom i Johansson nisu bili svesni njenog potencijala, upravo zbog tehnoloških ograničenja instrumentarijuma, kao i zbog u to vreme nemogućnosti usitnjavanja kamena u bubregu. U radu iz 1982. godine oni iznose stav da kalkulusi veći od 20 mm ne bi trebali da budu tretirani perkutano, zbog neophodne prevelike ekstrakcije trakta, odnosno dilatacije tkiva. Elektrohidraulični, a potom i ultrazvučni izvori energije doneli su dalji napredak u tehnici perkutanog lečenja kalkuloze bubrega, obzirom da su omogućili usitnjavanje kamena (47).

Istovremeno sa prvim serijama pacijenata kod kojih je kamen uklanjan perkutanim pristupom, naponi istraživača su bili usmereni i u pravcu razvijanja drugih tehnika lečenja kalkuloze urotrakta. Period 80-ih godina XX veka je period velikog napretka u lečenju

kalkuloze bubrega i uretera. Uporedo sa već pomenutim perkutanim ekstrakcionim i disolucionim tehnikama razvijaju se dve i danas veoma značajne metode, ekstrakorporalna litotripsija (ESWL) i ureterorenoskopija (URS). Iako to nije šire poznato, sami počeci perkutanog pristupa kamenu u bubregu su prethodili ovim metodama (48–51).

Gotovo 90% kalkulusa u bubregu se u tim srednjim 80-im godinama XX veka tretiraju ESWL-om. Cela dekada biva obeležena istraživanjima na polju ove neinvazivne, komforne, ali i efikasne procedure. Uprkos njenoj “minimalnoj” invazivnosti, perkutana nefrolitolapaksija tog trenutka odlazi u drugi plan i taj periodu njenom razvoju obeležava kombinovanje tehnike rastvaranja kamena sa ESWL procedurom (52,53).

Najistrajniji istraživači i urolozi usmereni na lečenje kalkuloze urotrakta ni svih tih godina nisu posustajali, već su kroz tehnološki razvoj gradili novo mesto perkutane hirurgije bubrega (54–58).

Kao što je već prikazano, savremeni algoritam lečenja kalkuloze urotrakta omogućava korišćenje više metoda, zavisno od veličine i lokalizacije kamena u bubregu, kao i anatomskih odnosa i/ili prisustva anomalija. (Slika 2.)

1.5.1. ESWL – Metoda usitnjavanja kamena energijom vantelesno generisanih I usmerenih talasa

Uvođenje ekstrakorporalne litotripsije, metode vantelesnog generisanja i usmeravanja talasa udarnih talasa (extracorporeal shock wave lithotripsy – ESWL), sredinom osamdesetih godina XX veka dovelo je do revolucije u lečenju kalkuloze bubreg (49,59,60). Usmeravanje talasa visoke energije na kalkulus i njegova fragmentacija doprineli su manjoj invazivnosti u lečenju, potiskujući, kao do tada dominantnu opciju, otvorene hirurške intervencije u drugi plan. ESWL metoda je vrlo brzo po uvođenju u kliničku praksu našla široku primenu, tokom vremena pokazujući svoje prednosti, ali i nedostatke. Efikasnost je bila očigledna kod malih kalkulusa, kao i kod pozicije kalkulusa u središnjem ili gornjem delu bubrega (pijelon, gornja i srednja čašična grupa) sa normalnom anatomijom, ali je u slučajevima anatomskih odstupanja, velikih dimenzija ili ukoliko se kalkulus nalazio u donjoj čašičnoj grupi rezultat često izostajao, ili bio

nepotpun. Upravo je kompleksna anatomija sabirnog sistema dugo godina bila ograničavajući faktor uspešnog lečenja kalkuloze bubrega, ograničavajući kako domete otvorene hirurgije, tako i ekstrakorporalne litotripsije (61,62).

Danas je mesto ESWL metode jasno definisano. Obzirom na mnogobrojne mogućnosti u lečenju kalkuloze urotakta, svaka pa i ova metoda se primenjuju u slučajevima kada mogu da pruže maksimalan uspeh u lečenju. ESWL metoda je metoda izbora za kalkulozu bubrega manju od 10 mm, kao i kalkulozu između 10 i 20 mm, sem u slučaju lokalizacije u donjoj čašici. Kod takvih slučajeva je neophodno uzeti u obzir dopunske anatomske parametre i na osnovu njih odabrati najefikasniju metodu litotripsije (63–65).

1.5.2. Endoskopske metode lečenja kalkuloze bubrega

1.5.2.1. Ureterorenoskopija (URS) i Retrogradna intrarenalna hirurgija (RIRS)

Ureterorenoskopija (URS) je endoskopska metoda sagledavanja unutrašnjosti mokraćnih puteva, uretera i sabirnog sistema bubrega (50,66,67). Iako je prvobitno bila namenjena lečenju kalkulusa u ureteru, tokom vremena je unapređena, delom kroz iskustvo smih urologa, a još više kroz tehnološki napredak(68–70). Ureterorenoskopija je danas prerasla u veoma perspektivnu metodu. Razvijanjem fleksibilnih i sve tanjih instrumenata i boljih optika, danas i digitalnih, ova endoskopska metoda se u potpunosti afirmisala i na polju tretmana kalkulusa u bubregu. Otuda i novi naziv - retrogradna intrarenalna hirurgija („retrograde intra renal surgery“ – RIRS) (71–73). Randomizovane multicentrične studije su dokazale efikasnost i bezbednost ove procedure., nakon čega je Marta 2015. godine usledila i korekcija algoritma lečenja kalkuloze bubrega Evropske Asocijacije urologa (74–76). (Slika 2)

U poslednjoj deceniji ureterorenoskopski princip u lečenju kalkuloze bubrega (RIRS) biva sve više upotrebljavan, sa različitim rezultatima. U ekspertskim centrima, specijalizovanim za lečenje kalkuloze bubrega, rezultati su bili najbolji i najčešće su bili direktni rezultat upotrebljene najsavremenije tehnologije.

Poseban pristup koji se danas promovise, sa ciljem što veće kontrole i bezbednosti, a samim tim i efikasnosti endoskopskog lečenja kamena u bubregu predstavlja

kombinovana tehnika ureterorenoskopskog i perkutanog pristupa, nazvana ECIRS tehnika – Endoscopy Combined Intra Renal Surgery) (47). Preliminarni rezultati ove endoskopske tehnike su ohrabrijući, ali obzirom na neophodni instrumentarijum i akcesoare, trenutno su nepristupačni većem broju centara.

1.5.2.2. Perkutana nefrolitolapsija (PCNL)

Perkutani pristup sabirnom sistemu bubrega prvi put je uspešno izveden 1955. godine, a tek dve decenije kasnije grupa urologa je korišćenjem bronhoskopa uspešno uklonila kalkulus iz bubrega(41,42). Od tada se perkutani pristup lečenju kalkuloze bubrega neprestano usavršava, a potom biva i prepoznat kao najefikasniji vid lečenja masivne kalkuloze (77).

Perkutana nefrolitolapsija (PCNL) je minimalno invazivna hirurška procedura. Kroz inciziju manju od 1 cm u lumbalnoj regiji se punkcionom iglom dolazi do planiranog, jedinog ili optimalnog kaliksa/kalkulusa unutar sabirnog sistema bubrega. Potom se preko žice vodilje teleskopskim sistemom dilatatora, pod fluoroskopskom kontrolom, formira kanal za uvođenje nefroskopa, optičkog instrumenta kojim se sagledava unutrašnjost bubrega i uočava kalkulus. Po identifikaciji kalkulusa pristupa se istovremenom usitnjavanju i eliminisanju kalkulusa, upotrebom (ultrazvučnog) litotriptora (sa aspiracionim sistemom). Nakon kompletnog/maksimalnog uklanjanja kalkulusa plasira se nefrostomski kateter u bubreg u cilju izvođenja mokraće prvih par postoperativnih dana (78–80).

Moto savremene medicine, hirurgije i urologije je minimalna invazivost uz maksimalnu efikasnost. Ova minimalno invazivna hirurška metoda pokazala je veliku efikasnost, uz malu stopu komplikacija i smrtnosti, što u eri potpune afirmisanosti minimalno invazivnih metoda predstavlja osnovu trenutnih istraživanja, sa ciljem ispitivanja opravdanosti širenja indikacionog područja. Podrška savremene tehnologije u pogledu fleksibilnih optičkih instrumenata za sagledavanje unutrašnjosti bubrega, kao i dodatnih instrumenata za ekstrakciju kalkulusa iz ranije nepristupačnih delova sabirnog sistema bubrega, dodatno unapređuju domete perkutane nefrolitolapsije. Istraživanja koja su poredila rezultate PCNL sa otvorenim hirurškim procedurama i ESWL metodom kod kalkuloze bubrega veće od 2 cm i/ili prisustva anatomskih abnormalnosti, prisustva

multiplih ili koraliformnih kalkulusa, ukazala su na značajno veću efikasnost PCNL, uz manji ili podjednak morbiditet i mortalitet (65,81–84). U početnom periodu primene, PCNL je bila praćena sa značajnim izlaganjem pacijenta i hirurškog tima jonizujućem zračenju tokom fluoroskopije. Obzirom na veliku stopu recidiva obolelih od nefrolitijaze, sa verovatnom ponavljanom potrebom izlaganja kontrolnim radiografskim snimanjima, aktuelni trend unapređenja PCNL podrazumeva korišćenje ultrazvuka i pulsne fluoroskopije, u cilju smanjenja izlaganja zračenju kako pacijenta, tako i celog hirurškog tima (85–87).

Kao rezultat brojnim kliničkim studijama dokazane efikasnosti, uz minimalnu invazivnost, PCNL je danas tehnika izbora zvaničnih vodiča Evropske i Američke asocijacije urologa, u tretmanu kalkuloze bubrega veće od 2 cm (76).

Veoma je bitno naglasiti da su prvi perkutani pristupi bubregu formirani od strane radiologa. U to vreme punkcija i verifikacija pozicije su vršeni samo pod kontrolom fluoroskopije i radiografija. Radiološka tehnika pristupa sabirnom sistemu bubrega dala je neprocenjiv doprinos u razvoju perkutane nefrolitolapaksije, ali je vremenom pokazala i postavila određene limite. Cilj pomenute tehnike je bio da se igla plasira u sabirni sistem bubrega i evakuiše mokraća. Jasni anatomske odnosi i linije za orijentaciju su omogućavali kontrolu procedure, sa akcentom na bezbednost. Nedostatak ove vrste usmeravanja igle, a samim tim i trakta, sastoji se u tome što anatomija sabirnog sistema bubrega, karlice i čašica, zahteva druge pristupne uglove. Detaljna analiza i razumevanje anatomije bubrega, vaskularizacije i sabirnog sistema od strane samih hirurga doprinelo daljem napredovanju perkutane nefrolitolapaksije, kako na polju efikasnosti, tako i bezbednosti. Adekvatnom preoperativnom pripremom, korišćenjem preciznih dijagnostičkih procedura, omogućeno je da se u svakom slučaju detaljno sagleda ne samo veličina, već i lokalizacija i raspoređenost kalkulusa u bubregu. U jednostavnijim slučajevima, naročito kod solitarnih kalkulusa, pristup je jednostavan, ali je kod kompleksnije kalkuloze adekvatan pristup ključan za sprovođenje efikasne procedure. Usmeravanje pristupa u pravcu prostiranja najvećeg volumena kamena je preduslov za potpunu litotripsiju.

Upravo je pomenuto upoznavanje sa anatomijom dovelo do važnog koraka u razvoju PCNL – preuzimanja punkcije bubrega kao uvodnog koraka u interenciji od strane samih urologa/operatora, umesto radiologa (88). Serije koje su analizirale veliki broj procedura, iz jednog ili više centara, su vremenom potvrdile neophodnost ovakvog, strogo kontrolisanog i usmerenog ulaska u bubreg.

Perkutana nefrolitolapaksija je procedura koja, uprkos svojoj manjoj invazivnosti u odnosu na klasičnu hirurgiju, može dovesti do ozbiljnih komplikacija. Poštovanje anatomskih principa, topografije, uglova ose bubrega sagitalno i frontalno, a naročito vaskularizacije i Bredelove “avaskularne” linije u predelu pravca zadnjih čašičnih grupa, je dovelo do unapređenja bezbednosti procedure (89). Radovi koji su analizirali promenu u tehnici pristupa su uskoro otkrili još jednu činjenicu – dopunske ESWL procedure su u tim grupama pacijenta, kod kojih su pristup pravili urolozi, su bile značajnije ređe (47).

1.6. Klinička slika kalkuloze urotrakta

Uprkos činjenici koliko je moderna tehnologija doprinela usavršavanju lečenja kalkuloze mokraćnih puteva, bol povezan sa samim oboljenjem, kao i tehnikama lečenja je pitanje koje i dalje okupira pažnju istraživača. Patofiziologija bola kod renalne kolike je jednostavna posledica anatomskih odnosa. Kamen stvoren u bubregu vremenom svojim dimenzijama prevazilazi dimenzije prostora u kome se nalazi, ili kanala kroz koje treba da se eliminiše. Upravo tokom eliminacije kamena iz bubrega kroz prirodne puteve i dolazi do nastajanja bola. Kamen svojom veličinom, i/ili neravnom površinom provocira kontrakcije/grč mišića uretera, dovodeći do zaustavljanja kamena. Obzirom da se mokraćna i dalje stvara u bubregu, ali u takvim okolnostima otežano prolazi pored kamena u ureteru dolazi do razvijanja hidronefroze. Rastezanje kapsule bubrega je patofiziološki mehanizam nastajanja bola, uvek lokalizovanog lumbalno. Intenzitet bolova, kao i prapratne tegobe (mučnina, povraćanje) čine izmokravanje kamena jednom veoma neprijatnom epizodom. Bol je subjektivno neprijatno doživljaj. Upravo subjektivni karakter otežava objektivno merenje bola. Zbog toga su tokom vremena vršena brojna istraživanja, sa ciljem kreiranja mernih “instrumenata”, skala, kojima bi se bol mogao opisati/izmeriti, a potom i pratiti i porediti. Danas se vizuelno-analogni skala (VAS) smatra međunarodno priznatom metodom u merenju bola. Pripada grupi numeričkih

oruđa u merenju bola. U cilju ilustrovanja i lakšeg opredeljivanja pacijenata pri numeričkom opisivanju bola, Wong Baker-ova skala sa 5 slika se koristi, samostalno, ili u kombinaciji sa VAS ili drugom skalom (90,91).

Sve metode koje se koriste u lečenju litijaze urotakta su povezane sa bolom. Bol nastaje kako tokom samih procedura, kao posledica sile korišćene pri usitnjavanju kamena (kod ekstrakorporalne litotripsije), ili nakon sprovođenja procedure, kao posledica pristupnog puta bubregu (otvoreni ili perkutani hirurški put), ili usled eliminisanja, izmokravanja prirodnim putevima fragmenata usitnjenog kamena (92).

Ekstrakorporalna litotripsija (ESWL) je najmanje invazivna metoda razbijanja kamena u bubregu. Obavlja se u ambulatnim uslovima, bez potrebe za opštom anestezijom i pacijent nakon par sati boravka u bolnici odlazi kući. Iz opisanih prednosti ESWL metode proističu i njena ograničenja, kao i nedostaci, naročito na polju bola nakon sprovođenja intervencije, u poređenju sa drugim metodama lečenja. Kamen se usitnjava, a fragmenti moraju biti eliminisani, kroz prirodne puteve. Fragmenti tom prilikom mogu i najčešće izazivaju bubrežnu koliku. Zavisno od veličine kamena, ali i mnogih drugih faktora, eliminacija može trajati više nedelja. Savremene studije koje analiziraju efikasnost ESWL metode su procenjivale njen uspeh nakon 8 nedelja. Tokom tih 8 nedelja nije moguće prevenirati nastanak bubrežne kolike, uprkos uvođenju u terapiju medikamentozne ekpulzivne terapije (MET). Intenzitet bola nakon ESWL procedure prema VAS skali iznosi između 4 i 7, što predstavlja spektar od najveće vrednosti blagog bola, koji reprezentuju vrednosti VAS 0-4), preko punog spektra umerenog bola, odnosno VAS 5 i 6, do početne vrednosti jakog bola, izraženog kao VAS 7-10. (93–95).

Direktno poređenje ESWL sa PCNL procedurom nije moguće sprovesti, obzirom da im se indikacije razlikuju, toliko da u aktuelnim preporukama gotovo da nema preklapanja. Tamo gde indikacije za ESWL prestaju (kamen od 2 cm) počinju indikacije za PCNL metodu. ESWL metoda ranije je bila, a retko je i danas, primenjivana kod kalkulusa preko 2 cm. U takvim situacijama procedura je ponavljana više puta, a kompletno uklanjanje kalkulusa iz bubrega je retko postizano, dok je trajanje lečenja, zbog neophodnih pauza između seansi razbijanja, bilo dugo. Zbog navedenih razloga, danas se

smatra da je kamen veći od 2 cm indikacija za endoskopske metode lečenja, retrogradnim intrarenalnim ili perkutanom pristupom (76).

Tokom poslednje decenije, prateći napredak tehnologije i instrumentarijuma, retrogradna intrarenalna hirurgija (RIRS) počinje sve više da se interponira u algoritam lečenja kamena u bubregu. Inicijalno zamišljena kao metoda lečenja kamena u ureteru, ureterorenoskopija polako počinje da "opravdava" svoj naziv, u kome je sadržan i izraz vezan za ulazak u sam bubreg, njegov sabirni sistem - renoskopija. Fleksibilni ureterorenoskop, uz Laser kao izvor energije, uspevaju da preuzmu deo indikacija kako ESWL, tako i PCNL metode u lečenju kamena u bubregu, naročito u specijalizovanim centrima (81,96,97). RIRS u poređenju sa ESWL metodom donosi veću efikasnost, u smislu stvaranja izrazito malih fragmenata, gotovo praha. Eliminacija je potom najčešće bezbolna. U odnosu na PCNL metodu, RIRS pokazuje približne rezultate u slučaju kalkulusa dijametra 2-3 cm, uz manju invazivnost, a samim tim i manjim rizikom od komplikacija. Nedostatak u odnosu na PCNL metodu se ogleda u činjenici da za veliko kamenje u bubregu jedna RIRS procedura nije dovoljna u velikoj većini slučajeva, te je potrebna dodatna intervencija. Imajući u vidu troškove procedure, koji prevazilaze troškove PCNL na nivou i jedne intervencije, to postaje drugi faktor koji favorizuje PCNL kao metodu u lečenju masivne kalkuloze bubrega, veće od 2 cm (98,99). Do sada sprovedene studije nisu se bavile direktnim poređenjem intenziteta postoperativnog bola, upoređujući RIRS i PCNL metodu.

1.7. Uticaj metoda litotripsije na bubrežnu funkciju

Sve metode litotripsije kalkulusa u urotaktu su bazirane na upotrebi sile. Zavisno od izvora energije razlikuje se mogućnost razvijanja komplikacija. Svaka upotreba sile, naročito u medicinske svrhe, mora biti praćena adekvatnom kontrolom. Ukoliko se sila nekontrolisano upotrebljava, čak i u slučaju najmanje invazivne, ESWL procedure, ozbiljne komplikacije se mogu razviti. Prvi radovi koji su ispitivali primenu ESWL procedure visoke energije, naročito kod masivne kalkuloze, ukazali su na mogućnost rupture bubrega, kao najteže komplikacije. Nепрепознавање hematoma koji bi nastao kao posledica ove komplikacije dovelo je do rizika i od najtežih ishoda. U cilju prevencije ovakvih ishoda, vremenom su postavljeni standardi u protokolu sprovođenja

ESWL procedure – preporučeni broj udara, frekvencija udarnih talasa i količina isporučene energije. Pravilnom primenom preporuka, ESWL procedura se danas široko koristi, bez dokazanog negativnog efekta na bubrežnu funkciju (100).

Endoskopske intervencije u litotripsiji kamena u bubregu donose svoje specifičnosti. Pristupa se ili prirodnim putevima, u slučaju RIRS, ili kroz ubod u slabinskoj regiji, kroz koju se formira ulazni trakt u bubreg u slučaju PCNL metode. Punkcija, a potom i širenje kanala za uvođenje amplaca, košuljice aparata kroz koju se uvodi optika u bubreg i sprovodi litotripsija, predstavlja osnovu mogućih i najtežih komplikacija nakon perkutane nefrolitolapaksije. Današnje unapređeno poznavanje anatomije bubrega, sabirnog sistema i vaskularizacije, omogućava da se procedura bezbedno sprovodi. Tehnike formiranja trakta, u početku zasnovane na primeni serijskih metalnih dilatatora imaju tendenciju zamene sa jednostavnijim i manje traumatičnim po tkivo, jednostrukim tehnikama. Upotreba plastičnih hidrofilnih dilatatora, a naročito balon dilatatora, dovela je do smanjenja invazivnosti ovog, veoma važnog koraka PCNL procedure. Ukoliko se ulazak u bubreg pre PCNL procedure pažljivo isplanira, poštujući individualne karakteristike u svakom slučaju, prvi preduslov uspešne i bezbedne procedure je ispunjen. Razvoj perkutane hirurgije bubrega je bio postepen. Obzirom da su prve intervencije rađene u saradnji sa radiolozima, koji su imali iskustva iz plasiranja perkutanih nefrostoma, sa usredsređenošću na dobijanje mokraće, a manje pristup samom kamenu, ulazni trakt je često formiran kroz predele parenhima sa gušćom vaskularizacijom. Vremenom se tehnika usavršavala, kroz brojne studije sprovedene u saradnji radiologa i urologa arhitektonika sabirnog sistema bubrega je prestala da bude nepoznanica. Usmeravanje ulaznog trakta ka zadnjim čašicama, kroz takozvanu avalskularnu, Bredelovu liniju, dovelo je do manjeg krvarenja nakon završetka procedure izlaska aparatom iz bubrega, a time i mogućnosti najtežih komplikacija. Širina instrumenata koji se i dalje koriste prilikom standardne perkutane nefrolitolapaksije je velika, 24 do 30 Ch. (Šerija – merna jedinica, objasniti) Širina ulaznog trakta je smatrana kao mogućnost nepovoljnog uticaja same metode na bubrežnu funkciju. Mnogobrojna istraživanja su sprovedena, ali ista nisu ukazala da perkutani pristup lečenju kalkuloze bubrega dovodi do oštećenja funkcije bubrega (101,102). Povišenje vrednosti kreatinina, ukoliko usledi, a najčešće usledi u slučaju lečenja kamena u jedinom (funkcionalnom) bubregu, je prolaznog karaktera. Nije

do sada dokazano na kom se nivou opisani prolazni poremećaj dešava, na kom funkcionalnom nivou bubrega.

Glomerularna bazalna membrana bubrega vrši ultrafiltraciju proteina plazme. U kojoj meri će pojedini proteini plazme proći kroz glomerularnu membranu zavisi od veličine molekula, njihovog jonskog naboja i koncentracije proteina u plazmi. Normalno, proteini velike molekulske mase se u urinu mogu naći samo u tragovima. Relativno mali molekuli, kao što je albumin (66 kDa), prolaze kroz glomerularnu membranu zbog njihove visoke koncentracije u plazmi i relativno male molekulske mase. Proteini veoma male molekulske mase (< 40 kDa), kao što je β 2-mikroglobulin (11,8 kDa), brže se filtriraju kroz membranu, ali u manjim količinama zbog niske koncentracije u plazmi. Količina ovih malih molekula u urinu takođe zavisi i od njihove reapsorpcije u bubrežnim tubulima. Kod zdravih osoba, kod kojih je očuvana i glomerularna i tubularna funkcija bubrega, u urinu se mogu naći jako niske koncentracije ovih proteina: albumin < 30 mg/24h i nimerljive koncentracije β 2-mikroglobulina.

Usled oštećenja glomerularne membrane, povećava se njen permeabilitet, tako da se u urinu mogu naći ne samo proteini veće molekulske mase, već i povećane koncentracije proteina manjih molekulskih masa. Kao rezultat početnog oštećenja glomerularne membrane dolazi do izlučivanja albumina urinom u količini od 30-300 mg / 24h, što je označeno terminom mikroalbuminurija. Mikroalbuminurija se smatra markerom oštećenja glomerularne funkcije bubrega.

Kao rezultat oštećenja tubulocita, smanjuje se reapsorpcija proteina male molekulske mase koji se normalno filtriraju kroz glomerul i dolazi do pojave ovih proteina u urinu. Jedan od najznačajnijih proteina koji se ovom prilikom javljaju u urinu i koji predstavlja marker tubularne funkcije bubrega je β 2-mikroglobulin.

β 2-mikroglobulin je mali globularni peptid koji se nalazi na površini skoro svih ćelija sa jedrom, gde čini laki lanac klase I humanih leukocitnih antigena (HLA). Kao rezultat metabolizma i degradacije HLA, β 2-mikroglobulin se javlja u slobodnoj formi i može se naći u niskim koncentracijama u serumu, urinu i drugim telesnim tečnostima. Slobodan β 2-mikroglobulin se eliminiše iz organizma glomerularnom filtracijom, koju prate

tubularna reapsorpcija i degradacija. U dosadašnjoj literaturi može se naći jedan rad koji je pratio vrednosti β 2-mikroglobulina u ranom postoperativnom period, demonstrirajući da unutar 7 dana dolazi do vraćanja vrednosti na no funkcija tubula oporavlja (103).

Određivanje odnosa oba navedena markera prema nivou kreatinina je neophodno u cilju adekvatne pouzdanosti za poređenje vrednosti u svakom pojedinačnom slučaju, obzirom na uticaj hidriranosti i drugih faktora prisutnih kod bolesnika.

1.8. Upotreba jonizujućeg zračenja u lečenju kalkuloze

Od samog susreta sa činjenicom da boluje od kalkuloze mokraćnih puteva pacijent je izložen radiograskim procedurama. U početku u dijagnostičke svrhe, ubrzo po postavljanju pravilne dijagnoze i indikacije za dalje lečenje, počinju da budu sastavni deo tehnika lečenja. Ni jedna od savremenih procedura u lečenju kamena u bubregu ne bi trebala da se sprovodi bez raspolaganja fluoroskopijom (104,105). Sama priroda oboljenja, sklonost recidivima i ponavljanim radiološkim procedurama, od nativnog snimka urotrakta, eksretorne urografije do kompjuterizovane tomografije, ukazuje na učestalu izloženost pacijenata, ali i kompletnog hirurškog tima jonizujućem zračenju. Poredeći je sa ostalim procedurama u lečenju kamena u bubregu, perkutana nefrolitolapaksija je metoda koja je povezana sa najvećim izlaganjem zračenju (106–108). Uzimajući u obzir poziciju pacijenta i hirurga prilikom procedure, upravo oni primaju najveću dozu zračenja (109).

Problem izloženosti jonizujućem zračenju je opšti problem povezan sa savremenim dijagnostičkim procedurama koje koriste fluoroskopiju i/ili radiografiju. U cilju smanjenja doza zračenja usmerenih na sve prisutne tokom procedure danas je široko u primeni “ALARA” princip – “As low as reasonably achievable”. ALARA princip podrazumeva maksimalno racionalno korišćenje jonizujućeg zračenja tokom procedura (110). Koliko je značaj preventivnih mera najbolje ukazuju studije koje izloženost jonizujućem zračenju direktno povezuju sa rizikom od kancerogeneze (111,112).

Kao što je već pomenuto, tehnika ulaska u bubreg, odnosno izvođenja se tokom ravijanja perkutane hirurgije bubrega menjala. U zavisnosti od zemalja, kontinenta, urološke škole, urolozi su više ili manje koristili ultrazvuk u svakodnevnom radu. Američka škola

perkutane hirurgije u zčajanoj je meri zavisila od saradnje sa radiolozima, u cilju kreiranja perkutanog ulaska u bubreg.

S druge strane Evropska urološka škola je usvojila ultrazvučnu dijagnostiku od strane samih urologa. Tokom dekada korišćenja ultrazvuk je od samo dijagnostičkog sredstva počeo da se primenjuje i prilikom intervencija. Najveću upotrebu ultrazvuk u urologiji ima prilikom biopsije prostate, plasiranja cistofiksa i perkutane nefrostome. Upravo poslednje pomenuta procedura je značajno doprinela daljem razvoju perkutane hirurgije kalkuloze urotrakta. Danas je izražen trend sve većeg korišćenja ultrazvuka prikom kreiranja ulaznog trakta u bubreg, u sklopu PCNL.

Korišćenjem ultrazvuka ALARA princip biva maksimalno praćen, jer se, u strogo selektovanim slučajevima, kompletna PCNL procedura može sprovesti bez korišćenja fluoroskopije, odnosno bez izlaganja jonizujućem zračenju(113,114). S druge strane, princip potpunog izbegavanja fluoroskopije je daleko od rutinske primene, naročito u najkompleksnijim slučajevima, obzirom da je tada bezbednost i uspešnost procedure direktno povezana sa sofisticiranom kontrolom procedure, koja je moguća isključivo korišćenjem fluoroskopije (115,116).

1.9. Kvalitet života pacijenata sa kalkulozom bubrega

Savremeni koncept lečenja kalkuloze urotrakta prati aktuelne trendove, ne samo na polju medicine, već i civilizacije. Dobra informisanost pacijenata, kao posledica pristupačnosti informacija, kao i napredak tehnologije ogledan u sve komformnijim i uspešnijim procedurama, dovode do toga da pacijenti aktivno učestvuju u odabiru metode lečenja (117). Prvo pitanje koji pacijenti postavljaju je da li će procedura da bude "bezbolna". Sledeće pitanje se tiče efikasnosti. Upravo su zahtevi pacijenata, u čijoj se osnovi nalaze sva aktuelna pitanja - kvalitet života, postoperativni bol, kao i brzina povratka svakodnevnim aktivnostima doprineli daljem razvoju lečenja kalkuloze urotrakta (118). Metode koje donose efikasnost i komfor bivaju popularisane, uprkos većim troškovima. Širi pristup u sagledavanju problematike lečenja kalkuloze urotrakta, posebno na polju ekonomske isplativosti, doveo je do boljeg razumevanja – veći troškovi procedure (efikasne i bezbedne) su često povezani sa manjim ukupnim troškovima lečenja bolesti.

Opravdanost uvođenja sofisticirane tehnologije u zvanične protokole lečenja samo je potvrda da su na polju urolitijaze komfor i efikasnost procedura sinergistički povezani.

Kvalitet života je sve više prisutan parametar u pristupu mnogim sferama života, pa tako i u zdravstvenoj zaštiti(119). Uspeh lečenja je drugačiji sa aspekta lekara, u odnosu na ugao gledanja pacijenta. Biomedicinski aspekt (model) zdravlja podrazumeva medicinskim kriterijumima procenjen uspeh lečenja i samim tim je podložan stručnoj proceni, proceni od strane samih lekara. Sa druge strane socijalno medicinski aspekt zdravlja se sve više inkorporira u savremeni pristup pacijentu, gde se pored biomedicinskih parametara sagledavaju i psihosocijalne, ali i ekonomske komponente, iz čega je proizašao concept kvaliteta života povezanog sa zdravljem (eng. Health related quality of life – HRQoL). Ovaj concept je usmeren ka psihološkim i socijalnim parametrima, sa akcentom na doživljaj samog pacijenta. Verovatno najbolje objašnjenje dali su Schipper i sar. definišući HRQoL kao: “funktionalni efekat bolesti i posledične terapije, na pacijenta, a perceptovano od strane bolesnika“ (119). Različiti ugao posmatranja rezultata lečenja se možda najslikovitije ogleda na polju lečenja kalkuloze (120,121). Kod većine metoda u lečenju cilj je usitnjavanje kamena, nakon čega se stvaraju sitni fragmenti, čija je eliminacija moguća prirodnim, mokraćnim putevima. Sama eliminacija fragmenata može biti praćena bolovima, koje mogu da prouzrokuju čak i najsitniji komadići usitnjenog kamena. Iz ugla urologa kamen je uspešno usitnjen, procedura je postigla maksimalan uspeh, ali je iz ugla posmatranja pacijenta bol i dalje prisutan, a kvalitet života umanjen (122,123).

Kvalitet života povezan sa zdravljem se ne može direktno odrediti. U cilju određivanja, numeričkog izražavanja, ali i mogućnosti daljeg poređenja bilo je potrebno razviti instrumente merenja. Danas se kao instrumenti merenja koriste upitnici, koji mogu biti opšti ili specifični, za određene bolesti. Na polju kalkuloze urotrakta do danas nije usvojen i međunarodno priznat specifični upitnik, tako da se najčešće koristi opšti SF 36 upitnik (Short Form Health Survey-36) (124). Kao što se iz samog naziva vidi, upitnik se sastoji od 36 pitanja. Odgovori na pitanja se transformišu u skorove, od skora 0, koji je najlošije, do skora 100, koji je maksimalan, odnosno najbolji.) Pitanja su podeljena u 8 kategorija:

- 1 - fizičko funkcionisanje (PF),
- 2 - fizička uloga (RP),
- 3 - telesni bol (BP),
- 4 - opšte zdravlje (GH),
- 5 - vitalnost (VT),
- 6 - socijalno funkcionisanje (SF),
- 7 - emocionalna uloga (RE) i
- 8 - mentalno zdravlje (MH).

Skala PF meri koliko je fizička aktivnost ograničena zbog zdravlja.

Skala RP meri koliko fizičko zdravlje ima uticaja na rad i svakodnevne aktivnosti.

Skala BP meri ograničenja zbog bola.

Skala GH meri kako ispitanik vidi sopstveno zdravlje i njegov potencijalni pad. Skala VT meri koliko se ispitanik oseća „punim energije“, odnosno umornim.

Skala SF meri koliko fizički ili emocionalni problem utiču na normalne društvene aktivnosti.

Skala RE meri koliki je uticaj emocionalnih problema na rad i svakodnevne aktivnosti.

Skala MH meri opšte osećanje ispitanika (depresivan, srećan, zabrinut) (88).

Pored ovih osnovnih skorova mogu se izračunati i dva kompozitna skora i to fizički (PCS) i mentalni kompozitni skor (MCS). Fizički kompozitni skor uključuje PF, RP, BP i GH, dok mentalni kompozitni skor uključuje VT, SF, RE i MH.

SF 36 upitnik je u raznim istraživanjima analiziran kod pacijenata sa kalkulozom urotrakta prema opštoj populaciji, ali i kao oruđe u cilju analiziranja uticaja lečenja, različitih metoda litotripsije, na kvalitet života pacijenata (125–127).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Proceniti uspešnosti perkutane nefrolitolapaksije u lečenju kamena u bubregu u odnosu na veličinu, anatomske odnose i lokalizaciju.
2. Proceniti učestalost komplikacija kod bolesnika lečenih ovom metodom, u odnosu na veličinu, anatomske odnose i lokalizaciju.
3. Proceniti uticaj metode na bubrežnu funkciju i utvrditi eventualni stepen oštećenja bubrega.
4. Proceniti učestalost recidiva nakon perkutane nefrolitolapaksije.

3. MATERIJAL I METODE

Kohortnom studijom su obuhvaćeni svi pacijenti Klinike za urologiju KCS koji su, po odluci Konzilijuma za kalkulozu, lečeni PCNL metodom, zbog kalkuloze bubrega veće od 2 cm, u periodu od 2010. do 2014. godine. Operaciji je tokom planiranog perioda podvrgnuto 111 pacijenata.

Selekcija pacijenata obavljena je prema preporukama za tretman kalkuloze bubrega Evropske asocijacije urologa. U studiju su bili uključeni pacijenti sa kalkulozom bubrega većom od 2 cm i/ili u slučaju prisustva anatomskih odstupanja. Kod svih pacijenata je preoperativno isključena potpuna organska opstrukcija uretero-pijeličnog vrata, kao uzrok formiranja kalkulusa, koja predstavlja kontraindikaciju za sprovođenje metode. Isključujući činioci su i prisustvo aktivne infekcije mokraćnih puteva, hronična bubrežna slabost, hemoragička dijateza, kao i prisutan povišen rizik za operativno lečenje prema klasifikaciji Američkog udruženja anesteziologa (ASA skor), ASA skor 3, 4 i 5.

3.1. Instrumenti merenja

Preoperativni radiografski snimci koji su korišćeni su: nativni snimak urotrakta, intravenska urografija, po potrebi, u slučaju kompleksne anatomije bubrega ili sabirnog sistema i kompjuterizivana tomografija, kontrolni snimak u ranom postoperativnom periodu (do 7 dana), kao i snimak nakon 3 meseca. Ultrazvuk je upotrebljavan kako u preoperativnom ispitivanju i planiranju PCNL, u cilju sagledavanja veličine i lokalizacije kamena, anatomije bubrega i pravljenja plana za pristupni trakt, tako i postoperativno, zajedno sa nativnim snimkom u proceni uspešnosti intervencije.

Kod svih ispitanika se na osnovu uvida u istorije bolesti, bazu podataka implementiranu u svakodnevni rad, biohemijske i bakteriološke analize, kao i uvidom u radiografske snimke i snimke scintigrafije bubrega, prikupljeni podaci o: osnovnim demografskim karakteristikama (pol, uzrast, mesto stanovanja, obrazovanje), kliničkim karakteristikama (telesna težina i visina, odnos struk-kuk, veličina i lokalizacija kalkulusa, prema „Guy’s Stone Score“ klasifikaciji, strana kalkuloze, leva ili desna), biohemijskim karakteristikama (kompletna krvna slika, glikemija, urea, kreatinin, Na, K, beta 2

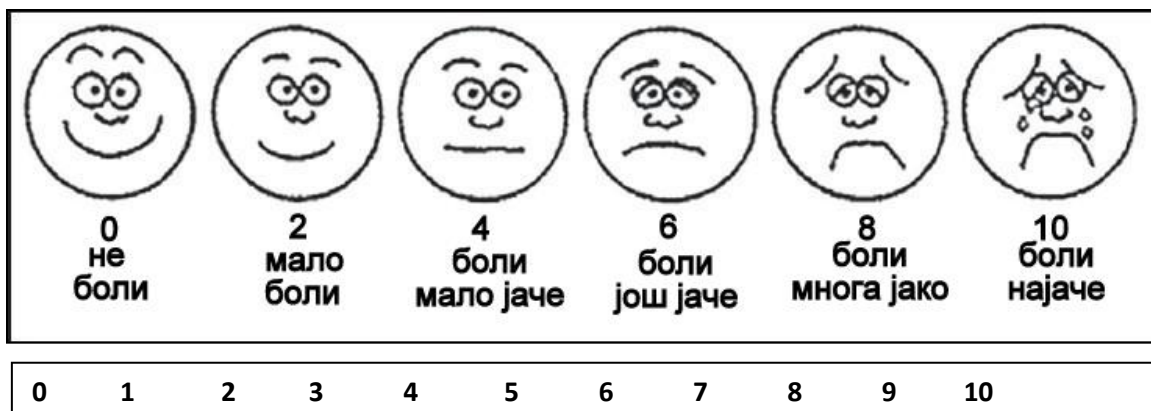
mikroglobulin i mikroalbumin – poslednje dve analize preoperativno, prvog i sedmog postoperativnog dana, u uzorcima urina i serumu), bakteriološkim analizama (prisustvo urinarne infekcije, nalaz urino kulture sa bakteriogramom).

Dimaska scintigrafija bubrega sa separativnim određivanjem jačine glomerulske filtracije je korišćena u cilju utvrđivanja procentualnog učešća levog, odnosno desnog bubrega u ukupnoj bubrežnoj funkciji. U slučaju da je učešće u ukupnoj bubrežnoj funkciji bubrega sa kalkulozom bilo 20% i manje, uz odsustvo akutnih zastoynih promena na bubregu, takav bubreg se smatrao hipo/afunkcionalnim i nije bila indikovana perkutana nefrolitotomija.

U postoperativnom toku ponavljana je analiza biohemije, radi praćenja vrednosti glikemije, elektrolita i naročito vrednosti azotnih materija (uree i kreatinina). Uzorci urina pre operacija, ali i u postoperativnom toku su uzimani radi određivanja nivoa beta 2 mikroglobulina i mikroalbumina. Kontrolna krvna slika je rađena postoperativno radi praćenja nivoa leukocita, hemoglobina i hematokrita. Pad vrednosti hemoglobina je određivan poređenjem preoperativne vrednosti sa vrednošću prvog postoperativnog dana.

Po prijemu u bolnicu vršen je uvid u nalaz urinokulture, koju su pacijenti bili obavezni da prilože, radi uvida u postojanje udružene urinarne infekcije, kao i, ukoliko je urinokultura bila sa porastom, radi uvida u vrstu uzročnika. Ukoliko do prijema u bolnicu infekcija nije bila lečena i sanirana te je preoperativnim ispitivanjima ustanovljena aktivna urinarna infekcija, operacija je odlagana. U slučajevima kada nije bilo kliničkih znakova aktivne urinarne infekcije (makroskopski bistar urin, normalni Le i afebrilan bolesnik) par dana pre operacije započinjana je antibiotska terapija prema antibiogramu.

Svi ispitanici su popunjavali upitnik o kvalitetu života (SF 36), postoperativni bol je procenjivan na osnovu VAS (vizuelno-analogne skale), uz pomoć Wong Baker ilustracije (90). (Slika 3.)



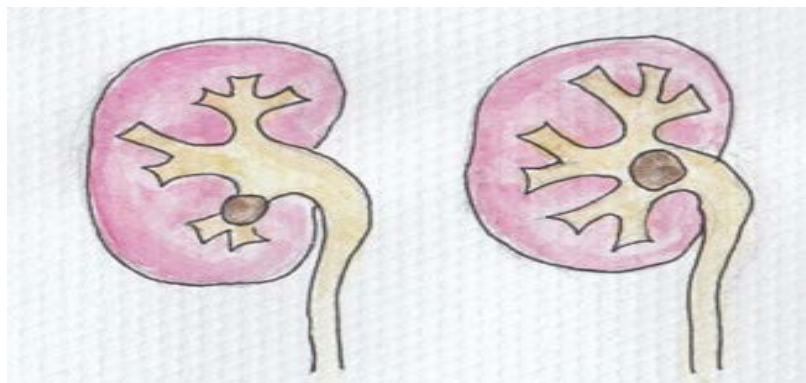
Slika 3: Wong Baker ilustracija vizuelno analogne skale (VAS).

Vreme fluoroskopije, kao i dužina trajanja operacije po fazama, su bili mereni na samom aparatu/operacionom stolu (Dornier alfa/rengen glava sa funkcijom fluoroskopije). Kod 56 bolesnika korišćena je kontinuirana fluoroskopija, dok je kod 55 bolesnika korišćena pulsna.

Svi pacijenti su u toku procesa dijagnostikovanja morali da urade nativni snimak urotakta i intravensku urografiju. Ukoliko na osnovu navedenih snimanja nije bilo moguće imati kompletan uvid u veličinu, oblik ili lokalizaciju kamena u bubregu, ili su bila prisutna anatomska odstupanja samog bubrega, i/ili sabirnog sistema, dopunski je rađena kompjuterizovana tomografija, nativna, a po potrebi i sa intravenski datim kontrastom. Kompjuterizovana tomografija sa kontrastom je bila neophodna u slučaju postojanja radiotransparentne kalkuloze, koja je bila ultrazvučno otkrivena, a na nativnom snimku urotakta nije mogla biti viđena, niti sagledana njena veličina i lokalizacija. Prisustvo malrotiranog bubrega, dupliciteta i dugih anomalija oblika, veličine i položaja bubrega, a naročito postojanje potkovičastog bubrega, takođe je iziskivalo primenu kompjuterizovane tomografije sa kontrastom.

Nakon sprovedenih radiografskih procedura karakteristike kalkuloze, veličina, broj i položaj, kao i anatomska građa sabirnog sistema bubrega određivani su korišćenjem „Guy’s Stone Score“ klasifikacije (GSS) (128). Prema ovoj klasifikaciji, kalkuloza bubrega se prema svojoj kompleksnosti kategorizuje u sledeće grupe:

- **Gradus 1 (Guy skor/GSS 1)**
 - o jedini kalkulus u srednjem/donjem polu sa urednom anatomijom,
 - o jedini kalkulus u predelu bubrežne karlice, uredne anatomije.



Slika 4: Šematski prikaz jedinog kamena u donjoj čašici i jedinog kamena u pijelonu.

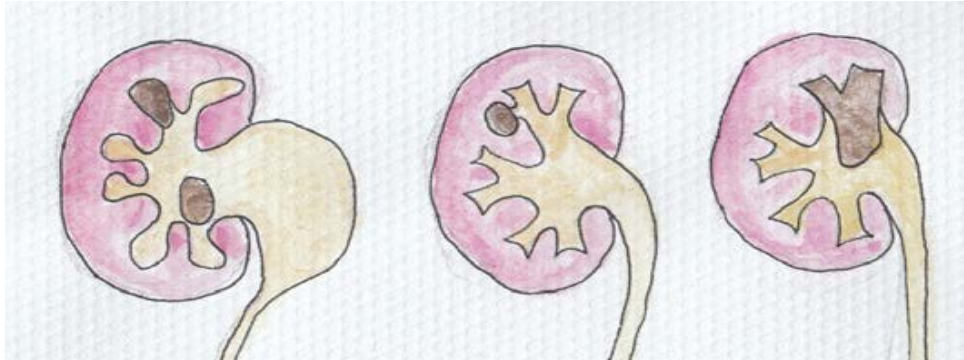
- **Gradus 2 (Guy skor/GSS 2)**
 - o jedini kamen u gornjoj čašici sabirnog sistema bubrega, uredne anatomije
 - o brojno kamenje unutar sabirnog sistema, uredne anatomije
 - o svaki jedini kamen kod pacijenata sa abnormalnim anatomskim odnosima



Slika 5: Šematski prikaz kamena u gornjoj čašici, dva kamena u bubregu i jedinog kamena kod pacijenta sa abnormalnim anatomskim odnosima.

- **Gradus 3 (Guy skor/GSS 3)**

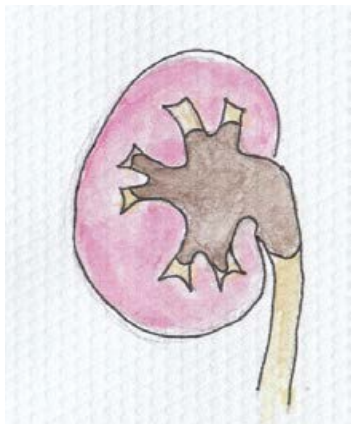
- o brojno kamenje kod pacijenata sa abnormalnom anatomijom
- o kamen u divertikulumu kaliksa
- o nepotpuni koraliformni kamen



Slika 6: Šematski prikaz brojnog kamenja kod pacijenta sa abnormalnom anatomijom, kamena u divertikulumu i nepotpunog koraliformnog kamena.

- **Gradus 4 (Guy skor/GSS 4)**

- o Kompletan koraliformni kamen
- o Svaki kamen kod pacijenata sa spinom bifidom ili povredom lumbalne kičme



Slika 7: Šematski prikaz kompletnog koraliformnog kamena.

Primenom navedenih kriterijuma postavljala se prilikom pregleda na Konzilijumu za kalkulozu Kliničkog Centra Srbije indikacija za primenu perkutane nefrolitotomije, a slučaj kategorisao prema svojoj komplikovanosti.

Ispitanici su popunjavali upitnik o kvalitetu života (SF 36), kao i procenjivati postoperativni bol, na osnovu VAS (vizuelno-analogne skale). VAS skala predstavlja subjektivnu procenu jačine bola, predstavljenu skalom od 0 (nema bola) do 10 (najjači bol), na kojoj pacijent određuje intenzitet bola koji u tom trenutku oseća.

Albumin u urinu (mikroalbuminurija) je određivan nefelometrijskom metodom na aparatu Siemens Dade Behring BN II Nephelometer (Siemens, Germany).

Za određivanje β_2 -mikroglobulina u serumu i urinu je korišćen test firme Abbott, koji se zasniva na metodi lateks imunoturbidimetrije. U urinu dolazi do brze degradacije β_2 -mikroglobulina, naročito pri pH <5,5. Da bi se povećala stabilnost ovog parametra, pH urina je podešavana na vrednosti 5,5-7,5 dodatkom natrijum hidroksida.

Klasifikacija hirurških komplikacija izvršena je prema modifikovanom Clavien-Dindo sistemu (129):

1. **Gradus 1.** – Svako odstupanje od uobičajenog postoperativnog toka, bez potrebe za farmakološkim merama, hirurškim, endoskopskim ili radiološkim. Dozvoljeni terapijski preparati obuhvataju lekove poput antiemetika, antipiretika, analgetika, diuretika, elektrolita i fizioterapiju.
2. **Gradus 2.** – Komplikacije koje iziskuju primenu drugih lekova u odnosu na one pomenute u Gradusu I komplikacija – transfuzija krvi i parenteralna nutricija (ishrana) su takođe moguće.
3. **Gradus 3.** – Komplikacije koje iziskuju hiruršku, endoskopsku ili radiološku intervenciju.
 - Gradus 3a – intervencije bez potrebe za opštom anestezijom,
 - Gradus 3b – intervencije pod opštom anestezijom.
4. **Gradus 4.** – Komplikacije koje ugrožavaju život pacijenta (uključujući komplikacije centralnog nervnog sistema) i zahtevaju boravak pacijenta u jedinici intenzivne nege.
 - Gradus 4a – disfunkcija jednog organa,
 - Gradus 4b – disfunkcija više organa.
5. **Gradus 5.** – Smrt pacijenta.

Za procenu efikasnosti i učestalosti recidiva nakon intervencije korišćeni su radiografski snimci – kontrolni nativni snimak urotrakta u ranom postoperativnom periodu (do 7 dana), kao i snimak nakon 3 meseca.

3.2. Operativna tehnika

U uslovima opšte endotrahealne anestezije pacijent je postavljan u litotomski položaj radi cistoskopije. Po uvođenju košuljice cistoscopa uziman je uzorak mokraće iz same mokraćne bešike, radi određivanja beta 2 mikroglobulina. Nakon identifikacije odgovarajućeg ostijuma uretera plasiran je ureteralni kateter Ch 6 sve do pijelona. Po ulasku kateterom u pijelon spontano, ili na masažu bubrega, dolazilo je do evakuacije urina iz samog bubrega, koji se sakupljao radi određivanja separatnog, bubrežnog beta 2 mikroglobulina i mikroalbumina. U slučajevima kod kojih nije dolazilo do spontane ili isprovocirane evakuacije urina iz bubrega kroz ureteralni kateter, zbog tesnog kontakta kamena sa urotelom pijelona, uzorak urina se nije uzimao. Urinarni kateter tipa Foley Ch 16 je plasiran u mokraćnu bešiku nakon vađenja cistoscopa.

Pacijent je potom bio okrenut na položaj na stomaku na operacionom stolu, u opštoj anesteziji. Nakon pripreme operativnog polja vršila se fluoroskopija, u cilju pozicioniranja kamena u centralni položaj na ekranu, a u cilju pripreme za punkciju. Pre same punkcije preko kože se prislanjala punkciona Chiba igla, pri čemu se osa igle poklapala sa najdužim segmentom prostiranja kamena iz donjeg, ili preoperativno odabranog kaliksa ka pijelonu i ta linija se označavala na koži.

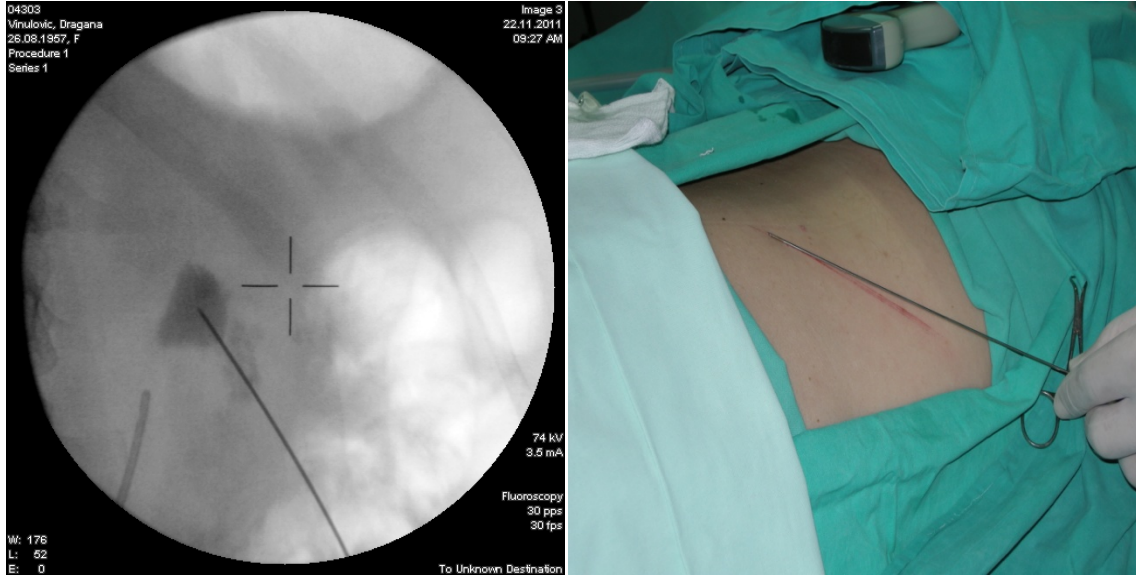
Punkcija je vršena u kombinaciji navođenja putem ultrazvučne sonde i rengen fluoroskopije. Pre određivanja mesta reza na koži, ultrazvučna sonda sa montiranim metalnim vodičem sa strane u cilju usmeravanja igle, se suštala dužom osom preko ranije označene linije vodilje na koži, a u cilju usmeravanja punkcije, a na prvom mestu određivanja idealnog mesta za rez na koži. Po odabiru idealnog mesta, pravio se rez na koži, dužine 10 mm. Po učinjenom rezu, makazama se otvarao put kroz potkožu do lumbosakralne fascije, na kojoj se pravio otvor, promera par mm. Po otvaranju fascije, punkciona igla se pod kontrolom ultrazvuka usmeravala ka odgovarajućoj, najčešće donjoj zadnjoj čašici sabirnog sistema bubrega. Na ekranu ultrazvučnog aparata punkcija je praćena i kontrolisana. U tom trenutku je kroz prethodno plasirani ureteralni kateter ubrozgavan kontrast u pijelon, radi prikazivanja, ali i delimične dodatne dilatacije sabirnog sistema bubrega. Na ekranu ultrazvučnog aparata se u tom trenutku mogla jasnije prikazati anatomija sabirnog sistema, ali i uočiti pozicija hiperehogene senke sa

odjekom, kalkulusa, u bubregu. Nakon kontakta igle sa kamenom, ukoliko je kamen bio prisutan u željenom kaliksu, ili ukoliko se na ekranu ultrazvučnog aparata igla nalazila na željenom mestu, operator je samostalno aktivirao fluoroskopiju, preko podne pedale. U tom trenutku uočavala se pozicija Chiba igle i ukoliko je put ka kontrastom ispunjenoj čašici bio pravilan igla se vadila iz vodiča i završni ubod se vršio tehnikom slobodne ruke, pod fluoroskopijom. Po pozicioniranju igle na željenom mestu iz igle se vadio metalni uložak i dobijao se urin, u slučaju da je igla bila u sabirnom sistemu bubrega. U slučajevima kada je ciljani kaliks bio ispunjen kalkulusom mogao se osetiti kontakt, grebanje vrha igle preko samog kamena. Ukoliko se u takvim situacijama ne bi dobila mokraća, uprkos evidentnom kontaktu igle sa kamenaom, kroz otvorenu iglu se ubacivao fiziološki rastvor, iz šprica od 20 mL. Ukoliko bi tečnost lako ulazila, pristupalo bi se sledećem koraku, ubrizgavanju kroz iglu kontrasta, u cilju verifikacije željene pozicije igle u predelu papile kaliksa. Po verifikaciji položaja vrha igle na željenom mestu sabirnog sistema bubrega, plasirala se žica vodilja. Plasiranje žice vodilje je bilo kontrolisano fluoroskopski, takođe od strane samog operatora. Cilj ove kontrole je bio da se žica vodilja plasira kroz kaliks do pijelona, da se njen savitljivi J vrh zaustavi i zaomči u samom pijelonu, ili gornjoj čašici, ukoliko be se ona nalazila na putu prostiranja. Provera pozicije žice vodilje , ukoliko bi prethodno plasirani kontrast bio ispražnjen iz sabirnog sistema bubrega, je bila moguća dodatnim ubrizgavanjem kontrasta kroz ureteralni kateter. Preko žice vodilje je zatim vršena dilatacija puta za radni kanal, odnosno uvođenje amplaca nefroskopa u bubreg. Dilatacija je vršena sistemom Alken teleskopskih metalnih dilatatora koji su se, od početnog Ch 8 dilatatora, serijski i jedan preko drugog uvodili u bubreg. Svaka manipulacija metalnim dilatatorima, od uvođenja prvog preko žice vodilje je bila pažljivo kontrolisana fluoroskopijom, laganim i kontrolisanim, rotirajućim guranjem dilatatora. Tokom dilatacije, na četvrtom koraku, plasiran je dilatator sa duplim kanalom i kroz dupli mkanal je plasirana mekana sigurnosna žica u sabirni sistem bubrega. Sigurnosna žica je uvek usmeravana ka ureteru, u koji bi se plasirala što većom dužinom, u cilju obezbeđivanja opstanka u radnom kanalu tokom procedure. Nakon uvođenja osmog dilatatora i provere adekvatne pozicije istog uz sam kamen u željenom delu sabornog sistema bubrega, uvodio se preko njega amplac širine Ch 28. Uvođenje amplaza je takođe bilo kontrolisano fluoroskopijom i po

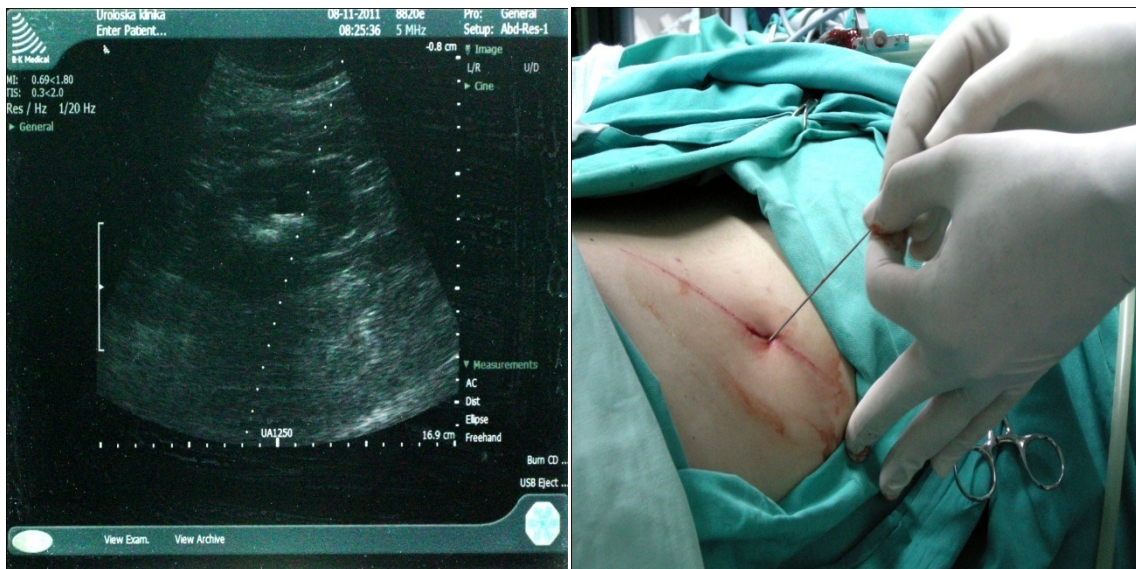
pozicioniranju preko vrha poslednjeg dilatatora pravljen je kontrolni snimak. U tom trenutku su dilatatori vađeni iz amplaca, a kroz njega je uveden nefroskop u bubreg. Po puštanju ispiranja kroz nefroskop na ekranu kamere montirane na nefroskop uočavala se unutrašnjost bubrega, sluznica i kamen. U tom trenutku je beleženo vreme, kako ono proteklo od momenta započinjanja operacije, tako i dužina, odnosno trajanje fluoroskopije utrošene za ulazak u bubreg.

Nakon uočavanja kamena pristupalo se njegovom usitnjavanju i eliminaciji korišćenjem Olympus LUS – II ultrazvučnog litotriptora. Prislanjem sonde navedenog ultrazvučnog litotriptora, uz pušteno ispiranje fiziološkim rastvorom u cilju hlađenja sonde, kamen se drobio u sitne fragmente. Fragmenti su uklanjani kroz sam aparat, delom sukcijom, a delom klješticama. Tok procedure je praćen fluoroskopski, u cilju procene napratka intervencije, lokalizacije preostalih delova kamena, njihove veličine i pristupačnosti. Po uklanjanju svih planiranih i/ili mogućih kalkulusa proveravala se hemostaza i položaj ureteralnog katetera, amblac uvodio u pijelon i kroz njega, nakon vađenja nefroskopa je plasiran kateter nefrostome. Kroz nefrostomu je potom ubrizgivan kontrast i pod kontrolom fluoroskopije ista je pozicionirana u pijelonus, ili drugom položajus, zavisno od anatomije operisanog bubrega. Po postavljanju nefrostome u željenu pozicijus sa dva šava je fiksirana za kožus. Trenutak ušivanja nefrostome se smatrao krajem operacijes i u tom trenutkus je beleženo vreme trajanja operacijes, kao i dužina fluoroskopijes korišćenes za procedurus od početkas do krajasa. U slučajevimasa u kojimasa je intraoperativno postojalo značajno krvarenjes, ispirak je upućivan u laboratorijus radi procenes gubitkas krvi.

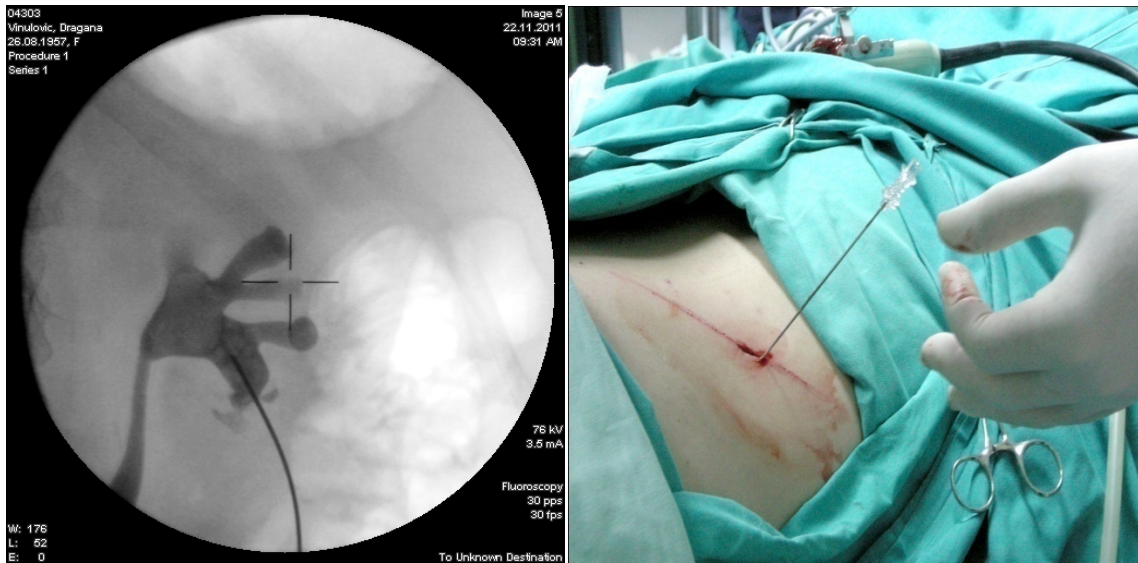
3.2.1. Slikoviti prikaz operative tehnike PCNL



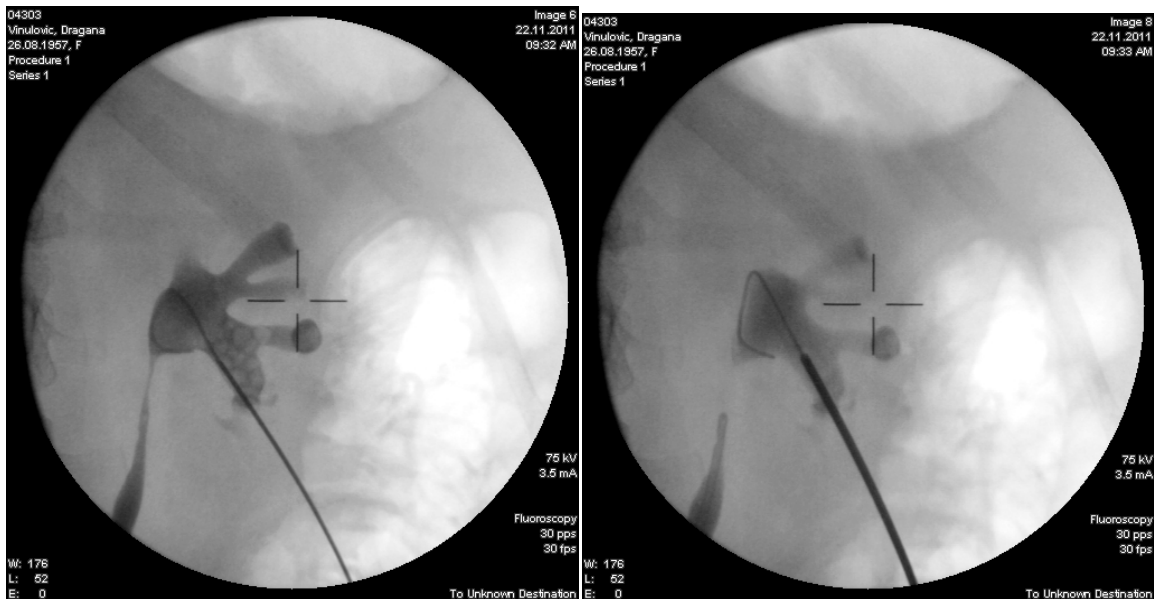
Slika 8. Igla nad kamenom. (lična serija) Slika 9. Označena linije vodilja na koži. (lična serija)



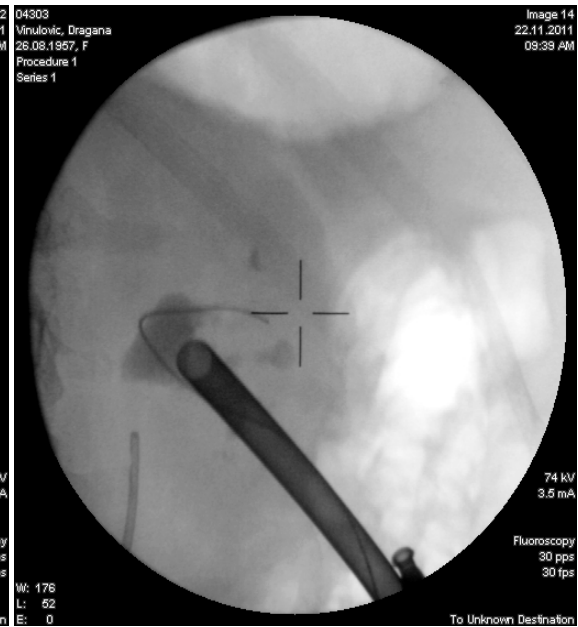
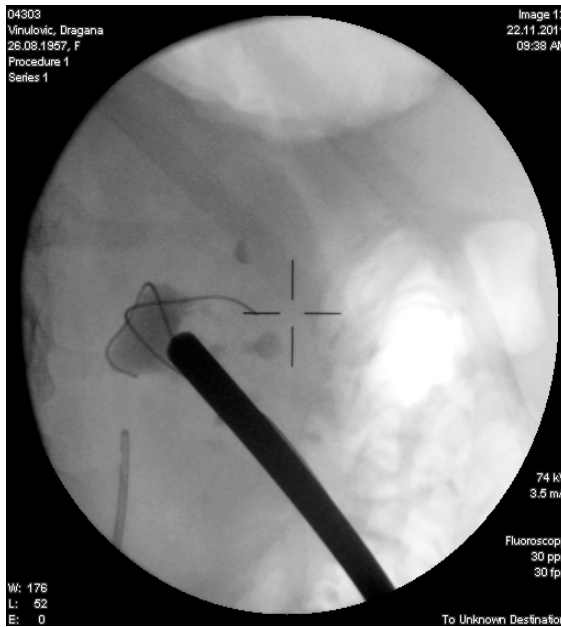
Slika 10: UZ kontrola uboda. (lična serija) Slika 11: Trenutak punkcije. (lična serija)



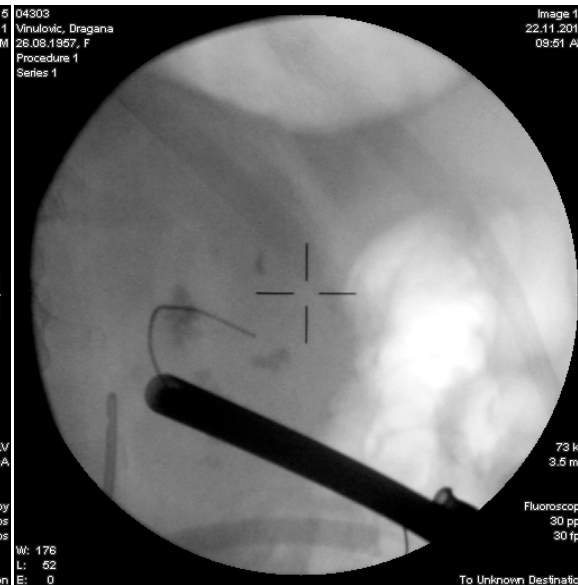
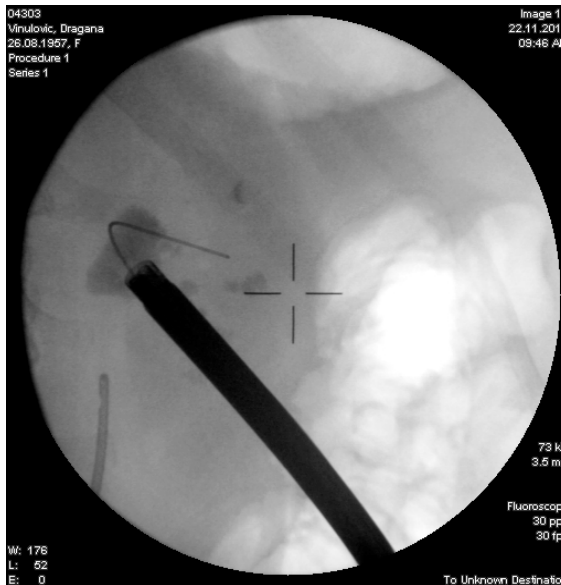
Slika 12: Retrogradni kontrast.(lična serija) Slika 13: Urin izlazi na iglu. (lična serija)



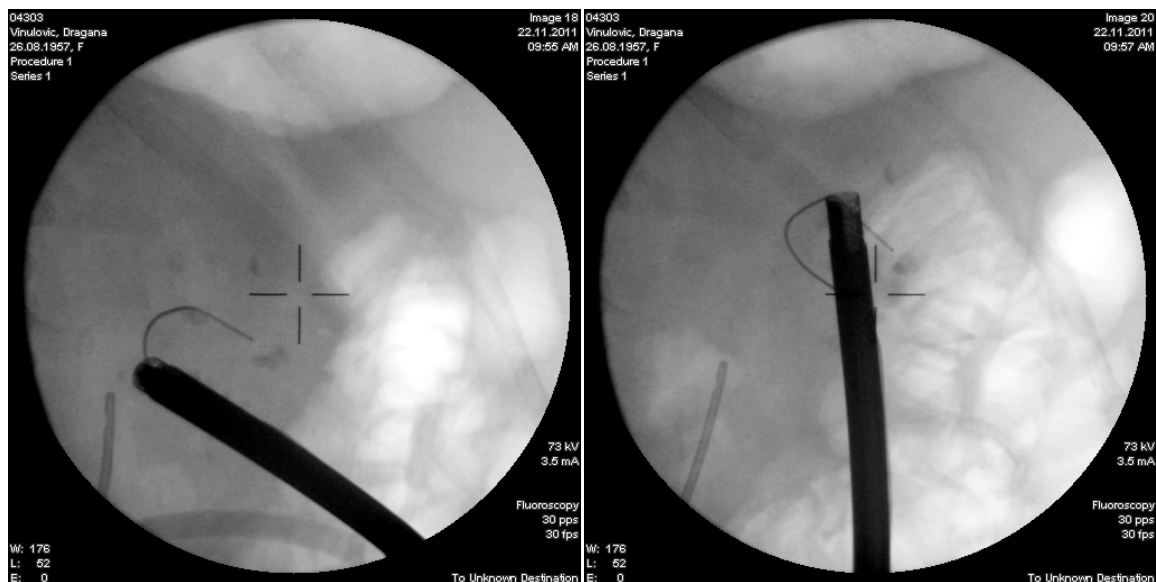
Slika 14. Uvedena žica vodilja.(lična serija) Slika 15: Početak dilatacije trakta.(lična serija)



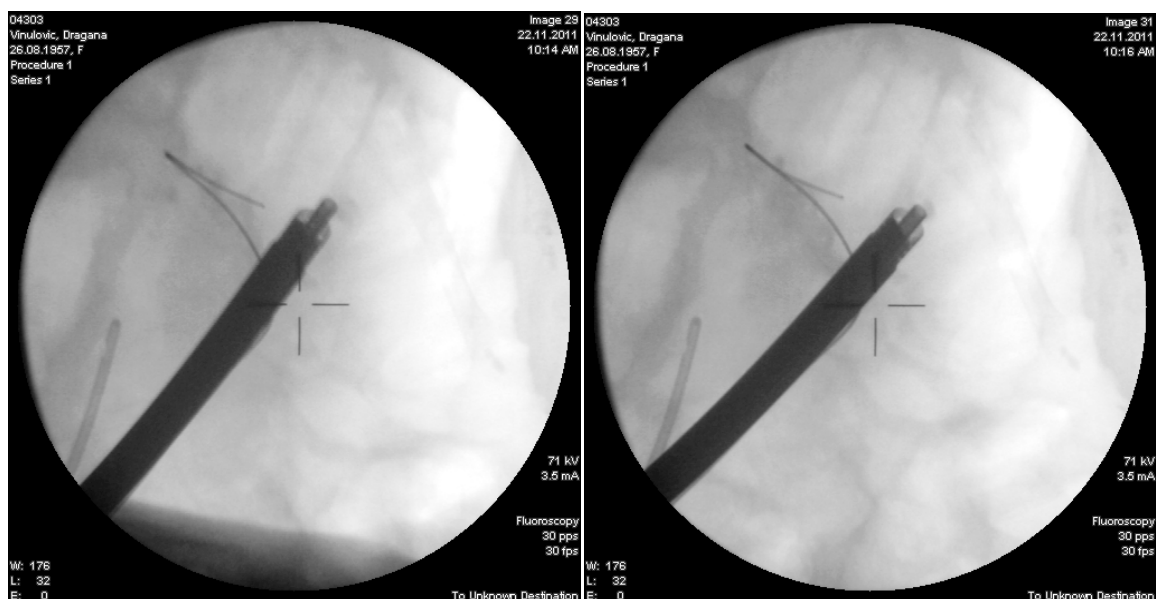
Slika 16: Uvod sigurnosne žice.(lična serija) Slika 17: Uveden Amplatz. (lična serija)



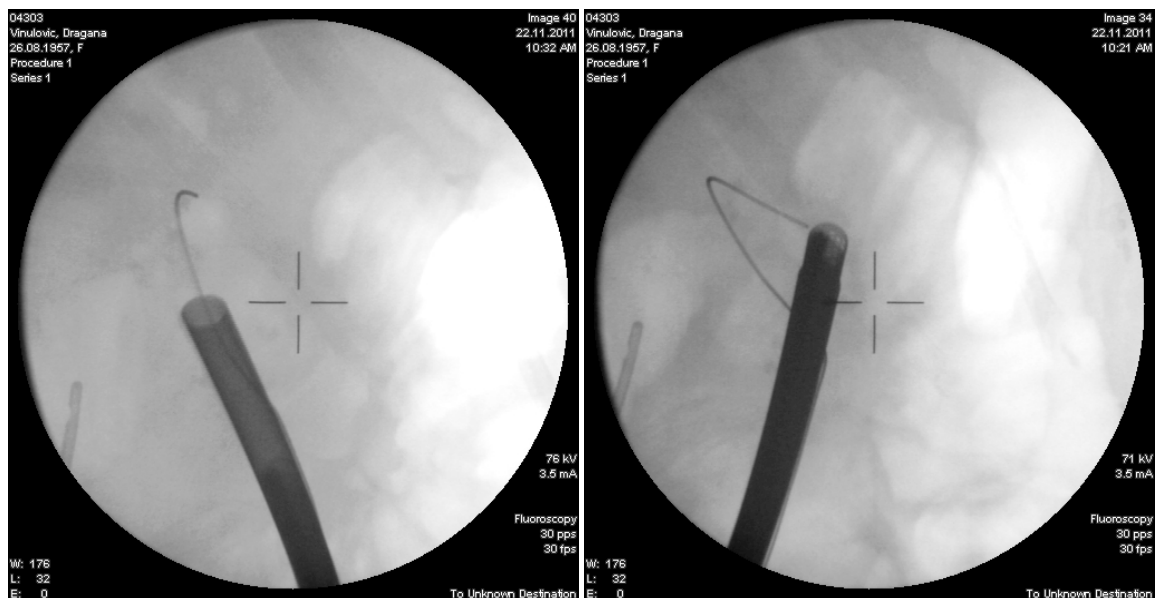
Slika 18: Započeta litotripsija.(lična serija) Slika 19. Odmakla litotripsija.(lična serija)



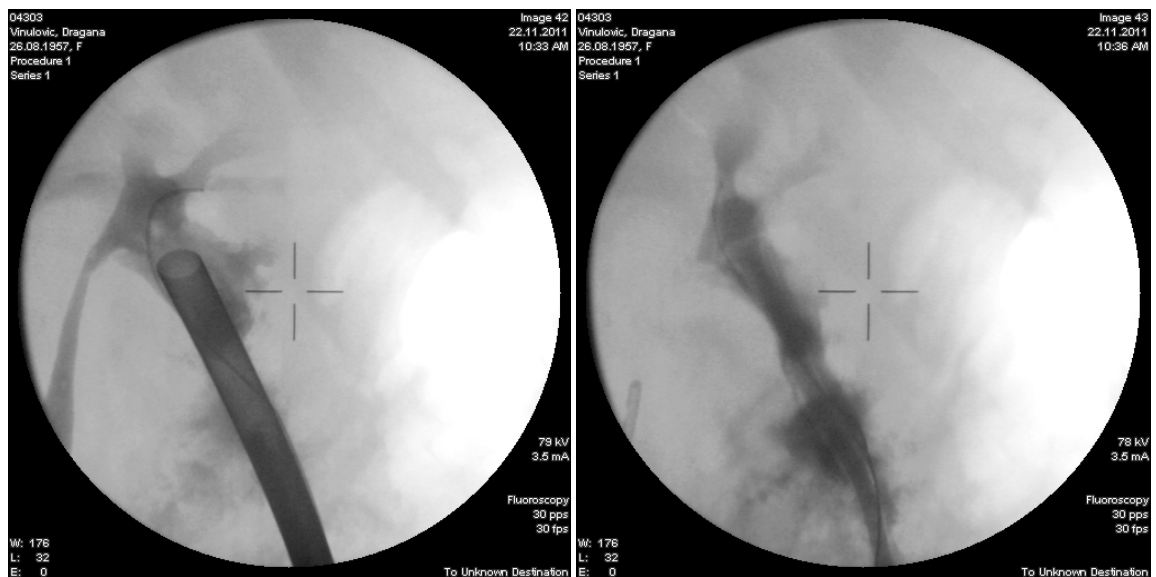
Slika 20: Preostali su fragmenti.(lična serija) Slika 21: Lociranje fragmenata.(lična serija)



Slika 22: Prilazak ka fragmentu. (lična serija) Slika 23: Fragment se aspirira. (lična serija)



Slika 24: Aspiracija fragmenata.(lična serija) Slika 25: Kamen je uklonjen.(lična serija)



Slika 26: Ureteropijelografija.(lična serija) Slika 27: Nefrostomografija.(lična serija)

3.3. Statistička analiza

Deskripcija numeričkih obeležja prikazana je u vidu srednjih vrednosti i mera varijabiliteta. Od mera varijabiliteta korišćena je standardna devijacija, koeficijent varijacije, standardna greška, minimalna i maksimalna vrednost, dok su srednje vrednosti prikazane u obliku aritmetičke sredine. Raspodela podataka je testirana pomoću testa po Kolmogorov Smirnovu. Za poređenje prosečnih vrednosti parametarskih obeležja korišćeni su Studentov t test i Mann Whitney-ev test, dok je za poređenje razlike učestalosti neparametarskih obeležja korišćen Pirsov χ^2 test. Fišerovu parametarsku analizu varijanse (ANOVA) primenjivali smo radi poređenja tri ili više grupa parametarskih podataka, dok smo za neparametarske podatke koristili neparametarsku analizu varijanse. Prediktore ishoda lečenja primenjenom metodom odredili smo pomoću Cox-ove regresione analize.

4. REZULTATI

4.1. Prikaz ispitivane populacije

4.1.1. Demografske karakteristike

Ispitivanu populaciju činilo je 111 bolesnika, 47 muškaraca (42.3%) i 64 žene (57.7%). Prosečna starost bolesnika je iznosila 48 godina (medijana), najmlađi je bio star 20 godina, a najstariji 74 godine.

Prosečna telesna masa bolesnika na operaciji iznosila je 86.1 ± 15.7 kg, najlakši bolesnik imao je 42.0 kg, a najteži 120.0 kg.

Nije bilo statistički značajne razlike u distribucije stepena stručne spreme. (Tabela 2.)

Tabela 2: Demografske i antropometrijske karakteristike bolesnika u vreme operacije.

	\bar{x}	SD	Medijana	Minimum	Maksimum
Starost	48,03	13,53	48	20	74
Veličina kamena	52,61	18,67	51	21	91
Težina	1,83	,75	2	1	3
Visina	81,67	17,37	83	42	120
Obim struka	97,53	15,72	96	61	138
Obim struk/obim kuk	,92	,09	,92	,70	1,15
Scintigrafija levo	46,41	16,65	50	0	100
Scintigrafija desno	53,49	16,48	50	0	100

Medijana i srednja vrednost veličine kamena iznosili su 51,0 mm, odnosno 52,61 mm, pri čemu je najmanji kamen bio promera 21 mm, a najveći 91 mm.

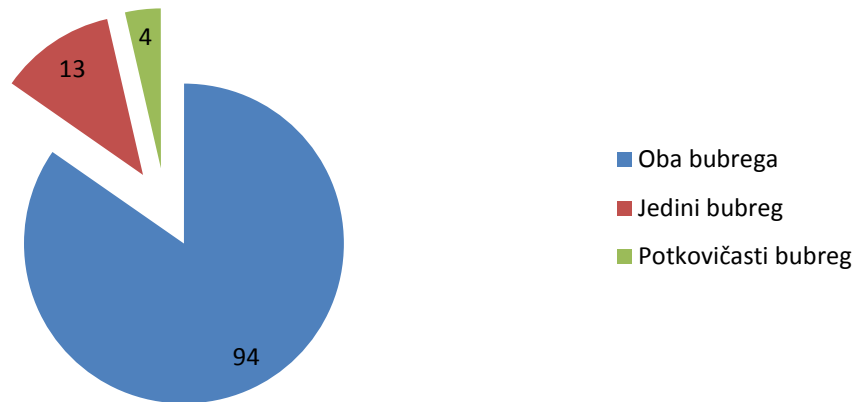
Kamen se nalazio sa desne strane kod 51 bolesnika, odnosno 46%, a sa leve strane kod 60 bolesnika, tj. 54%.

Prema nalazima scintigrafije bubrega, separata funkcija levog bubrega bolesnika je iznosila 50%, uz minimalno učestvovanje od 0%, a maksimalno 100%. Identična separata funkcija desnog bubrega je utvrđena kod bolesnika.

4.1.2. Prisustvo jedinog bubrega i anatomskih abnormalnosti

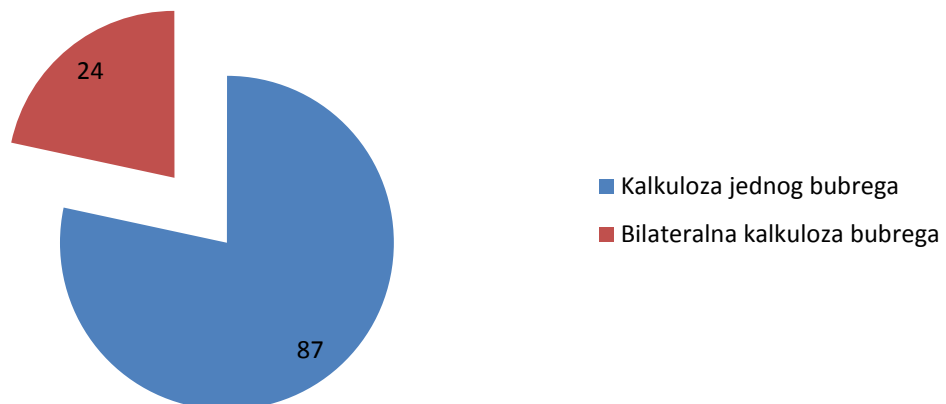
Jedini bubreg sa kamenom je bio prisutan kod 13 pacijenata, odnosno u 11,7% bolesnika.

Potkovičasti bubreg je imalo 4 pacijenata, odnosno 3,6 % operisanih.



Grafikon 1: Zastupljenost jedinog i potkovičastog bubrega kod operisanih pacijenata.

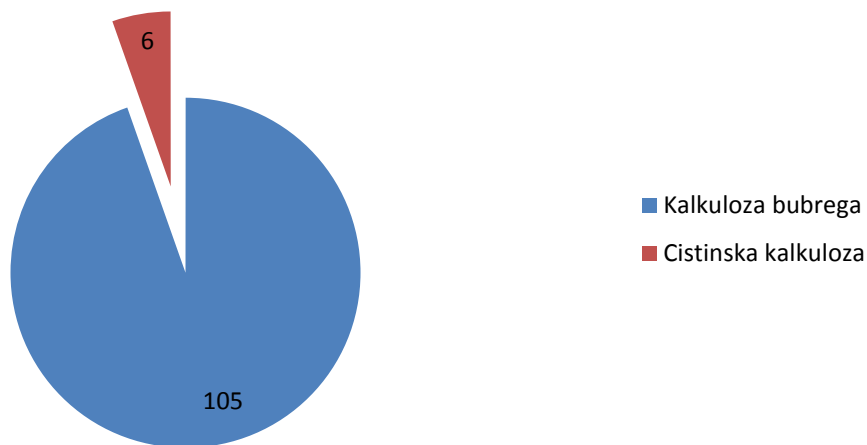
Bilateralno prisustvo kamenau bubregu je bilo zastupljeno u 21,6%, odnosno 24 pacijenta.



Grafikon 2: Zastupljenost bilateralne kalkuloze kod operisanih bolesnika.

4.1.3. Prisustvo cistinske kalkuloze kod operisanih bolesnika

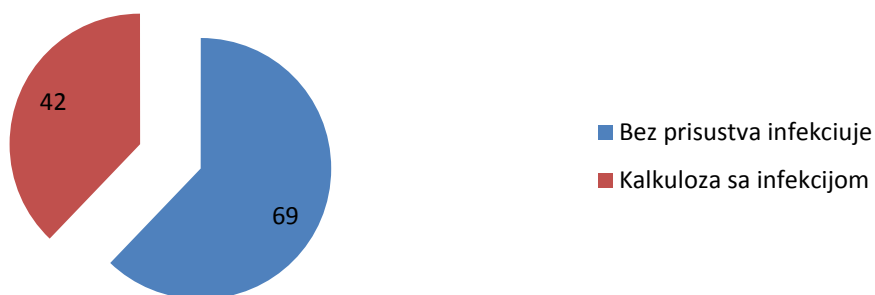
Šest pacijenata je bolovalo od cistinske kalkuloze, odnosno 5,4% od svih operisanih.



Grafikon 3: Zastupljenost cistinske kalkuloze kod operisanih bolesnika

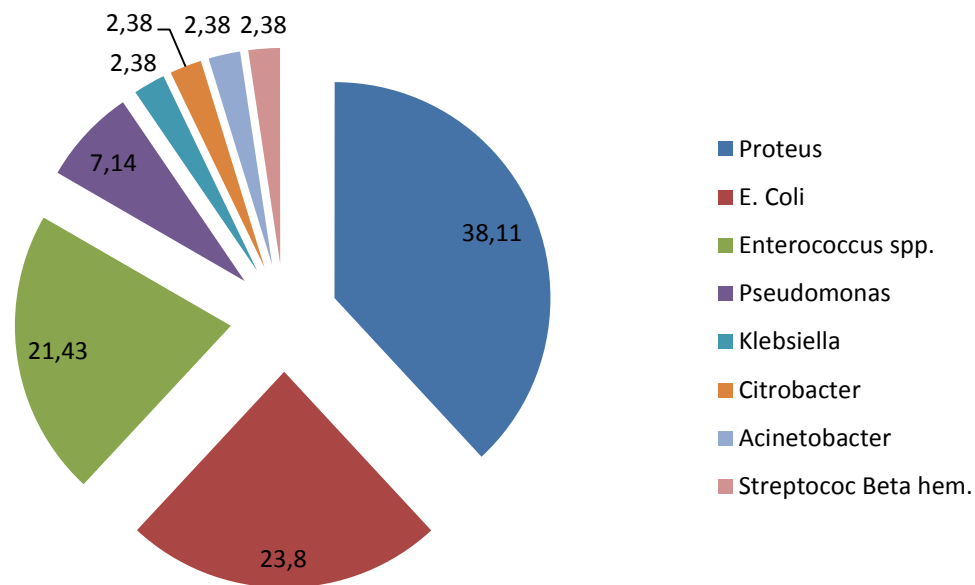
4.1.4. Prisustvo udružene urinarne infekcije i prouzrokovala

Infekcija mokraćnih puteva u nalazima pre operacije bila je prisutna kod 42 bolesnika, odnosno u 37,8 %.



Grafikon 4: Prisustvo urinarne infekcije kod pacijenata

Među prouzrokovateljima Proteus je bio zastupljen kod 16 pacijenata, odnosno 38,11% svih kod kojih je bila prisutna infekcija pre prijema u bolnicu. E. coli je bila prisutna izolovana kod 10 pacijenata, odnosno u 23,80% slučajeva. U 21,43%, odnosno kod 9 pacijenata prouzrokovatelj je bio Enterococcus spp, dok je u 7,14%, tj. Kod 3 pacijenta izolovan Pseudomonas. Kod 1 pacijenta, odnosno u 2,38% pacijenata prouzrokovatelj infekcije su bili Klebsiella, Citrobacter, Acinetobacter i Beta hemolitički streptokok.



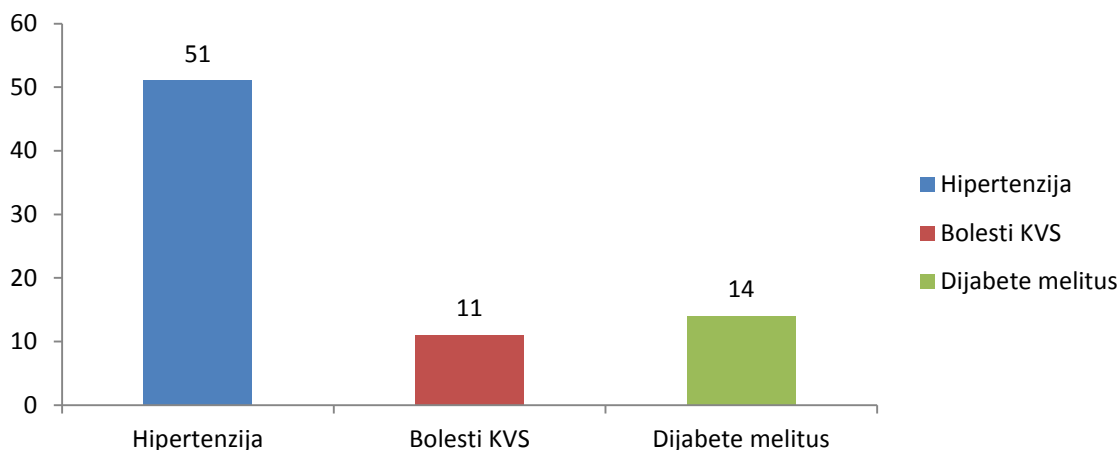
Grafikon 5: Zastupljenost prouzrokovaca urinarne infekcije u procentima kod pacijenata.

4.1.5. Prisustvo udruženih oboljenja - komorbiditet

Prateća hipertenzija je bila prisutna kod 51 pacijenta, odnosno u 45,95%.

Oboljenje kardiovaskularnog sistema je bilo prisutno kod 9,91%, odnosno 11 pacijenata.

Dijabetes mellitus je imalo 14 pacijenata, odnosno 12,61% operisanih.



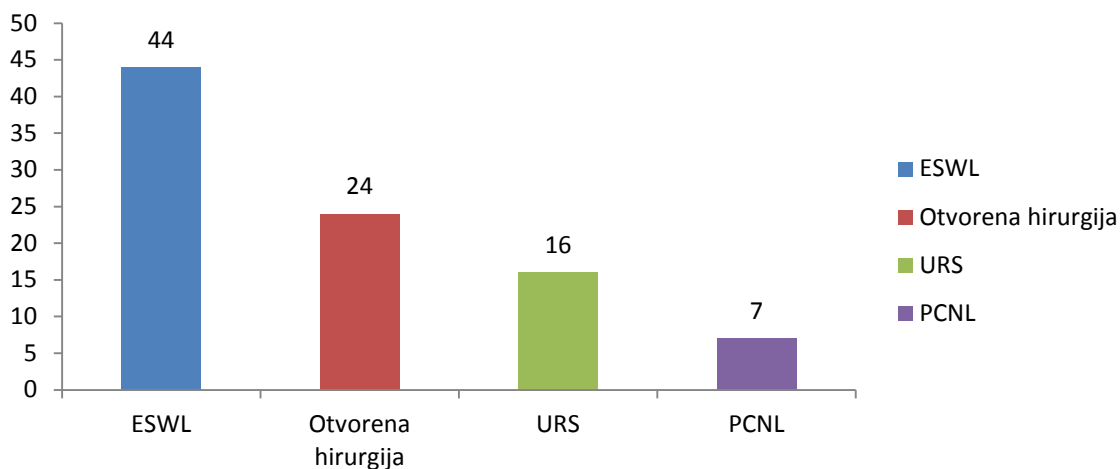
Grafikon 6: Broj pacijenata sa pratećim komorbiditetom.

4.1.6. Intervencije koje su prethodile PCNL

Kod 24 pacijenta je pre perkutane nefrolitolapsije rađena otvorena hirurška procedura, odnosno u 21,62%.

Ekstrakorporalna litotripsija (ESWL) je rađen kod 44 pacijenta, odnosno u 39,64% ispitanika.

Ureterorenoskopski pristup u lečenje (URS) je prethodno primenjen kod 16 pacijenata, tj. u 14,42% operisanih.



Grafikon 7: Prethodne operacije zbog kalkuloze, pre sadašnje PCNL procedure.

4.1.6.1. Udružnost HTA i prethodno sprovedenog ESWL tretmana.

Tabela 3: Prisutna udružena hipertenzija (HTA) u uzorku, u zavisnosti da li je prethodno sproveden ESWL tretman.

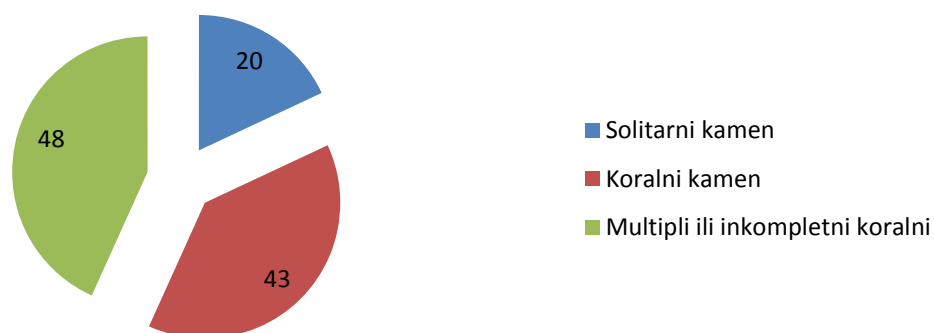
		HTA		Ukupno	
		ne	da		
ESWL pre	ne	N	40	27	67
		%	59,7%	40,3%	100,0%
	da	N	20	23	43
		%	46,5%	53,5%	100,0%
Ukupno	N	60	50	110	
	%	54,5%	45,5%	100,0%	

Nije pokazana korelacija između podatka o pre operacije sprovedenim ESWL procedurama i postojanja povišenog krvnog pritiska (Hipertenzija - HTA) kod ispitanika ($X^2=1,838$; $p=0,175$).

Hipertenzija je bila udruženo oboljenje kod 40,3% pacijenata sa masivnom kalkulozom bubrega koji nisu prethodno lečeni ESWL procedurom, dok je kod pacijenata koji su anamnestički dali podatak o prethodnim ESWL procedurama hipertenzija bila prisutna u 53,5% slučajeva. Od svih operisanih pacijenata njih 54,5% je imalo udruženu hipertenziju.

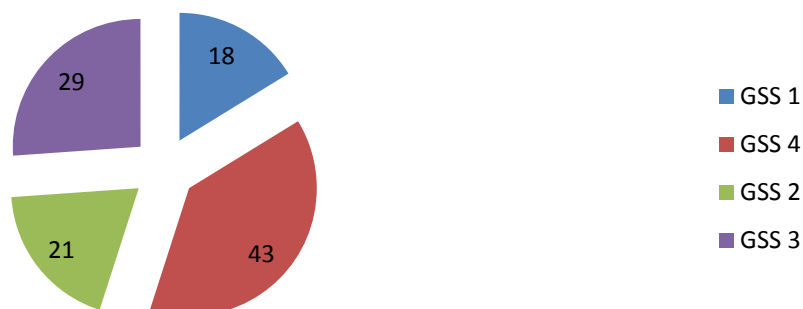
4.1.7. Karakteristike kalkulusa – veličina, broj i kompleksnost u ispitivanoj seriji

Solitarni kalkulusi su bili prisutni kod 18 pacijenata (16,22%), više kalkulusa ili inkompletan koralni kamen su bili prisutni kod 50 pacijenata (45,05%), a kompletan koralni kamen je imalo 43 pacijenta (38,73%).



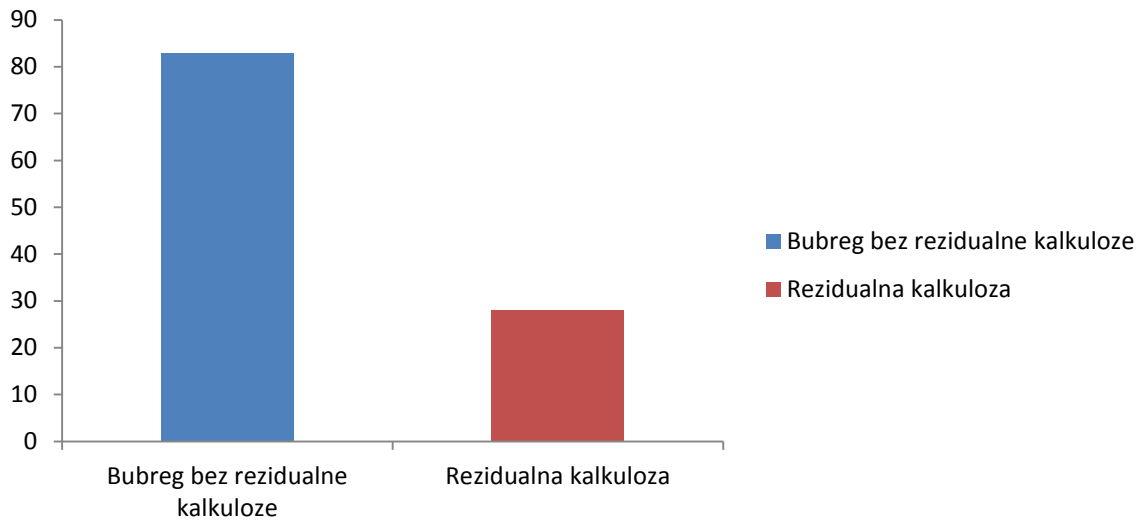
Grafikon 8: Zastupljenost solitarnih, multiplih, inkompletnih i potpunih koralnih kalkulusa.

Klasifikovani prema „Guy’s Stone Score“ klasifikaciji (GSS), GSS 1 grupi je pripadalo 18 pacijenata (16,22%), GSS 2 grupi 21 pacijent (18,92%), GSS 3 grupi 29 pacijenata (26,13%) i u GSS 4 grupi 43 pacijenta (38,74%).

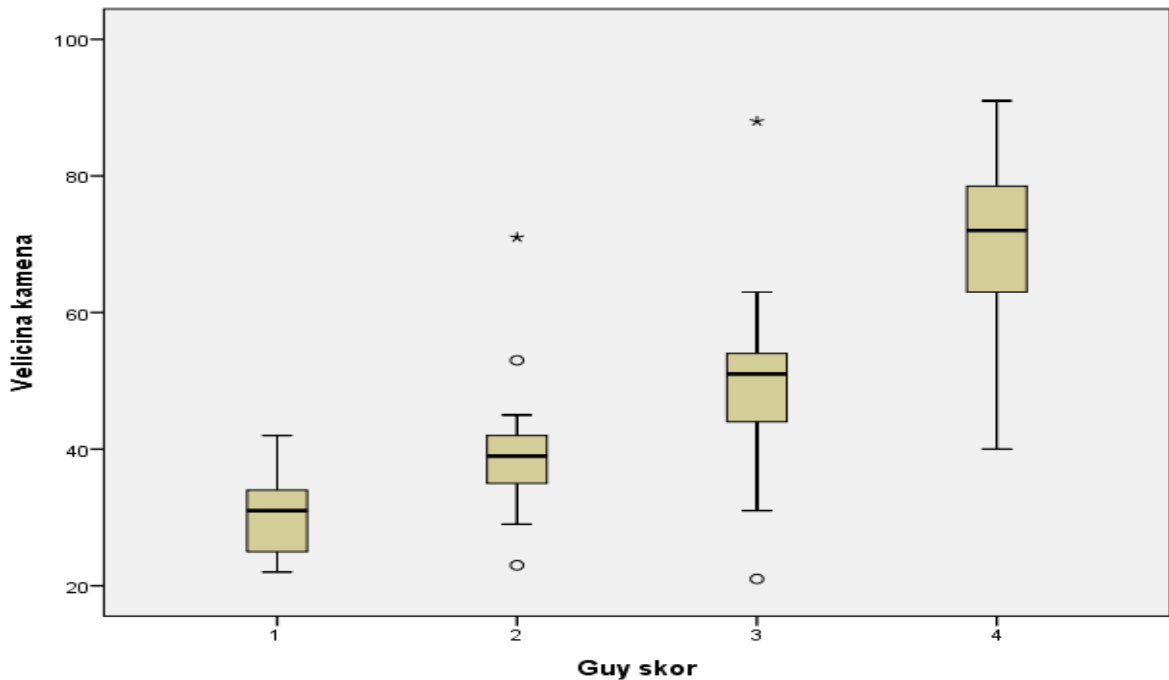


Grafikon 9: Raspoređenost pacijenata unutar grupa po “Guy’s Stone Score” klasifikaciji.

Na nivou celog uzorka, kompletna fragmentacija i uklanjanje kalkulusa iz bubrega izvedeno je kod 83 pacijenta (74,7%), dok je u 28 slučajeva (25,2%) nakon operacije postojala rezidualna kalkuloza. Rezultati su prikazani na Grafikonu 10.



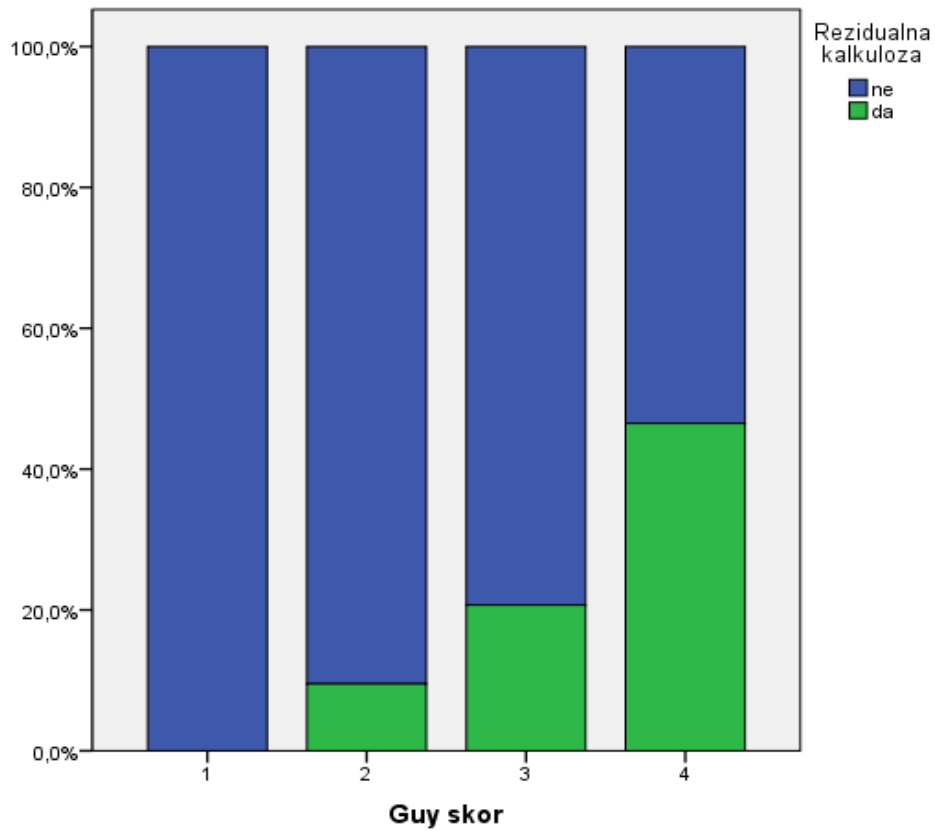
Grafikon 10: Kompletna fragmentacija i uklanjanje kalkulusa iz bubrega.



Grafikon 11: Grafički prikaz veličine kamena u milimetrima, po Guy skor grupama.

Tabela 4: Prikaz veličine kalkulusa po Guy skor grupama.

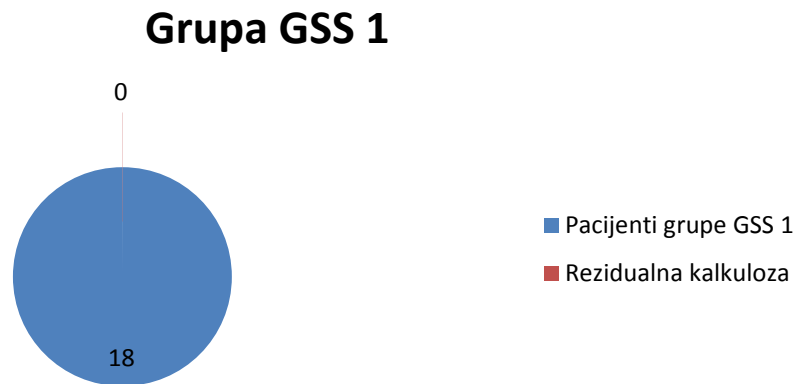
Guy skor	N	\bar{x}	SD	Medijana	Minimum	Maskimum
1	18	31,22	6,01	31	22	42
2	21	39,48	9,47	39	23	71
3	29	48,83	12,01	51	21	88
4	43	70,53	11,78	72	40	91
Ukupno	111	52,61	18,67	51	21	91



Grafikon 12: Procentualna zastupljenost rezidualne kalkuloze po Guy skor grupama.

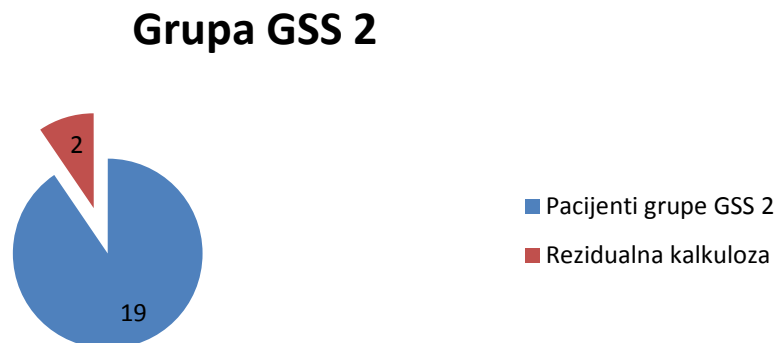
4.1.8. Uspeh procedure – ukupno i po Guy skor (GSS) grupama kompleksnosti

U grupi pacijenata koji su klasifikovani kao GSS 1 grupa, kod svih 18 pacijenata je postignut kompletan uspeh procedure, bez rezidualnih fragmenata (rezidualna kalkuloza), odnosno uspešnost procedure je iznosila 100%. (Grafikon 13.)



Grafikon 13: Prikaz raspoređenosti rezidualne kalkuloze unutar GSS 1 grupe ispitanika.

U grupi pacijenata koji su klasifikovani kao GSS II grupa, kod 19 od 21 pacijenata je postignut kompletan uspeh procedure, bez rezidualnih fragmenata, odnosno uspešnost procedure je iznosila 90,5%. (Grafikon 14.)



Grafikon 14: Prikaz raspoređenosti rezidualne kalkuloze unutar GSS 2 grupe ispitanika.

U grupi pacijenata koji su klasifikovani kao GSS III grupa, kod 23 od 29 pacijenata je postignut kompletan uspeh procedure, bez rezidualnih fragmenata, odnosno uspešnost procedure je iznosila 79,31%.

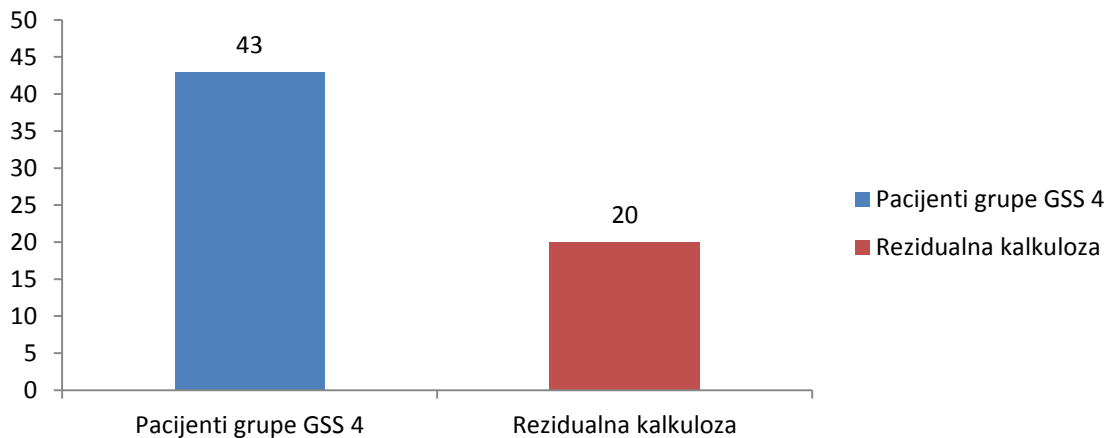
Grupa GSS 3



Grafikon15: Prikaz raspoređenosti rezidualne kalkuloze unutar GSS 3 grupe ispitanika.

U grupi pacijenata koji su klasifikovani kao GSS IV grupa, kod 23 od 43 pacijenata je postignut kompletan uspeh procedure, bez rezidualnih fragmenata, odnosno uspešnost procedure je iznosila 53,49%.

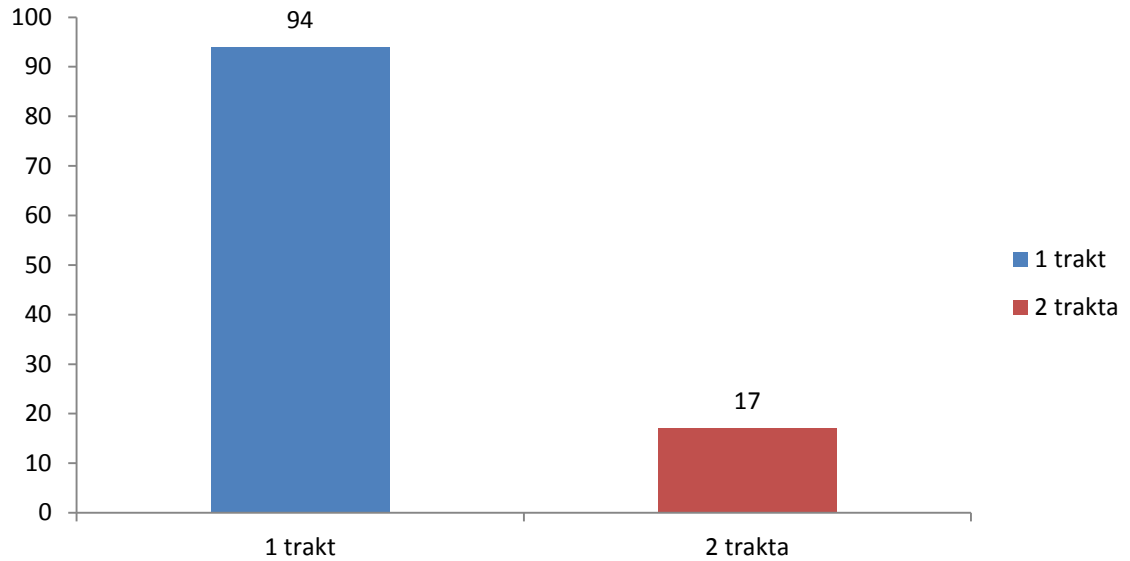
Grupa GSS 4



Grafikon 16: Prikaz raspoređenosti rezidualne kalkuloze unutar GSS 4 grupe ispitanika.

4.1.9. Pristupni trakt neophodan za PCNL

Kod 94 pacijenta kreiran je jedan trakt da bi se pristupilo kamenu, odnosno u 84,7% slučajeva. Kod 17 pacijenata je posojao i drugi trakt (15,3%).



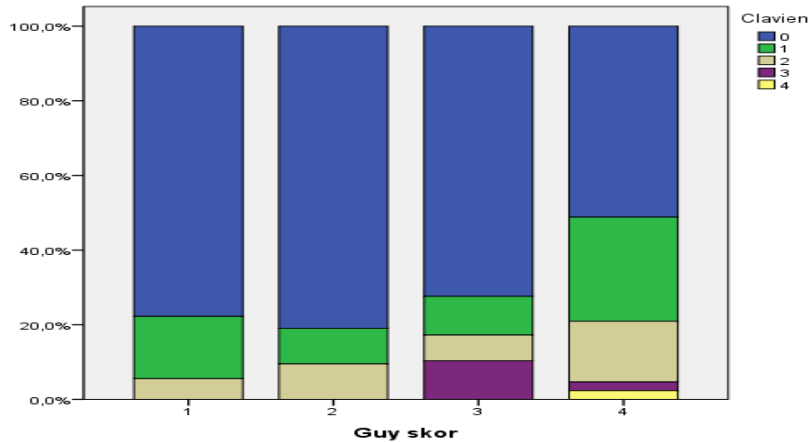
Grafikon 17: Prikaz korišćenja 1 ili 2 pristupna trakta tokom PCNL.

4.1.10. Komplikacije nakon PCNL – ukupno i prema kompleksnosti kamena

Tabela 5: Zastupljenost komplikacija po Clavien-u unutar grupa prema Guy skoru.

		Clavien					Ukupno
		0	1	2	3	4	
1	N	14	3	1	0	0	18
	%	77,7%	16,7%	5,6%	0,0%	0,0%	100,0%
2	N	17	2	2	0	0	21
	%	81,0%	9,5%	9,5%	0,0%	0,0%	100,0%
3	N	21	3	2	3	0	29
	%	72,4%	10,3%	6,9%	10,3%	0,0%	100,0%
4	N	22	12	7	1	1	43
	%	51,2%	27,9%	16,3%	2,3%	2,3%	100,0%
Ukupno	N	74	20	12	4	1	111
	%	66,7%	18,0%	10,8%	3,6%	0,9%	100,0%

Postoji statistički značajna povezanost Guy klasifikacije i Clavien komplikacija (stepen). Povezanost je pozitivnog smera (variranje u istom smislu), slabog je intenziteta i statistički je značajna.

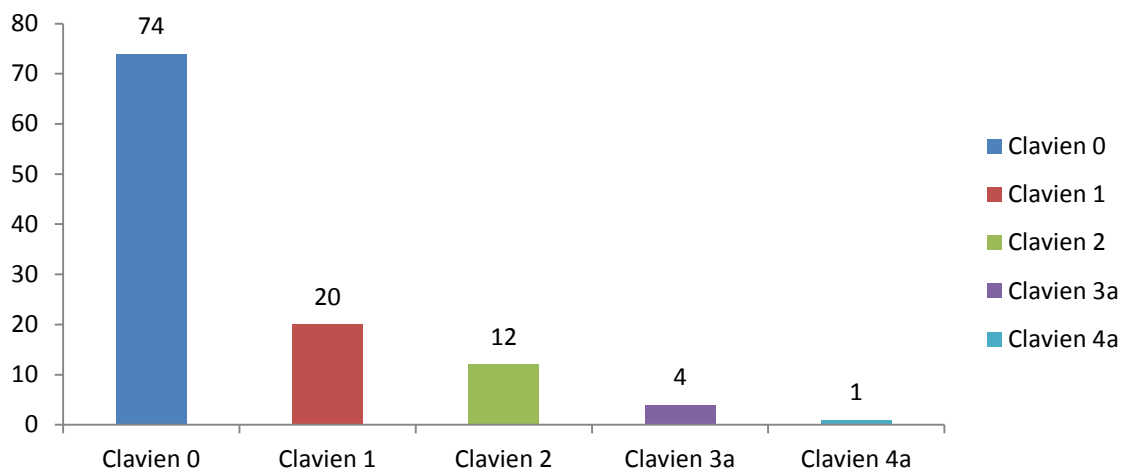


Grafikon 18: Prikaz procentualne zastupljenosti Clavien unutar grupa prema Guy skoru.

U ispitivanom uzorku kod 74 pacijenta (66,7%) nisu postojale postoperativne komplikacije (Clavien 0).

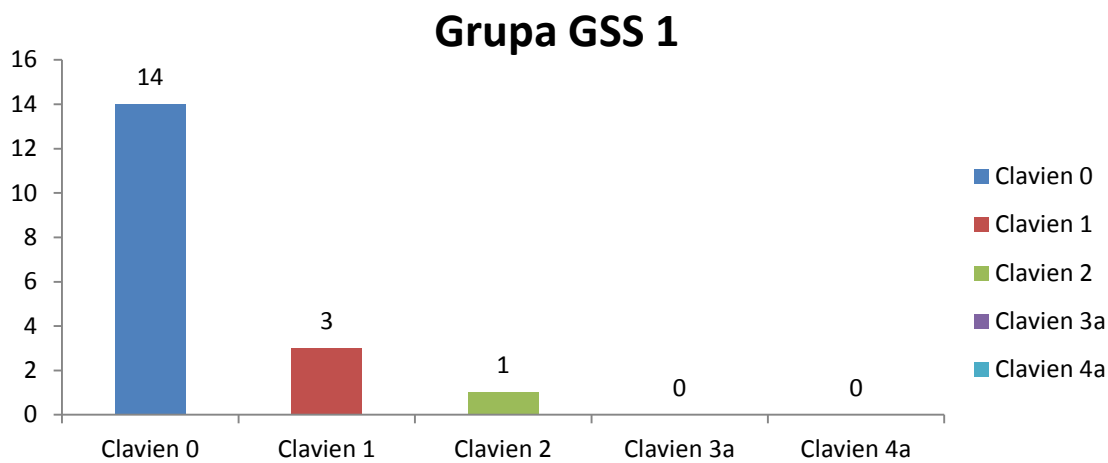
Kod 20 pacijenata Clavien 1 komplikacija je bila prisutna u postoperativnom toku (18%). Clavien 2 stepen postoperativnih komplikacija je postoperativno postojao kod 12 pacijenata, odnosno u 10,8% operisanih.

Postoperativno su 4 pacijenta imali Clavien 3a stepen komplikacije (3,6%), dok je kod jednog pacijenta (0,9%) Clavien 4 komplikacija nastala. (Grafikon 19.)



Grafikon 19: Grafički prikaz raspoređenosti komplikacija prema Clavien-u.

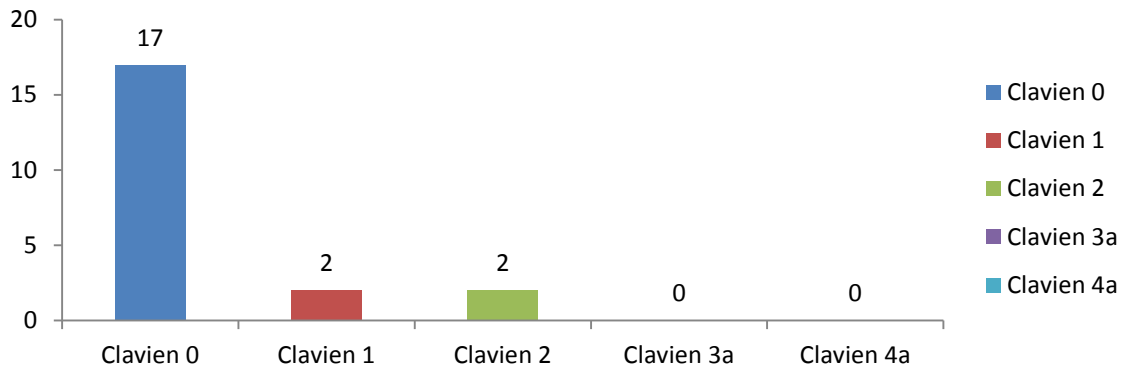
U okviru GSS grupe 1 77,7% (14 pacijenata) nije imalo komplikacije postoperativno (Clavien 0). Kod 3 pacijenta (16,7%) Clavien 1 komplikacija se javila. Kod 1 pacijenta (5,6%) postoperativno je zabeležena Clavien 2 komplikacija, dok se Clavien 3 i Clavien 4 komplikacije nisu javile. (Grafikon 20.)



Grafikon 20: Grafički prikaz komplikacija unutar Guy 1 grupe bolesnika.

U okviru GSS grupe 2 81% (17 pacijenata) nije imalo postoperativno komplikacije (Clavien 0). Kod 2 pacijenta (9,5%) Clavien 1 komplikacija se javila. Kod 2 pacijenta (9,5%) postoperativno je zabeležena i Clavien 2 komplikacija, dok se Clavien 3 i Clavien 4 komplikacije nisu javile. (Grafikon 21.)

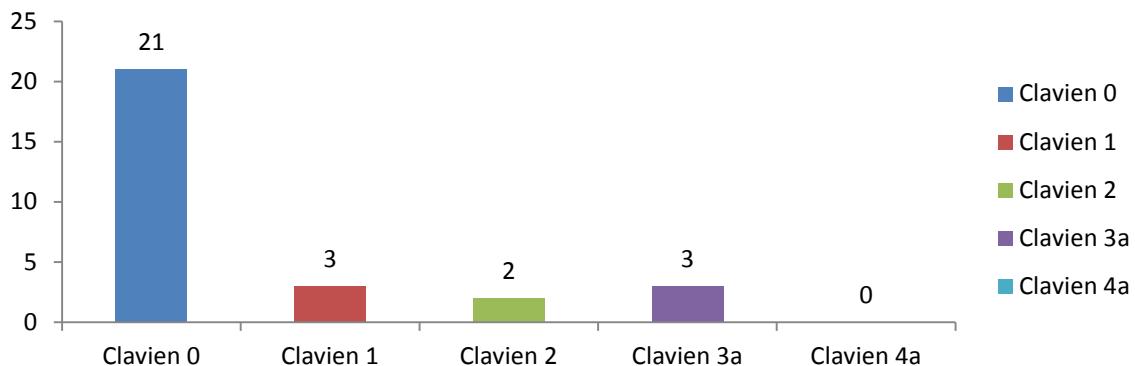
Grupa GSS 2



Grafikon 21: Grafički prikaz komplikacija kod Guy 2 grupe bolesnika.

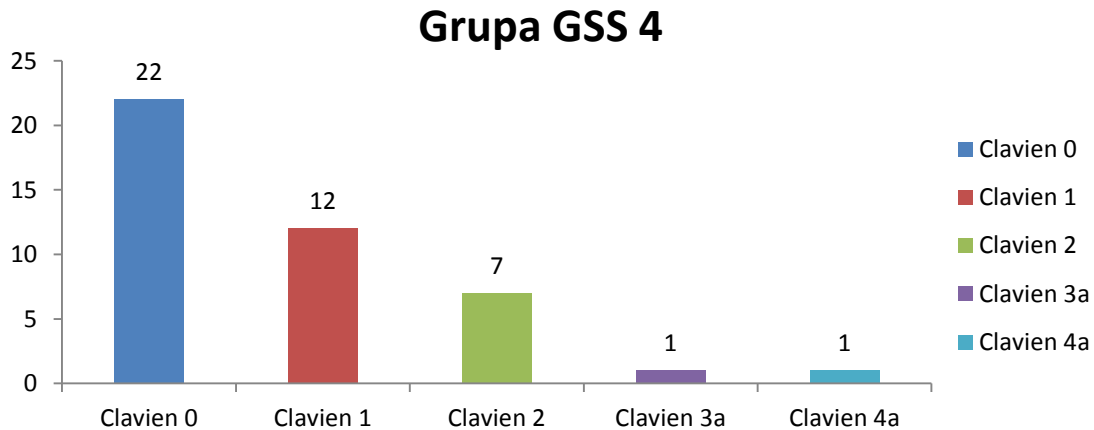
U okviru GSS grupe 3 kod 72,4% (21 pacijent) se postoperativno nije javila komplikacija (Clavien 0). Kod 3 pacijenta (10,3%) Clavien 1 komplikacija se javila. Kod 2 pacijenta (6,9%) postoperativno je zabeležena Clavien 2 komplikacija, dok se Clavien 3 komplikacija javila kod 3 pacijenta (10,3%). Clavien 4 komplikacija nije zabeležena u ovoj grupi pacijenata. (Grafikon 22.)

Grupa GSS 3



Grafikon 22: Grafički prikaz komplikacija kod Guy 3 grupe bolesnika.

U okviru GSS grupe 4 22 pacijenta (51,2%) nije imalo komplikacije postoperativno (Clavien 0). Kod 12 pacijenta (27,9%) Clavien 1 komplikacija se javila. Kod 7 pacijenata (16,3%) postoperativno je zabeležena Clavien 2 komplikacija. Kod po 1 pacijenta (2,3%) su se Clavien 3 i Clavien 4 komplikacije javile u ovoj grupi ispitanika. (Grafikon 23.)



Grafikon 23: Grafički prikaz komplikacija kod Guy 4 grupe bolesnika.

4.1.11. Postoperativno kretanje vrednosti leukocita i hemoglobin

Tabela 6: Nivo leukocita (Le) pre i posle operacije u zavisnosti da li je preoperativno bila udružena urinarna infekcija (UTI).

Preoperativno udružena UTI		N	\bar{x}	SD	Medijana	Minimum	Maskimum
ne	Le pre op.	69	7,55	2,12	7,10	3,7	13,2
	Le posle op.	68	10,78	3,24	10,25	5,6	22,6
da	Le pre op.	41	7,82	2,15	7,60	4,5	12,6
	Le posle op.	41	12,83	3,83	12,80	6,5	20,5
Ukupno	Le pre op.	110	7,65	2,12	7,20	3,7	13,2
	Le posle op.	109	11,55	3,59	11,00	5,6	22,6

UTI ima statistički značajan uticaj na porast leukocita. Na osnovu ANOVA RM utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika nivoa Le pre i posle operacije kod svih zajedno ($F=159,712$; $p<0,001$), a postoji i interakcija UTI i Le, odnosno statistički značajan uticaj UTI na ovu promenu ($F=7,456$; $p=0,007$). Iako ne tako veliki uticaj, evidentno je da postoji i klinička razlika.

Tabela 7: Pad hemoglobina (Hgb) u zavisnosti od preoperativno udružene UTI.

Udružena UTI preoperativno	N	\bar{x}	SD	Medijana	Minimum	Maskimum
ne	69	18,87	11,91	17	1	69
Pad Hgb da	41	20,12	8,97	19	5	46
Ukupno	110	19,34	10,88	18	1	69

Nema statistički značajne razlike između pacijenata sa i bez preoperativno urduženom urinarnom infekcijom (UTI) po padu hemoglobin (Hgb). ($Z=-1,172$; $p=0,241$)

4.1.12. Dužina nefrostome i ležanja i udruženost urinarne infekcije

Tabela 8: Dužina nošenja nefrostome u zavisnosti od preoperativno prisutne UTI.

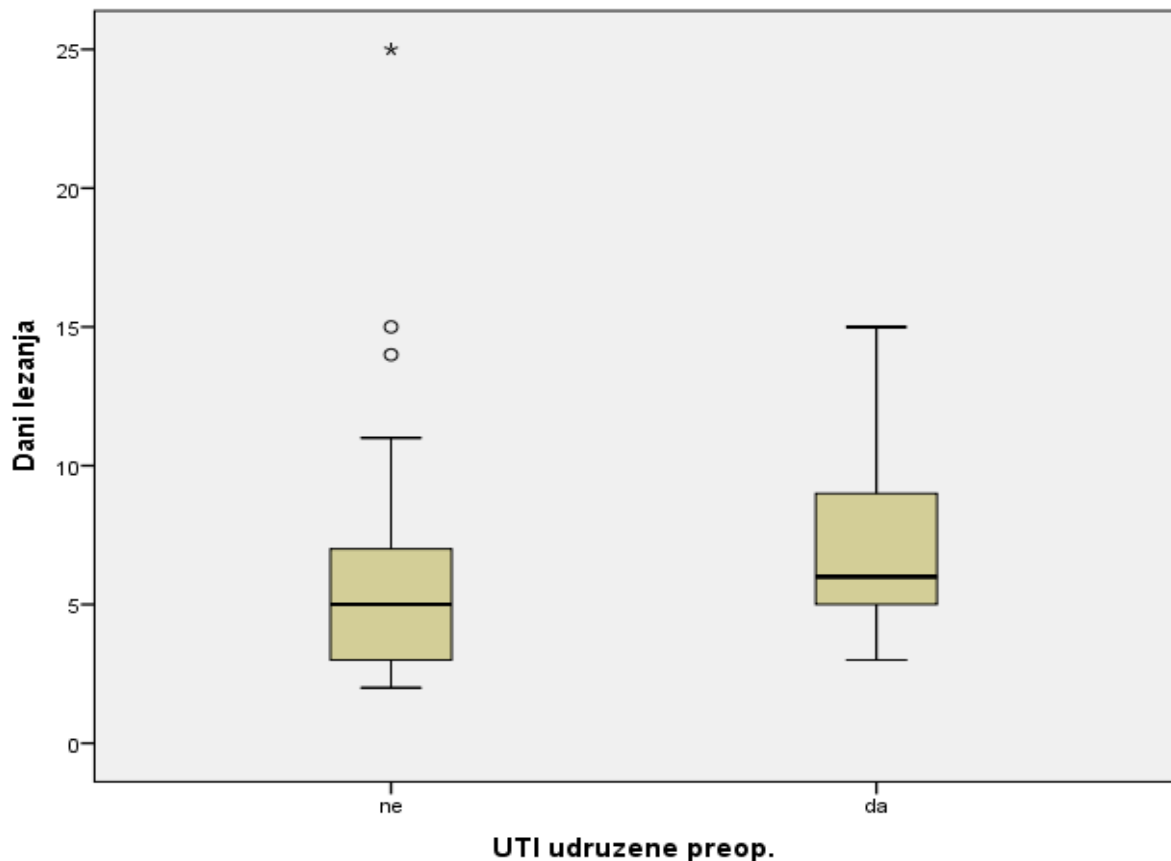
Udružena UTI preoperativno	N	\bar{x}	SD	Medijana	Minimum	Maskimum
Dužina nošenja ne	69	5,58	3,57	5	2	25
da	41	7,05	3,31	6	3	15
Ukupno	110	6,13	3,53	5	2	25

Postoji statistički značajna razlika između UTI udruženih po dužini nošenja nefrosome u danima. (Tabela 7.) ($Z=-3,046$; $p=0,002$)

Tabela 9: Dužina boravka u bolnici u danima u odnosu na preoperativno udruženu UTI.

Udružena UTI preoperativno	N	\bar{x}	SD	Medijana	Minimum	Maskimum
ne	69	5,58	3,57	5	2	25
da	41	7,05	3,31	6	3	15
Ukupno	110	6,13	3,53	5	2	25

Dužina boravka u bolnici bila je statistički značajno duža kod pacijenata koji su imali UTI udruženu preoperativno, u odnosu na pacijente koji je nisu imali ($Z=-3,046$; $p=0,002$).

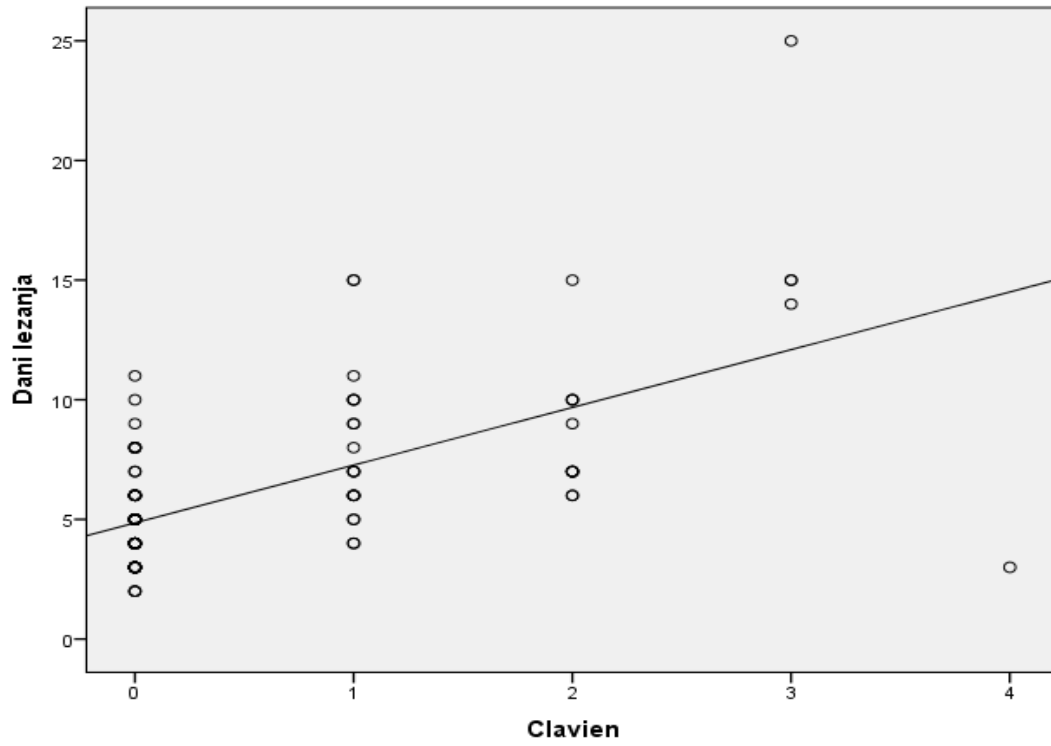


Grafikon 24: Dužina ležanja u bolnici u zavisnosti od preoperativno udružene UTI.

Tabela 10: Dužina boravka/ležanja u bolnici u danima u zavisnosti od Clavien-a.

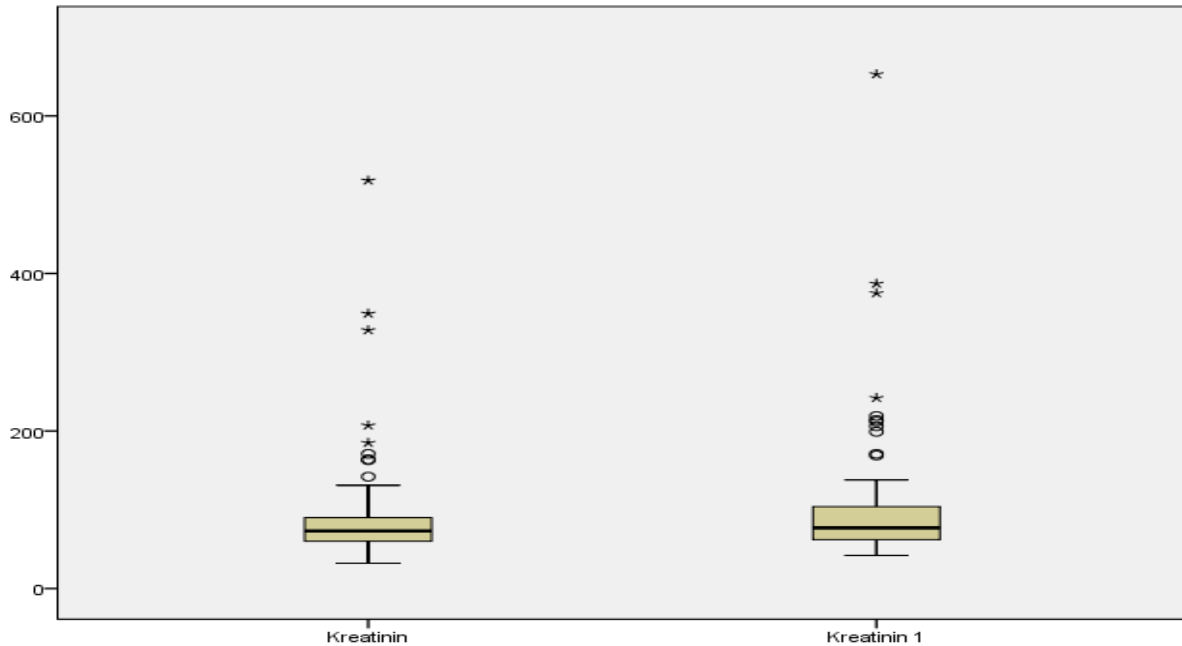
Clavien	N	\bar{x}	SD	Median	Minimum	Maskimum
0	74	4,74	1,86	4	2	11
1	20	8,00	3,16	7	4	15
2	12	8,42	2,57	7	6	15
3a	4	17,25	5,18	15	14	25
4a	1	3,00	.	3	3	3
Ukupno	111	6,16	3,54	5	2	25

Postoji statistički značajna povezanost Claviena i dužine ležanja u bolnici u danima. Korelacija je solidna do jaka, pozitivna i statistički značajna ($Rho=0,591$; $p<0,001$).



Grafikon 25: Grafički prikaz dana ležanja u bolnici u zavisnosti od Clavien-a.

4.1.13. Postoperativni porast kreatinina



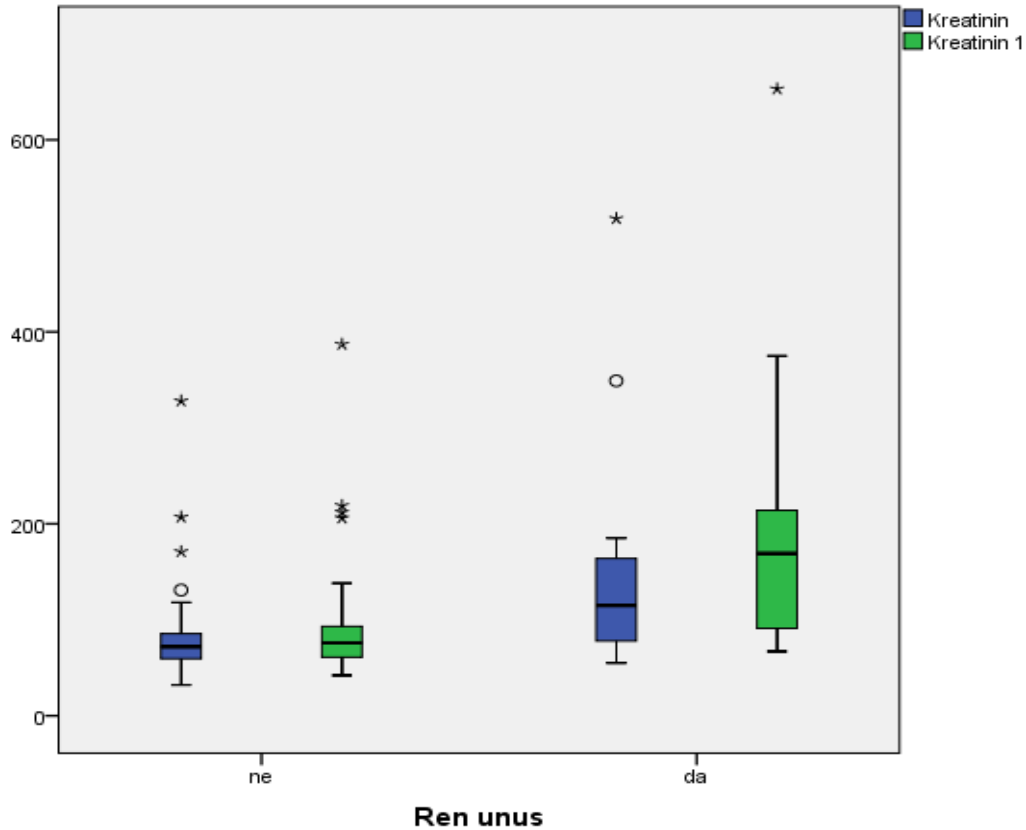
Grafikon 26: Prikaz kretanja vrednosti kreatinina preoperativno i prvog postoperativnog dana.

Promena vrednosti kreatinina je praćena i u zavisnosti da li je u pitanju bio jedini bubreg.

Tabela 11: Vrednosti kreatinina preoperativno i prvog postoperativnog dana, u zavisnosti da li je operacija urađena na jedinom bubregu (ren unus).

Kreatinin		\bar{x}	SD	Median a	Perc. 25	Perc. 75	Minimum	Maksimum
Ren ne	preoperativno	77.70	34.91	72	59	85	32	328
	postoperativno	85.24	44.75	76	61	93	42	387
Ren da	preoperativno	164.15	130.74	115	78	164	55	518
	postoperativno	197.85	161.54	169	91	214	67	653

Na osnovu rezultata iz tabelese vidi da u obe grupe postoji porast vrednosti kreatinina posle operacije ($Z=-3,645$; $p<0,001$ u grupi ren unus ne; $Z=-3,059$; $p=0,002$ u grupi ren unus da). Pored navedenog, evidentna je razlika između ren unus da i ren unus ne u oba merenja.



Grafikon 27: Prikaz porasta vrednosti kreatinina prvog postoperativnog dana, u zavisnosti da li je kod bolesnika postojao samo jedan bubreg (ren unus).

Medijana vrednosti kreatinina pre operacije kod pacijenata koji su imali oba bubrega je iznosila 72 mg/dL, dok je prvog postoperativnog dana iznosila 76 mg/dL.

Kod pacijenata koji su imali jedan (funkcionalni) bubreg medijana vrednosti kreatinina je preoperativno iznosila 115 mg/dL, dok je prvog postoperativnog dana iznosila 169 mg/dL.

4.1.14. Vreme trajanja formiranja prilaznog trakta i cele operacije

Tabela 12: Vreme potrebno za kreiranje ulaznog trakta, kao i trajanje cele operacije, u minutima.

	\bar{x}	SD	Medijana	Minimum	Maksimum
Trajanje operacije	81,94	24,58	85,00	29	134
Vreme do kamena	14,71	4,81	14,00	8	29

Medijana trajanja perkutane nefrolitolapsije je iznosila 85 minuta. Najkraća operacija je obavljena za 29 minuta, a najduža je trajala 134 minuta.

Medijana trajanja formiranja pristupnog trakta, od momenta planiranja punkcije do ulaska nefroskopom i uočavanja kalkulusa je iznosila 14 minuta. Najbrži trakt je kreiran za 8 minuta, dok je najduže kreiranje trajalo 29 minuta.

4.1.15. Vreme trajanja fluoroskopije za prilazni trakt i celu operaciju

Tabela 13: Vreme utrošene fluoroskopije za kreiranje trakta, kao i završetak procedure, u minutima.

	\bar{x}	SD	Medijana	Minimum	Maksimum
Fluoroskopija do kamena	1,22	,69	1,12	,22	3,72
Fluoroskopija cele PCNL	2,21	1,11	2,06	,46	5,03

Medijana fluoroskopije utrošene da bi se kreirao pristupni trakt i započela litotripsija je iznosila 1,12 minuta. Najmanje je utrošeno u slučaju kada je trakt kreiran uz 13 sekundi fluoroskopije (0,22 minuta), dok je u najtežem slučaju fluoroskopija trajala 3,72 minuta.

Medijana fluoroskopije utrošene da bi se završila operacija je iznosila 2,06 minuta. Najmanje je utrošeno u slučaju kada je fluoroskopija trajala 27 sekundi (0,46 minuta), dok je u najtežem slučaju fluoroskopija trajala 5,03 minuta.

4.2. Multivarijantna analiza

4.2.1. Multivarijantni modeli za rezidualnu kalkulozu

Tabela 14: Multivarijantni modeli sa rezidualnom kalkulozom kao ispitivanom varijablom.

		OR	95% CI		p vrednost	R ²
Model 1	Guy klasifikacija	3,448	1,810	6,569	<0,001	0,268
Model 2	Velicina kamena	1,068	1,037	1,100	<0,001	0,301
Model 3	Guy klasifikacija	1,722	0,720	4,118	0,222	0,318
	Velicina kamena	1,046	1,003	1,092	0,038	
Model 4	Guy klasifikacija	1,946	0,792	4,779	0,146	0,353
	Velicina kamena	1,053	1,008	1,101	0,021	
	Broj portova 1	3,394	0,885	13,016	0,075	
Model 5	Guy klasifikacija	1,938	0,793	4,736	0,147	0,353
	Velicina kamena	1,053	1,008	1,100	0,022	
	Broj portova 1	3,424	0,894	13,110	0,072	
	Udružena UTI	1,055	0,378	2,939	0,919	

Logistička regresiona analiza rađena je u svrhu predikcije rezidualne kalkuloze. U prvom modelu uzet jesamo Guy skor, u drugom samo Veličina kamena, u trećem kombinacija ova dva, a onda je u četvrtom i petom dodat broj portova i prisustvo udružene urinarne infekcije (UTI). Na osnovu rezultata regresione analize utvrđeno je da su i Guy i veličina kamena značajni prediktori rezidualne kaluloze u univarijantnom modelu, ali multivarijantno, veličina kamena ostaje statistički značajan predictor dok Guy klasifikacija više nije. Broj portova ne menja ovaj zaključak kao ni prisustvo udružene UTI. Jedino je evidentno da je broj portova blizu konvencionalnog nivo značajnosti, ali ne menja značajno celokupan model.

4.2.2. Multivarijantni modeli za pojavu komplikacija

Tabela 15: Multivarijantni modeli sa pojavom komplikacija kao ispitivanom varijablom.

		OR	95% CI		p vrednost	R ²
Model 1	Guy	1,651	1,104	2,469	0,015	0,080
Model 2	Velicina kamena	1,025	1,003	1,047	0,028	0,061
Model 3	Guy	1,521	0,802	2,887	0,199	0,081
	Velicina kamena	1,006	0,971	1,042	0,750	
Model 4	Guy	1,373	0,713	2,645	0,343	0,128
	Velicina kamena	1,001	0,965	1,039	0,948	
	Broj portova -2	3,311	1,010	10,848	0,048	
Model 5	Guy	1,338	0,676	2,648	0,404	0,227
	Velicina kamena	1,000	0,962	1,039	0,985	
	Broj portova -2	3,651	1,043	12,775	0,043	
	UTI DUŽINA OP	3,652	1,508	8,847	0,004	

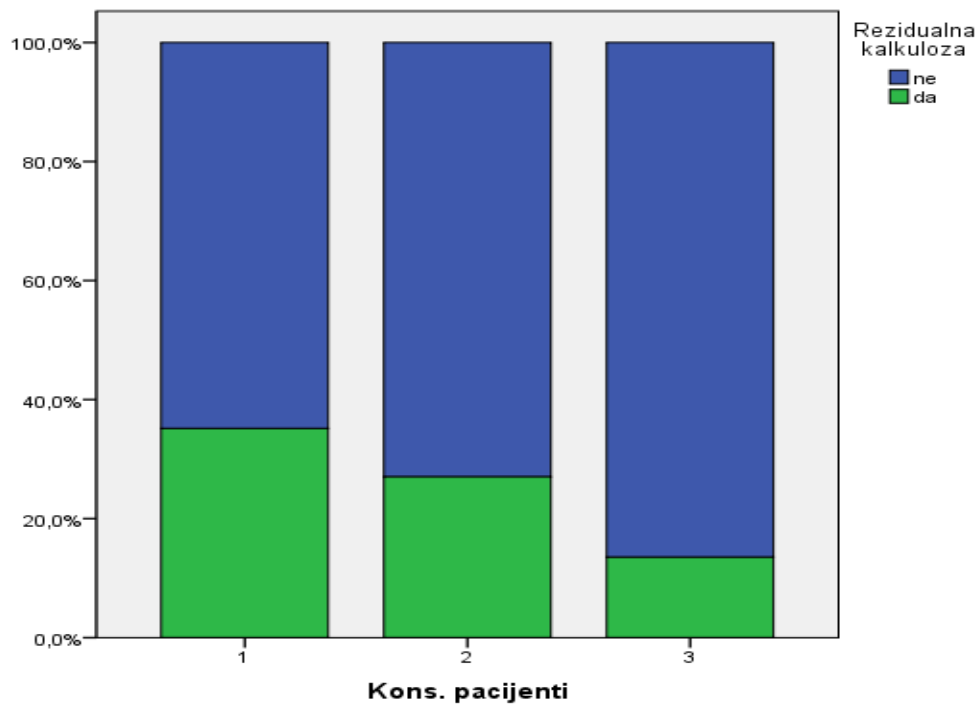
U modelu sa zavisnom komplikacijom, Guy klasifikacija i veličina kamena su značajni prediktori, ali daleko manji objašnjeni varijabilitet u odnosu na rezidualanu kalkulozu. U multivarijantnom modelu nijedan nije značajan, a dodatkom broja portova i UTI, rezultat se ne menja, a broj portova i UTI su značajni. Dodavanjem poslednja dva, naročito UTI drastično se povećava objašnjeni varijabilitet.

4.3. Rezultati PCNL posmatrani kroz tri konsektivna perioda

4.3.1. Uspeh PCNL posmatran kroz tri konsektivna perioda

Tabela 16: Uspeh procedure izražen kroz pojavu rezidualne kalkuloze, prateći njenu pojavu kodkonsektivnih grupa pacijenata.

		Rezidualna kalkuloza		Ukupno	
		ne	da		
Konsektivne grupe pacijenata	I	N	24	13	37
		%	64,9%	35,1%	100,0%
	II	N	27	10	37
		%	73,0%	27,0%	100,0%
	III	N	32	5	37
		%	86,5%	13,5%	100,0%
Ukupno	N	83	28	111	
	%	74,8%	25,2%	100,0%	

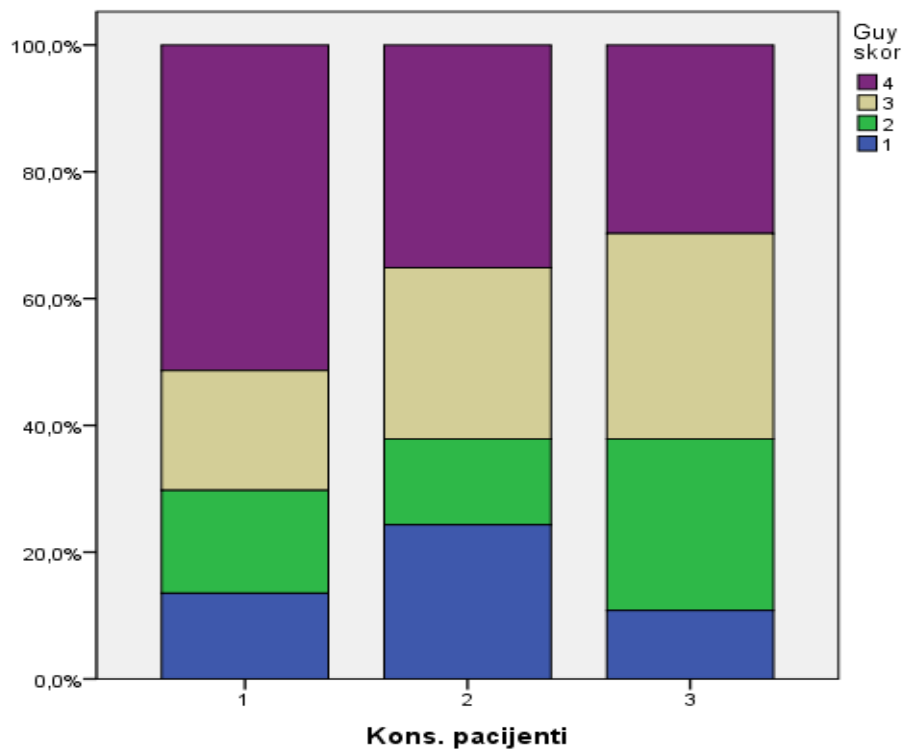


Grafikon 28: Zastupljenost rezidualne kalkuloze u tri konsektivne serije po 37 pacijenata.

4.3.2. Kompleksnost operisanih kalkulusa u tri konsektivna perioda

Tabela 17: Distribucija kompleksnosti kalkulusa u tri konsektivne serije po 37 pacijenata.

		Guy skor				Ukupno	
		1	2	3	4		
Konsektivni pacijenti	N	5	6	7	19	37	
	%	13,5%	16,2%	18,9%	51,4%	100,0%	
	N	9	5	10	13	37	
	%	24,3%	13,5%	27,0%	35,1%	100,0%	
Ukupno	N	4	10	12	11	37	
	%	10,8%	27,0%	32,4%	29,7%	100,0%	
Ukupno		N	18	21	29	43	111
Ukupno		%	16,2%	18,9%	26,1%	38,7%	100,0%

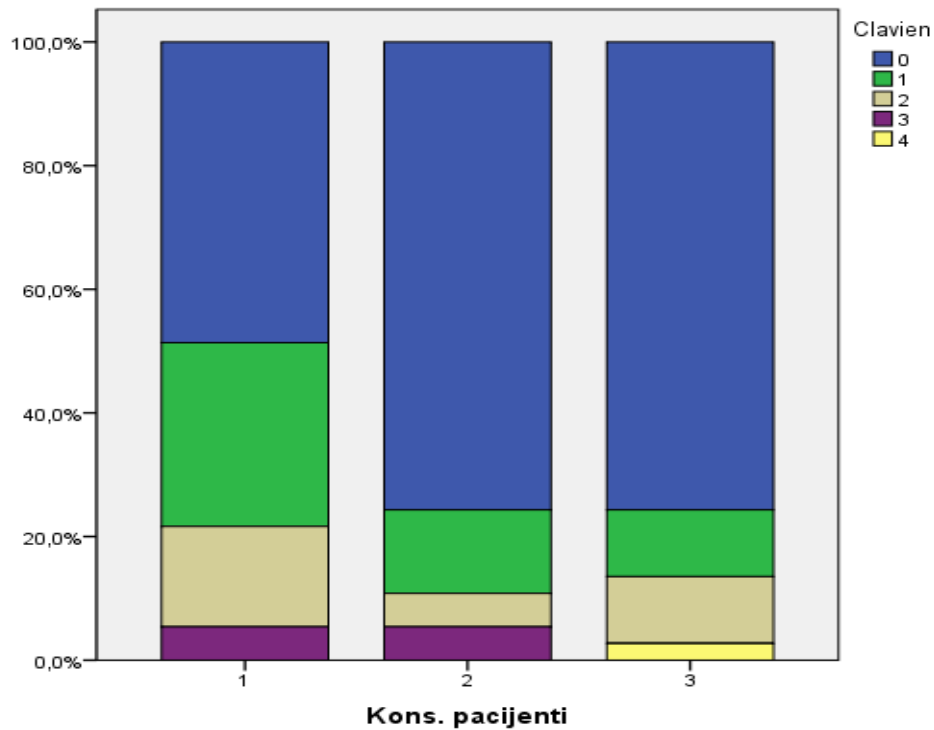


Grafikon 29: Zastupljenost kompleksnosti kalkulusa u tri konsektivne serije po 37 pacijenata.

4.3.3. Komplikacije PCNL posmatrane kroz tri konsektivna perioda

Tabela 18: Distribucija komplikacija u tri konsektivne serije po 37 pacijenata.

			Clavien					Ukupno
			0	1	2	3	4	
Konsektivni pacijenti	1	N	18	11	6	2	0	37
		%	48,6%	29,7%	16,2%	5,4%	0,0%	100,0%
	2	N	28	5	2	2	0	37
		%	75,7%	13,5%	5,4%	5,4%	0,0%	100,0%
	3	N	28	4	4	0	1	37
		%	75,7%	10,8%	10,8%	0,0%	2,7%	100,0%
Ukupno	N	74	20	12	4	1	111	
	%	66,7%	18,0%	10,8%	3,6%	0,9%	100,0%	



Grafikon 30: Zastupljenost Clavien komplikacija u tri konsektivne serije po 37 pacijenata.

4.4. Uticaj PCNL na vrednost markera tubula i glomerula bubrega

Tabela 19: Vrednosti beta-2 mikroglubulina i mikroalbuminurije (mikro albumin) na dan operacije, u uzorcima mokraće uzetim pre punkcije bubrega, kao prvog i sedmog postoperativnog dana.

		\bar{x}	SD	Mediana	Perc. 25	Perc. 75	Minimum	Maksimum
BESIKA Beta-2	Dan operacije	1.744	5.268	.142	.116	.790	.024	28.977
BESIKA Beta-2	1. postop. dan	5.407	11.378	.443	.227	4.214	.065	52.928
BESIKA Beta-2	7. postop. dan	5.112	18.308	.233	.145	.572	.000	95.967
BUBREG Beta-2	Dan operacije	3.373	10.447	.263	.146	1.552	.052	60.322
BUBREG Beta-2	1. postop. dan	13.217	20.917	2.107	.519	16.545	.193	80.490
Mikro albumin/kreatinin	Dan operacije	1,131.916	3,564.136	208.900	78.700	764.100	12.900	20,320.500
Mikro albumin/kreatinin	1. postop. dan	59,971.800	142,637.194	3,373.600	1,368.600	16,054.700	7.900	677,866.200
Mikro albumin/kreatinin	7. postop. dan	291.671	214.888	227.800	107.600	456.800	.500	838.800

Tabela 20: Odnos vrednosti beta 2 mikroglobulina i mikroalbuminurije između dana operacije, prvog i sedmog postoperativnog dana.

	Z	p vrednost
Beta-2 mikroglobulin/kreatinin (mok. bešika prvog post op dana / mok. bešika na dan operacije)	-3,538	,000
Beta-2 mikroglobulin/kreatinin (mok. bešika sedmog post op dana / mok. bešika na dan operacije)	-2,248	,025
Beta-2 mikroglobulin/kreatinin (mok. bešika sedmog post op dana / mok. bešika prvog post op dana)	-2,023	,043
Beta-2 mikroglobulin/kreatinin (bubreg prvog post op dana / bubreg na dan operacije)	-4,144	,000
Mikro albumin/kreatinin (prvi post op dan / na dan operacije)	-4,194	,000
Mikro albumin/kreatinin (sedmi post op dan / na dan operacije)	-,449	,654
Mikro albumin/kreatinin (sedmi post op dan / prvi post op dan)	-4,851	,000

Prema podacima prezentovanim u Tabeli 20. uočava se statistički značajna razlika u vrednosti Beta-2 mikroglobulina/kreatinin, iz uzorka mokraće porekla mokraćne bešike, prvog postoperativnog dana u odnosu na vrednost uzetu na dan same operacije, pre operacije. ($Z=-3,538$; $p = 0,000$)

Statistički značajna razlika se uočava i poređenjem vrednosti Beta-2 mikroglobulina/kreatininiz bubrega, poređenjem vrednosti prvog postoperativnog dana sa vrednošću uzetom neposredno pre operacije. ($Z=-4,144$; $p = 0,000$)

Statistička značajnost u razlici vrednosti Beta-2 mikroglobulina/kreatinin iz mokraćne bešike se gubi poređenjem sedmog postoperativnog dana sa danom operacije, što ukazuje na normalizaciju vrednosti nakon nedelju dana. ($Z=-2,248$; $p = 0,025$)

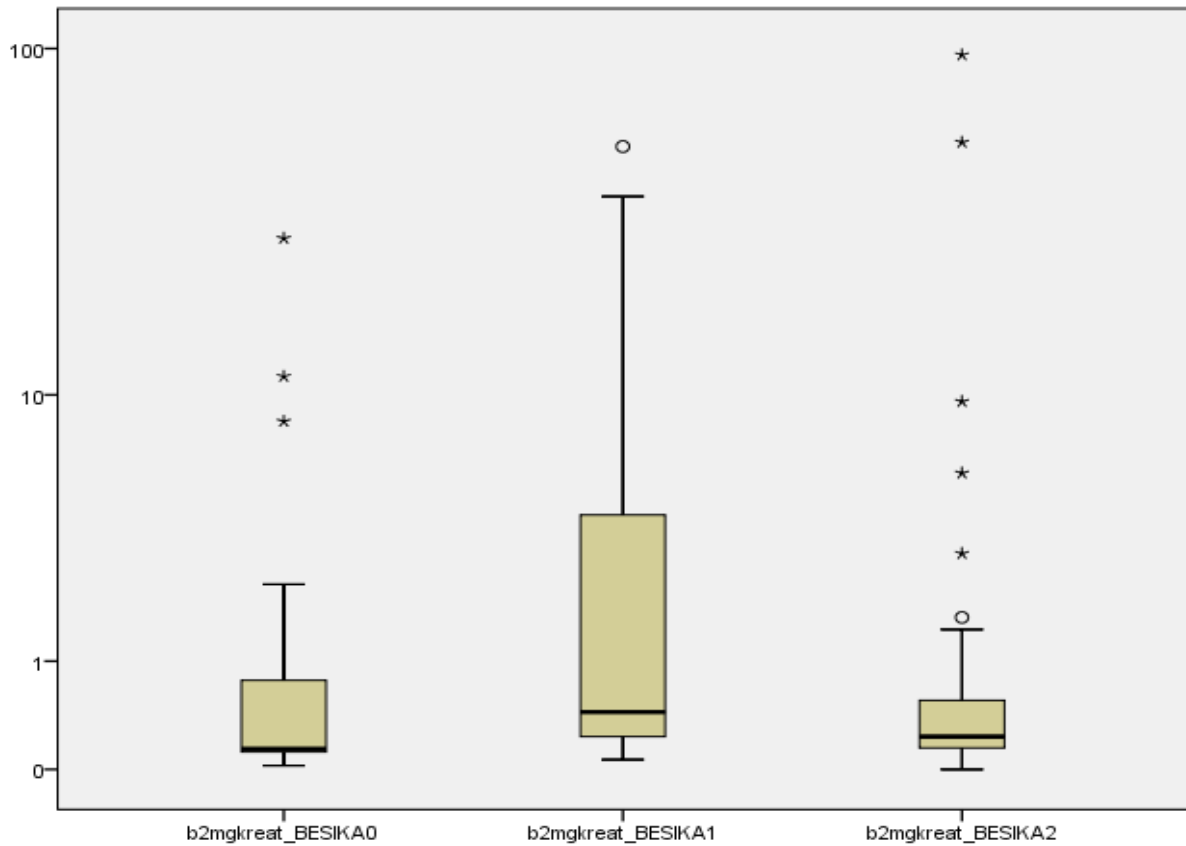
Prema podacima prezentovanim u tabeli uočava se statistički značajna razlika u vrednosti mikro albumin/kreatinin, iz uzorka mokraće porekla mokraćne bešike, prvog postoperativnog dana u odnosu na vrednost uzetu na dan same operacije, pre operacije. (Z=-4,194; p = 0,000)

Prema podacima prezentovanim u tabeli uočava se statistički značajna razlika u vrednosti mikro albumin/kreatinin, iz uzorka mokraće porekla mokraćne bešike, sedmog postoperativnog dana u odnosu na vrednost uzetu prvog postoperativnog dana. (Z=-4,851; p = 0,000)

Prema podacima prezentovanim u tabeli uočava se statistički značajna razlika u vrednosti mikro albumin/kreatinin, iz uzorka mokraće porekla mokraćne bešike, sedmog postoperativnog dana u odnosu na vrednost uzetu prvog postoperativnog dana. (Z=-4,851; p = 0,000)

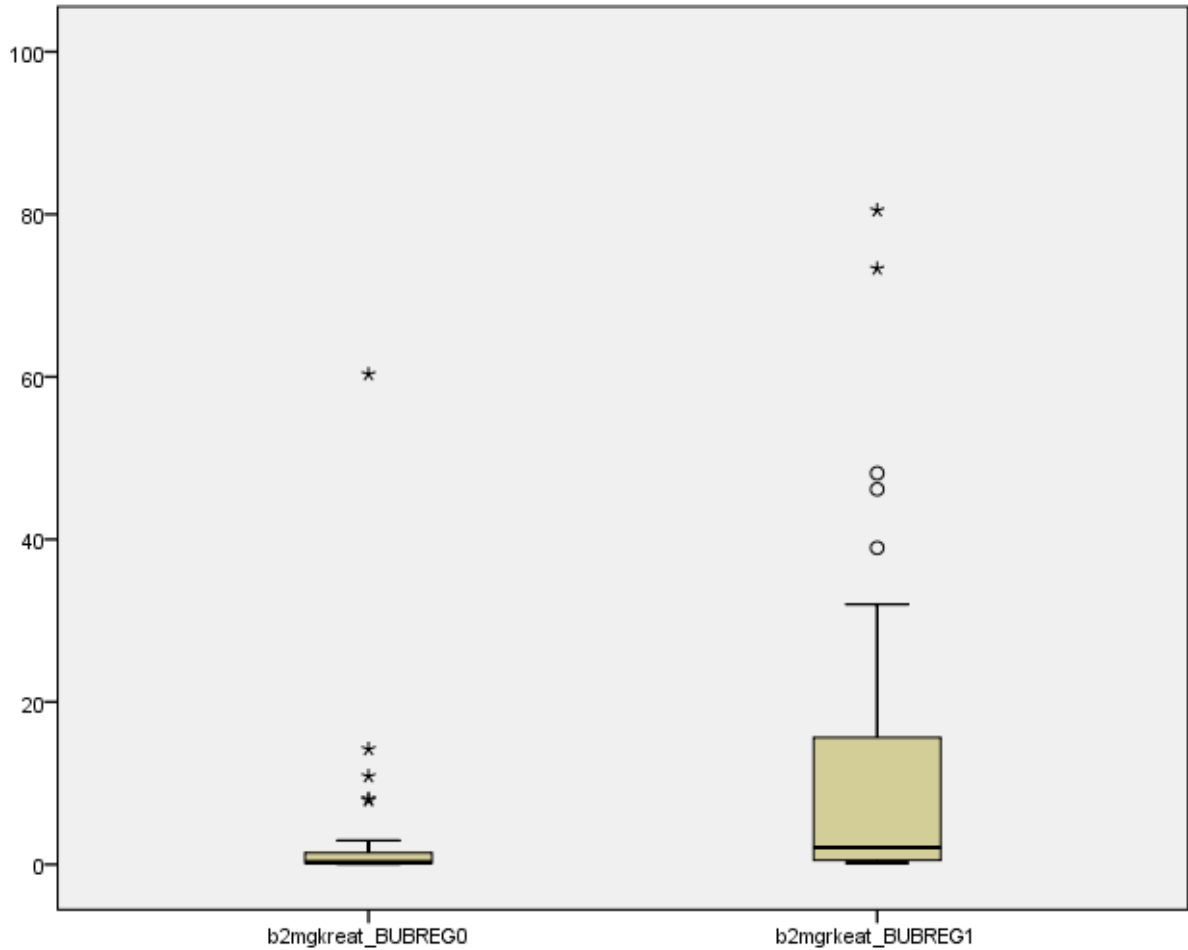
Statistička značajnost u razlici vrednosti mikro albumin/kreatinin iz mokraćne bešike se gubi poređenjem sedmog postoperativnog dana sa danom operacije, što ukazuje na normalizaciju vrednosti nakon nedelju dana. (Z=-0,449; p = 0,654)

Kretanje vrednosti Beta-2 mikroglobulina u odnosu na kreatinin u uzorcima urina iz mokraćne bešike uzetim neposredno preoperativno (beta2mg/kreatinin_bešika0), prvog postoperativnog dana (beta2mg/kreatinin_bešika1) i sedmog postoperativnog dana (beta2mg/kreatinin_bešika2) su prikazani u Grafikonu 31.



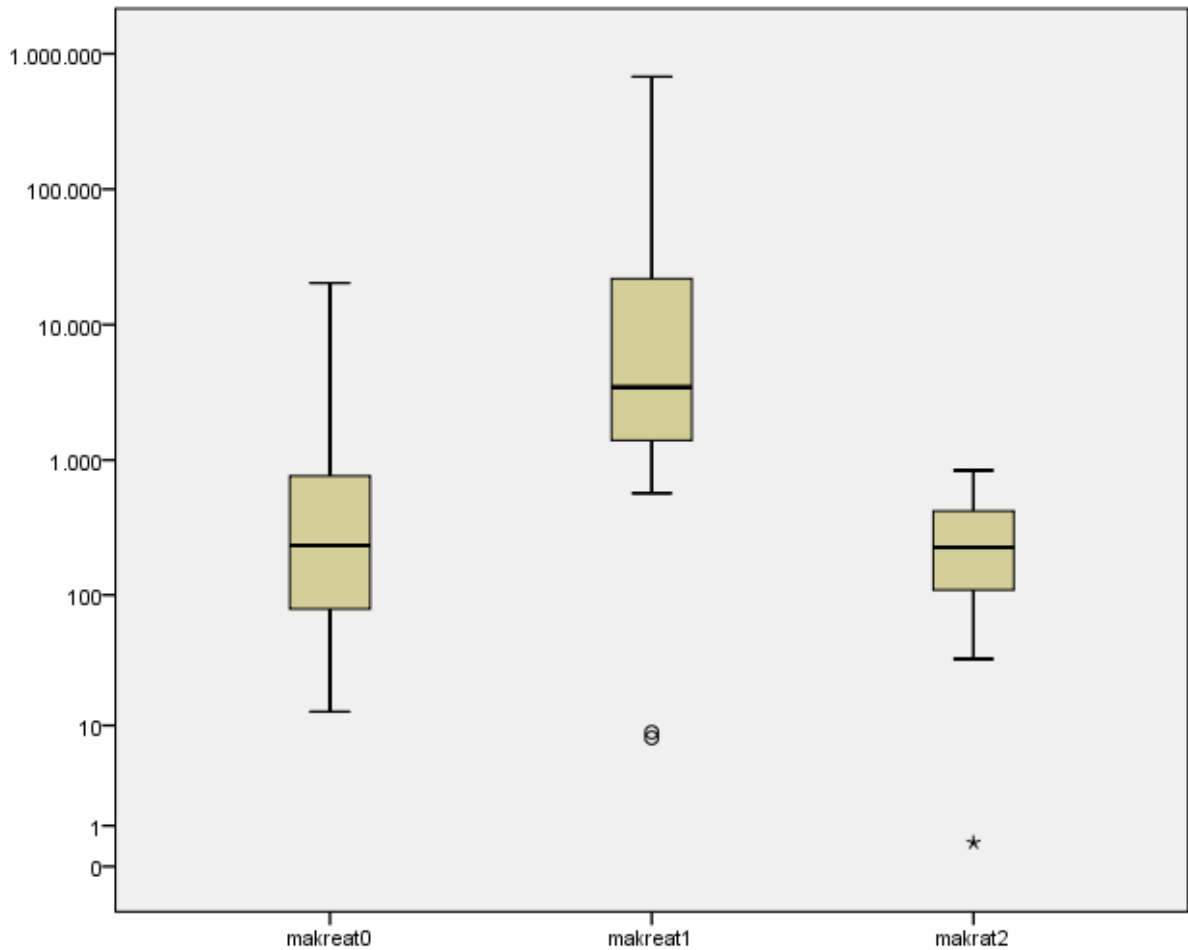
Grafikon 31: Prikaz vrednosti beta 2 mikroglobulina u uzorku mokraće iz mokraćne bešike na dan same operacije, odnosno uzorkovanje pre punkcije bubrega, u odnosu na vrednosti prvog i sedmog postoperativnog dana.

Kretanje vrednosti Beta-2 mikroglobulina u odnosu na kreatinin u uzorcima urina iz operisanog bubrega, uzetim neposredno preoperativno (beta2mg/kreatinin_bubreg0) i prvog postoperativnog dana (beta2mg/kreatinin_bubreg1) su prikazani u Grafikonu 32.



Grafikon 32: Prikaz vrednosti beta 2 mikroglobulina u separatnom uzorku mokraće iz operisanog bubrega na dan same operacije, odnosno uzorkovanje pre punkcije bubrega, u odnosu na vrednosti prvog postoperativnog dana.

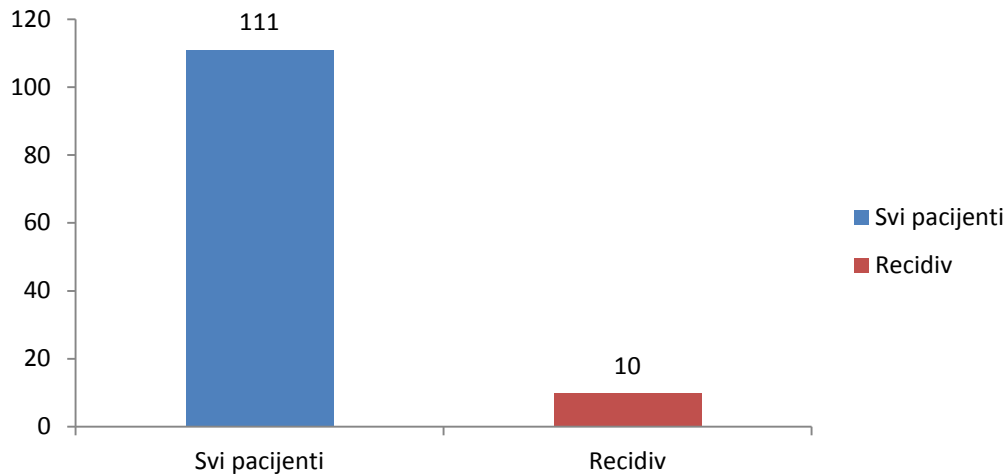
Kretanje vrednosti mikroalbuminurije u odnosu na kreatinin u uzorcima urina iz mokraćne bešike uzetim neposredno preoperativno (makreat0), prvog postoperativnog dana (makreat1) i sedmog postoperativnog dana (makreat2) su prikazani u Grafikonu 33.



Grafikon 33: Prikaz vrednosti mikroalbumina prema kreatininu iz uzorku mokraće iz na dan same operacije, odnosno uzorkovanje pre punkcije bubrega, u odnosu na vrednosti prvog i sedmog postoperativnog dana.

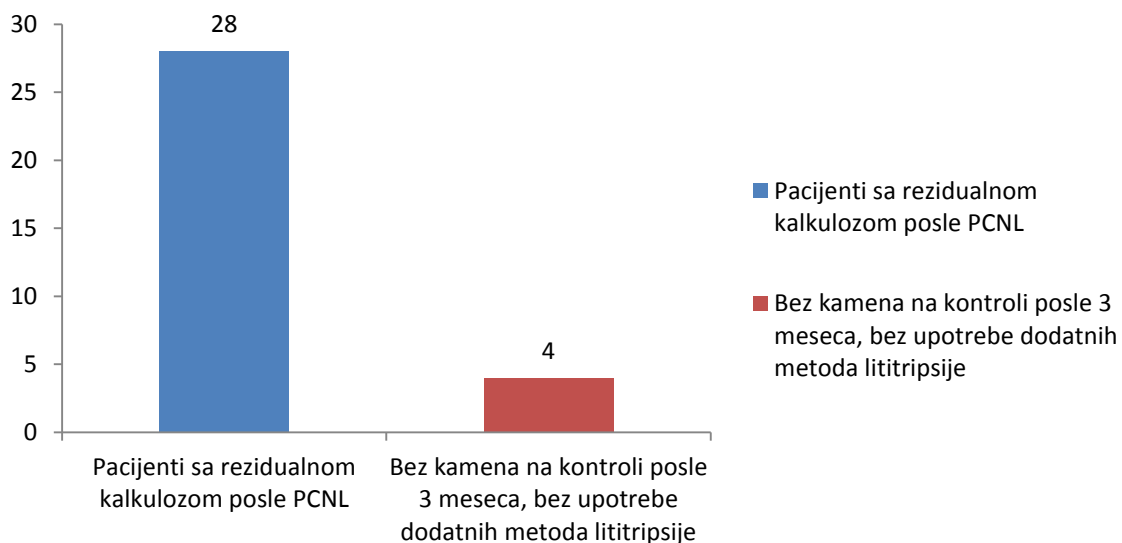
4.5. Učestalost recidiva tri meseca nakon PCNL

Učestalost recidiva je određivana 3 meseca nakon operacije. Recidiv kamena u bubregu je otkriven kod 10 od 111 operisanih bolesnika, odnosno u 9% slučajeva u ispitivanoj PCNL seriji.



Grafikon 34: Učestalost recidiva tri meseca nakon sprovedene PCNL procedure.

Kod 4 od 28 pacijenata kod kojih je inicijalno nakon PCNL procedure zaostala kalkuloza posle 3 meseca na kontroli nisu uočeni rezidualni fragmenti, odnosno u 14% ispitanika zaostali fragmenti su eliminisani, bez korišćenja dodatnih procedura litotripsije.

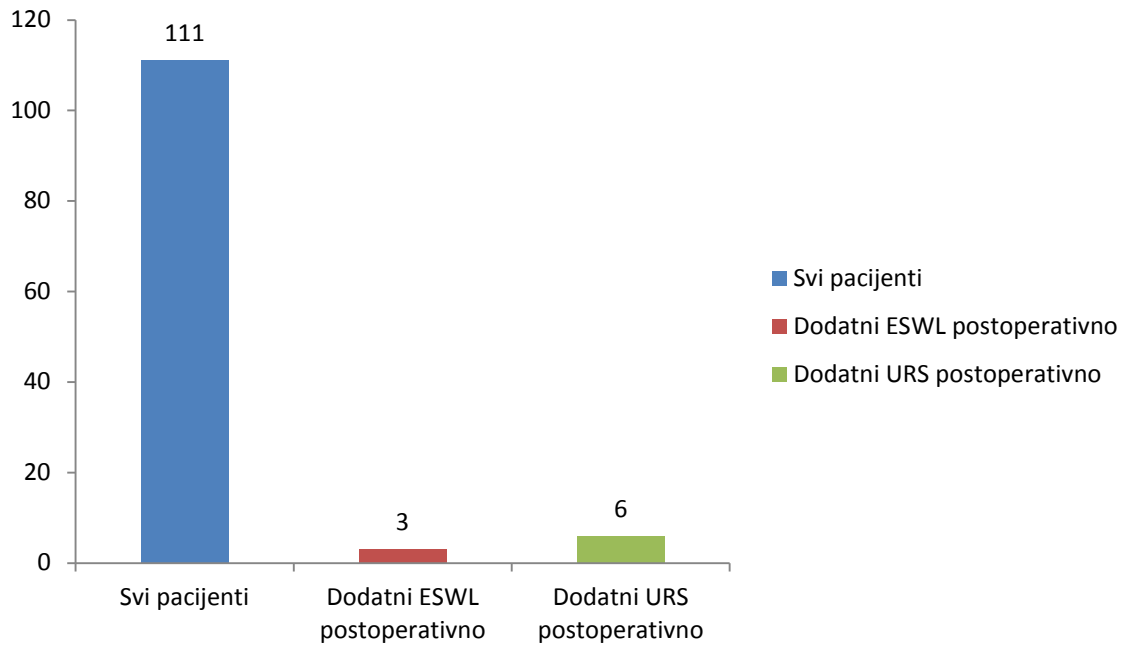


Grafikon 35: Pacijenti kod kojih posle 3 meseca nije više bilo rezidualne kalkuloze.

4.6. Dodatne litotripsije sprovedene nakon PCNL

Kod 3 pacijenta je postoperativno dodatno upotrebljena ESWL procedura, odnosno u 2,7% operisanih.

U ranom postoperativnom toku kod 6 operisanih pacijenata (5,4%) je dodatno korišćena metoda ureterorenoskopije (URS) sa Lithoclast litotripsijom kamena u ureteru.



Grafikon 36: Dodatne procedure u ranom postoperativnom period nakon PCNL metode.

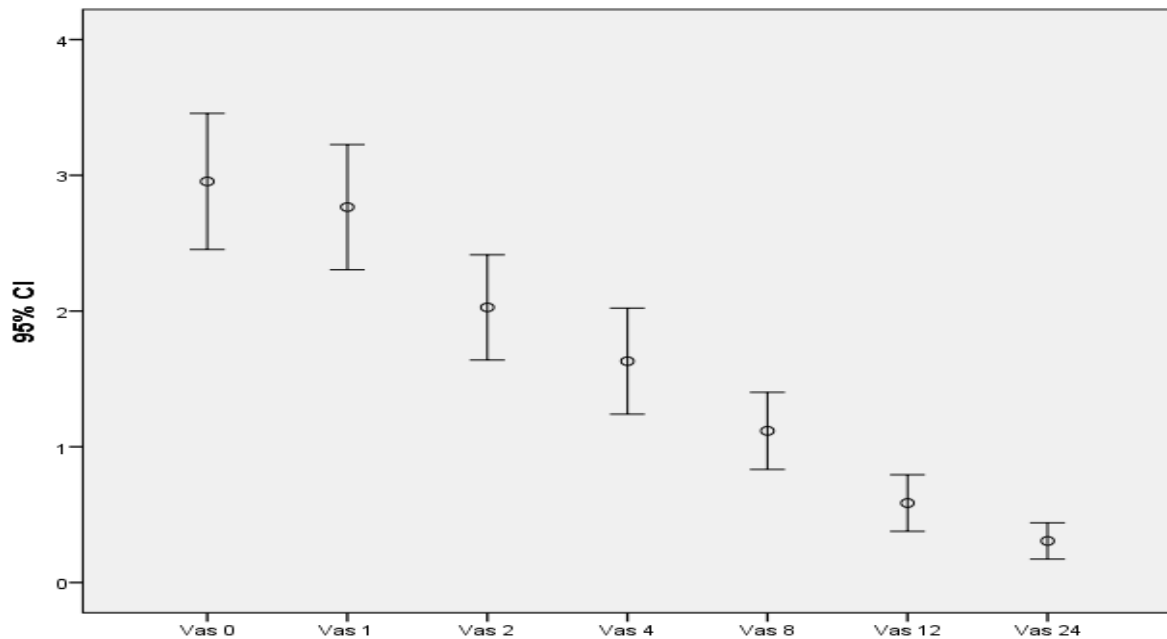
4.7. PCNL i bol u ranom postoperativnom periodu

Srednje vrednosti, medijana, kao i raspon od 25. do 75. Percentile bola koji su bolesnici prijavili u ranom postoperativnom period, odmah po buđenju iz anestezije, a potom u prvom, drugo, četvrtom, osmom, dvanestom satu i nakon 24 sata su prikazane u Tabeli 21.

Tabela 21: Vrednosti VAS tokom prvih 24 sata nakon operacije

	\bar{x}	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	Minimum	Maximum
Vas 0	2.95	2.67	2.00	1.00	5.00	.00	10.00
Vas 1	2.77	2.45	2.00	1.00	4.00	.00	10.00
Vas 2	2.03	2.06	2.00	.00	3.00	.00	9.00
Vas 4	1.63	2.08	1.00	.00	2.00	.00	9.00
Vas 8	1.12	1.51	.00	.00	2.00	.00	7.00
Vas 12	.59	1.11	.00	.00	1.00	.00	5.00
Vas 24	.31	.71	.00	.00	.00	.00	3.00

Postoji statistički značajna razlika u vrednosti postoperativnog bola praćenog u navedenim intervalima. (Chi = 415,296; $p < 0,01$)



Grafikon 37: Kretanje percentilnog interval VAS u postoperativnom periodu – u prvih 24 sata.

U ranom postoperativnom toku vrednosti VAS su se značajno razlikovale, sa značajnošću na prelazu posle 4. sata. Od 4. sata nadalje između konsektivnih vrednosti VAS nema statistički značajne razlike. (Tabela 22.)

Tabela 22: Poređenje vrednosti VAS u ranom postoperativnom toku.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
Vas 24-Vas 12	,239	,290	,823	,410	1,000
Vas 24-Vas 8	,968	,290	3,340	,001	,018
Vas 24-Vas 4	1,680	,290	5,794	,000	,000
Vas 24-Vas 2	2,329	,290	8,031	,000	,000
Vas 24-Vas 1	3,369	,290	11,620	,000	,000
Vas 24-Vas 0	3,523	,290	12,148	,000	,000
Vas 12-Vas 8	,730	,290	2,517	,012	,249
Vas 12-Vas 4	1,441	,290	4,971	,000	,000
Vas 12-Vas 2	2,090	,290	7,208	,000	,000
Vas 12-Vas 1	3,131	,290	10,796	,000	,000
Vas 12-Vas 0	3,284	,290	11,324	,000	,000
Vas 8-Vas 4	,712	,290	2,454	,014	,296
Vas 8-Vas 2	1,360	,290	4,691	,000	,000
Vas 8-Vas 1	2,401	,290	8,280	,000	,000
Vas 8-Vas 0	2,554	,290	8,808	,000	,000
Vas 4-Vas 2	,649	,290	2,237	,025	,531
Vas 4-Vas 1	1,689	,290	5,825	,000	,000
Vas 4-Vas 0	1,842	,290	6,354	,000	,000
Vas 2-Vas 1	1,041	,290	3,588	,000	,007
Vas 2-Vas 0	1,194	,290	4,117	,000	,001
Vas 1-Vas 0	,153	,290	,528	,597	1,000

4.8. Uticaj kalkuloze na kvalitet života kod pacijenata operisanih PCNL metodom

Kvalitet života ispitivane populacije određen je primenom SF-36 upitnika, a rezultati su po ispitivanim kategorijama prikazani u Tabeli 23. i Tabeli. 24.

Tabela 23: Vrednosti parametara SF 36 upitnika

Fizičko funkcionisanje	Fizička uloga	Telesni bol	Opšte zdravlje
67.43±25,17	49.32±42,30	50.76±28,26	56.05±20,18

Vitalnost	Socijalno funkcionisanje	Emocionalna uloga	Mentalno zdravlje
56.05±24,07	66.44±26,81	56.45±45,56	65.91±21,3

Na osnovu prethodno navedenih varijabli, izračunat je skor Psihičkog zdravlja, koji je iznosio 55.95±23,53.

Upotrebom navedenih varijabli takođe je izračunat i skor Mentalnog zdravlja, koji je iznosio 60.21±23,37.

Ukupni skor za SF-36 opšti upitnik o kvalitetu zdravlja je u ispitivanoj grupi ispitanika iznosio 58.57±24,09.

Tabela 24: Psihičko i mentalno zdravlje, kao i ukupni skor prema SF-36 upitniku.

PsihičkoZdravlje	MentalnoZdravlje	TOTALNI SF-36 Skor
55.95±23,53	60.21±23,37	58.57±24,09

4.9. Rezultati pulsnom i standardnom fluoroskopijom vođene PCNL

Tabela 25: Poređenje između grupa operisanih bolesnika u zavisnosti od vrste fluoroskopije.

	Fluoroskopija - grupa		P vrednost
	Standardna (n=56)	Pulsna (n=55)	
Veličina kamena (mm)	53,9 (48,6-59,4)	51,2 (46,5-55,8)	0,430 ^b
Guy's stone score klasifikacija (GSS*)			
1	8 (14,3%)	10 (18,2%)	
2	8 (14,3%)	13 (23,6%)	
3	15 (26,8%)	14 (25,5%)	0,152 ^b
4	25 (44,6%)	18 (32,7%)	
Broj traktova			
1	47 (83,9%)	47 (85,5%)	0,823 ^a
2	9 (16,1%)	8 (14,5%)	
Rezidualni fragmenti	17 (30,4%)	11 (20%)	0,293 ^a
Bez kamena posle PCNL (po GSS grupi)			
1	8/8 (100%)	10/10 (100%)	
2	7/8 (87,5%)	12/13 (92,3%)	
3	11/15 (73,3%)	12/14 (85,7%)	0,621 ^b
4	13/25 (52,0%)	10/18 (55,6%)	
Komplikacije po Clavien-u			
0	35 (62,5%)	39 (70,9%)	
1	11 (19,6%)	9 (16,4%)	
2	7 (12,5%)	5 (9,1%)	0,331 ^b
3a	2 (3,6%)	2 (3,6%)	
4a	1 (1,8%)	0	
Operativno vreme (min)	81,5 (74,8-88,1)	82,4 (75,7-89,1)	0,839 ^b
Vreme formiranja trakta (min)	15 (11-18,5)	13 (10-16)	0,146 ^b
Fluoroskopija za kreiranje trakta (median, sec)	85,2 (60-124,2)	45,0 (28,8-74,4)	<0,001 ^b
Fluoroskopija za celu proceduru (median, sec)	155,4 (109,8-202,2)	76,8 (66,0-143,4)	<0,001 ^b

U Tabeli 25. su prikazani podaci poređenja grupe pacijenata kod kojih je PCNL procedura sprovedena uz kontrolu standardne u poređenju sa pulsnom fluoroskopijom.

Nije postojala statistički značajna razlika po pitanju veličine kamena između dve grupe – u grupi standardne fluoroskopije medijana veličine kamena je iznosila 53,9 mm, dok je u grupi pulsne fluoroskopije medijana bila 51,2 mm. ($p=0,430$)

Kompleksnost kalkuloze je u obe grupe, kao i na nivou celog uzorka ispitanika, bila izražena prema Guy-evoj klasifikaciji (GSS). Nije postojala statistički značajna razlika u distribuciji pacijenata između GSS grupa – u GSS grupi 1 bilo je 8 pacijenata (14,3%) u grupi standardne fluoroskopije, dok je u grupi bilo 10 (18,2%) pacijenata; u GSS 2 grupi je bilo 8 (14,3%) ispitanika u grupi standardne, dok je u grupi pulsne fluoroskopije bilo 13 (23,6%); u grupi GSS 3 15 (26,8%) tj. 14 (25,5%) pacijenata je bilo u standardnoj, tj. pulsnoj grupi, dok je u grupi GSS 4 bilo 25 (44,6%), tj. 18 (32,7%) pacijenata, po istom redosledu. ($p=0,152$)

Po pitanju broja pristupnih traktova nije postojala statistički značajna razlika, drugi trakt je bio neophodan kod 9 (16,1%) pacijenata u grupi standardne fluoroskopije, dok je u grupi pulsne bio neophodan kod 8 (14,5%) pacijenata. ($p=0,823$)

Statistički značajna razlika nije postojala kada je posmatrano postojanje rezidualnih fragmenata nakon procedure, koji su bili prisutni kod 17 (30,4%) pacijenata u grupi standardne fluoroskopije, u odnosu na 11 (20%) pacijenata u grupi pulsne. ($p=0,293$)

Efikasnost PCNL procedure posmatrana je i u okviru GSS klasifikacije, gde nije uočena statistički značajna razlika. ($p=0,621$) U okviru GSS grupe 1 u obe grupe je postignuta efikasnost od 100%. U grupi GSS 2 uspešnost je iznosila 87,5% (7 od 8 pacijenata) u grupi kontinuirane fluoroskopije, odnosno 92,3% (12 od 13 pacijenata) u grupi pulsne fluoroskopije. Kod 73,3% ispitanika (njih 11 od 15) u grupi GSS 3 postignut je kompletan uspeh procedure, dok je kod 12 od 14 pacijenata (85,7%) to uspelo u grupi pulsne fluoroskopije. Kod 52% (13 od 25 pacijenata) u grupi standardne, odnosno kod 55,6% (10 od 18 pacijenata) u grupi pulsne fluoroskopije postignut je kompletan uspeh.

Nije postojala statistički značajna razlika između grupe koja je koristila standardnu u odnosu na grupu u kojoj se koristila pulsna fluoroskopija po pitanju bezbednosti procedure, posmatrano kroz pojavu komplikacija, prema Clavien klasifikaciji. Bez komplikacija (Clavien 0) je zabeleženo 35 pacijenata (62,5%) u grupi standardne, odnosno 39 pacijenata (70,9%) u grupi pulsne fluoroskopije. Najblaže komplikacije (Clavien 1) su bile prisutne kod 11 pacijenata (19,6%) u grupi standardne fluoroskopije, dok su u grupi pulsne bile prisutne kod 9 pacijenata, odnosno 16,4%. Clavien 2 grupa je bila zabeležena kod 7 (12,5%) ispitanika u grupi standardne, dok je u grupi pulsne fluoroskopije zabeležena kod 5 (9,1%) ispitanika. Grupa Clavien 3a je bila podjednako prisutna u obe grupe, odnosno kod po 2 pacijenta, tj. kod 3,6% operisanih. U grupi standardne fluoroskopije kod 1 pacijenta je doslo do Clavien 4a komplikacija (1,8%), dok u grupi pulsne fluoroskopije nije zabeležena ovakva komplikacija.

Trajanje operacije je bilo približno u obe grupe, medijana u grupi standardne fluoroskopije je iznosila 81,5 minuta, dok je u grupi pulsne fluoroskopije iznosila 82,4 minuta, što je bilo bez statističke značajnosti. ($p=0,839$)

Bez statističke značajnosti između grupe standardne i pulsne fluoroskopije je bilo i vreme neopodno za pravljenje pristupnog trakta, gde je medijana u grupi standardne iznosila 15 minuta, a u grupi pulsne 13 minuta. ($p=0,146$)

Statistički visoko značajna razlika je postojala u vremenu fluoroskopije upotrebljene za formiranje trakta, obzirom da je u grupi standardne (kontinuirane) fluoroskopije medijana iznosila 85,2 sekunde, naspram 45 sekundi, koliko je bilo trajanje fluoroskopije za kreiranje pristupnog trakta u grupi pulsne fluoroskopije. ($p<0,001$)

Poređenjem vremena fluoroskopije utrošene za kompletnu PCNL procedure između grupa standardne i pulsne fluoroskopije takođe je utvrđena visoko statistički značajna razlike. Medijana u grupi standardne fluoroskopije je iznosila 155,4 sekunde, dok je u grupi pulsne fluoroskopije iznosila 76,8 sekundi. ($p<0,001$)

5. DISKUSIJA

Od svog uvođenja u kliničku upotrebu PCNL se tokom vremena značajno unapredila. Danas se PCNL smatra metodom izbora u lečenju kalkuloze bubrega veće od 2 cm, po preporuci Evropskog udruženja urologa(76). U početku sprovedena samo sa ciljem jednostavnog uklanjanja kamena iz bubrega, kroz tehnološki napredak i uvođenje tehnika usitnjavanja kamena metodaje postizala sve bolje rezultate, kako u smislu efikasnosti, tako i bezbednosti(130).Savremeni napori su usmereni ka daljem unapređenju na polju uspešnosti i bezbednosti, sa posebnim osvrtom na smanjenje izlaganja pacijenta i hirurškog tima jonizujućem zračenju(110). U ovom radu upravo su svi pomenuti parametri bili predmet ispitivanja, ali i nastojanja za daljim unapređenjem. Poboljšanje efikasnosti je sprovedeno uz maksimalne mere opreza i poštovanja anatomskih karakteristika svakog pacijenta. Poseban akcenat bio je usmeren ka što većem korišćenju ultrazvuka u kontroli formiranja ulaznog trakta, a samim tim i smanjenju upotrebljene fluoroskopije tokom procedure, što je u skladu sa aktuelnim trendom na polju savremenog lečenja urolitijaze.

Kao što je prikazano u Tabeli 2. ispitivanjem smo obuhvatili 111 pacijenata, sa širokim dijapazonom demografskih karakteristika, bez značajne razlike u zastupljenosti žena i muškaraca. Nije postojala značajna razlika u zastupljenosti gojaznih pacijenata u odnosu na one sa primerenom telesnom težinom. Stepem obrazovanja pacijenata takođe nije pokazao neravnomernost u distribuciji.

Veći broj kalkulusa je bio u levom bubregu, što je uzrokovalo da separata funkcija desnog, zdravijeg bubrega na nivou celog uzorka operisanih pacijenata sa masivnom kalkulozom iznosi 53,49%.

Jedini ili jedini funkcionalni bubreg je bio prisutan kod velike proporcije pacijenata u našoj seriji, odnosno kod 13 pacijenta, što je činilo 11,71% svih operisanih. Navedeni procenat predstavlja značajan udeo u uzorku, ako se uzme u obzir invazivnost procedure, kao i rizik od komplikacija koje mogu uslediti nakon PCNL. Upravo ovaj udeo jedinog

(funkcionalnog) bubrega ukazuje na neselektivan pristup u seriji ispitanih i operisanih pacijenata.

U našoj seriji prisustvo anatomskih odstupanja nije predstavljalo isključujući činilac. Potkovičasti bubreg je bio najčešća anatomska anomalija prisutna kod operisanih pacijenata i bio je prisutan u 4 slučaja, odnosno 3,6%, dok je kod 2 pacijenta postojala udvojenost mokraćnih puteva, pijelokaliksnog sistema i uretera – duplicitet (1,8%). Prisustvo anomalija u 5,4% operisanih takođe je rezultat konsektivnosti serije operisanih pacijenata, a samim tim uvrštavanja i najtežih indikacija za sprovođenje PCNL, kako u smislu efikasnosti, tako i bezbednosti, u ispitivanu seriju.

Bilateralnost je relativno često prisutna kod urolitijaze, pa je tako i u našem istraživanju postojala kod značajnog broja, odnosno kod 24 bolesnika (21,62%).

Na polju genetski uslovljena kalkuloze cistinsko kamenje je bilo dominantno i otkriveno kod 6 pacijenata, odnosno 5,4% svih operisanih.

Podatak o srednoj vrednosti veličine kamena od 52,61 mm ukazuje na izrazito veliki dijametar i kompleksnost serije. Kompleksnost serije postaje očigledna ukoliko se ova serija pacijenata uporedi sa sličnim studijama drugih centara, gde je srednja vrednost dijametra kalkulusa bila značajno manja(108,131,132).

Efikasnost perkutane nefrolitolapaksije kao operativne tehnike u lečenju masivne kalkuloze bubrega, one veće od 2 cm, je ispitivana brojnim studijama raznih autora i centara. Početna istraživanja su bila usmerena na poređenje sa rezultatima ESWL metode ili otvorene hirurgije, dok se danas sve više upoređuje sa retrogradnom intrarenalnom hirurgijom (RIRS)(81,133,134). Obzirom da je lečenje masivne kalkuloze bubrega, naročito najkompleksnijih slučajeva izazov, pojavila se potreba za definisanjem formulacije – šta se podrazumeva pod uspehom procedure(135,136).

U strogom smislu posmatrano, pod apsolutnim uspehom procedure mogao bi da se podrazumeva samo postoperativni nalaz izostanka fragmenata bilo kojih dimenzija u operisanom bubregu(137). Sa druge strane, kliničko iskustvo je ukazalo da je vrlo često,

usled karakteristika samog kamena, njegovog sastava i strukture kristalne rešetke, postojanje jako sitnih fragmenata neminovnost(135,138,139).Multicentrične studije kreirane u cilju podizanja nivoa dokaza u smislu procene efikasnosti i bezbednosti perkutane nefrolitolapsije su dodatno ukazale na neujednačenost kriterijuma u proceni postojanja rezidualnih fragmenata(140).Danas se pod uspehom procedure smatra nalaz izostanka rezidualnih fragmenata 4 mm i većih u bubregu nakon procedure(141–143).

U našem istraživanju procena postojanja rezidualne kalkuloze, fragmenata je vršena u skladu sa pomenutim kriterijumima, kontrolnim ultrazvučnim pregledom i/ili nativnim snimkom urotrakta, što je standard u većini do sada sprovedenih istraživanja efikasnosti PCNL procedure(108,131). U savremenoj literaturi nije strogo definisano kojom se dijagnostičkom metodom uspeh PCNL procedure ocenjuje, mada postoje radovi koji diskutuju da li je u ovoj proceni neophodna, u poslednje vreme sve šire upotrebljavana kompjuterizovana tomografija(144–147).Upravo iz svih navedenih razloga na prvi pogled jednostavan zaključak – da li ima ili ne rezidualnih fragmenata nakon PCNL procedure postaje delikatan zadatak.Efikasnost PCNL bi bilo neadekvatno i neopravdano posmatrati generalizovano, ne uvažavajući specifične karakteristike svakog kamena i slučaja posebno. Uvidevši povezanost karakteristika kamena i rezultata PCNL procedure, u poslednjih 5 godina,a upravo u cilju što kvalitetnijeg i korisnijeg sagledavanja problematike masivne kalkuloze bubrega i optimizacije hirurškog lečenja, napravljene su klasifikacije kompleksnosti kalkulusa. U sprovednom istraživanju koristili smo Guy's Stone Score (GSS) klasifikaciju, publikovanu od strane Thomas-a i saradnika 2011. godine, kojom smo kamenje svrstali u četiri grupe, zavisno od veličine i broja kalkulusa, ali i prisustva anatomske anomalije(128). Ova klasifikacija se pokazala uspešnom u kliničkoj upotrebi, a pri tome ne zahteva komplikovane, a u našem slučaju ni dodatne dijagnostičke procedure u odnosu na one koje se standardno koriste, radi njenog sprovođenja. Njena prednost u odnosu na ostale, S.T.O.N.E. i CROES nomograme se ogleda upravo u pomenutoj jednostavnosti za kliničku primenu, obzirom da je za druge dve pomenute klasifikacije neophodna preoperativna kompjuterizovana tomografija(148,149).

U našoj studiji kod 83 od ukupno 111 operisanih pacijenata (74,7%) nakon procedure nisu postojali rezidualni fragmenti. Taj rezultat je u potpunoj saglasnosti sa do sada najvećom, multicentričnom studijom na polju analize rezultata PCNL procedure, CROES (The Clinical Research Office of the Endourological Society) studije. CROES studija je analizirala rezultate sakupljene iz 96 centara u 26 zemalja Evrope, Azije, Severne i Južne Amerike, kao i Australije(150). Ukupno je obrađeno 5803 pacijenta operisanih PCNL metodom. Kod 4336 pacijenata nisu posoperativno postojali rezidualni fragmenti, odnosno u 75,7% slučajeva. U odnosu na naš uzorak, struktura kalkuloze pacijenata globalne CROES studije je bila drugačija. U CROES studiji je procenat kompletnih koraliformnih kalkulusa iznosio 27,5%, dok je u našoj seriji 38,7%. Veća zastupljenost najvećeg i najkompleksnijeg, kompletnog koraliformnog kamena u našem istraživanju je mogla da rezultira i većom diskrepancom u ukupnom uspehu procedure, nego što razlika u procentu uspešnosti naše serije (74,7%) u odnosu na CROES studiju (75,7%) govori. Upravo iz razloga ove razlike, posebno korisnim se pokazalo tumačenje rezultata u okviru grupa kreiranih prema Guy klasifikaciji za kompleksnost kalkulusa i prisutne anatomije bubrega.

Nakon podele uzorka na osnovu Guy klasifikacije u četiri grupe zavisno od kompleksnosti kalkulusa i prisutne anatomije bubrega, primetili smo da procenat rezidualnih fragmenata raste sa porastom Guy skora. U slučajevima kada je kamen bio najmanje kompleksan, pozicioniran u pijelonu ili jednoj od čašica za srednji ili donji pol (Guy's Stone Score 1 - GSS 1) nije postojala rezidualna kalkuloza ni kod jednog od 18 pacijenata, odnosno uspešnost procedure je bila 100%. Sa porastom kompleksnosti, ili pojavom anatomskih odstupanja, koja klasifikuju slučaj u grupu GSS 2 dolazi do pojave rezidualnih fragmenata kod 2 od 19 pacijenata, odnosno uspešnost procedure iznosi 90,5%. U slučajevima prisustva više kalkulusa uz abnormalnu anatomiju, ili u slučajevima postojanja kamena u divertikulumu ili inkompletnog koralnog kamena, a što su karakteristike GSS 3 grupe, uspešnost procedure je iznosila 79,3%, odnosno kod 23 od 29 pacijenata kamen je u potpunosti bio uklonjen iz bubrega. Nakon blagog pada u efikasnosti, od po oko 10% po povećanju kompleksnosti sa GSS 1 na 2 (sa 100% na

90,5%) i GSS 2 na 3 (sa 90,5% na 79,3%) pojava kompletnog koraliformnog kalkulusa, koji spada u grupu GSS 4, dovodi do značajnog umanjenja efikasnosti. Efikasnost u ovoj grupi iznosi 53,5%.

U našoj seriji dodatno treba ukazati na izuzetno velike prosečne dimenzije – dijametar kalkulusa u grupi GSS 4. Dijametar koraliformnih kalkulusa je varirao od 40 do 91 mm, uz medijanu od 72 mm. U poređenju sa literaturnim podacima, procenat najkomplikasnijih kalkulusa u našoj seriji je bio izuzetno visok, kao i pojedinačne dimenzije kalkulusa ove grupe. Thomas i sar. su u svom radu, kojim je Guy klasifikacija i predstavljena, prikazali drugačiju procentualnu zastupljenost kategorija(128). U odnosu na naše istraživanje, serija Thomas-a i sar. je pokazala i sličnost, u smislu veličine uzorka, obzirom da je obuhvatila 100 uzastopnih pacijenata, u odnosu na naših 111, takođe uzastopnih pacijenata. Različitost se ogledala u većoj procentualnoj zastupljenosti manje komplikovanih kalkulusa, obzirom da su GSS 1 i 2 kategorije bile prisutne u 28% i 34%, dok su u našoj seriji bili prisutni u 16,2% i 18,9%. Kompleksniji slučajevi, odnosno GSS 3 i GSS 4 grupe, su bili manje zastupljeni u navedenom istraživanju, u 21% i 17% (ukupno 38%), dok su u našem uzorku činili većinu pacijenata, 26,1% i 38,8%, odnosno ukupno skoro dve trećine slučajeva (64,9%).

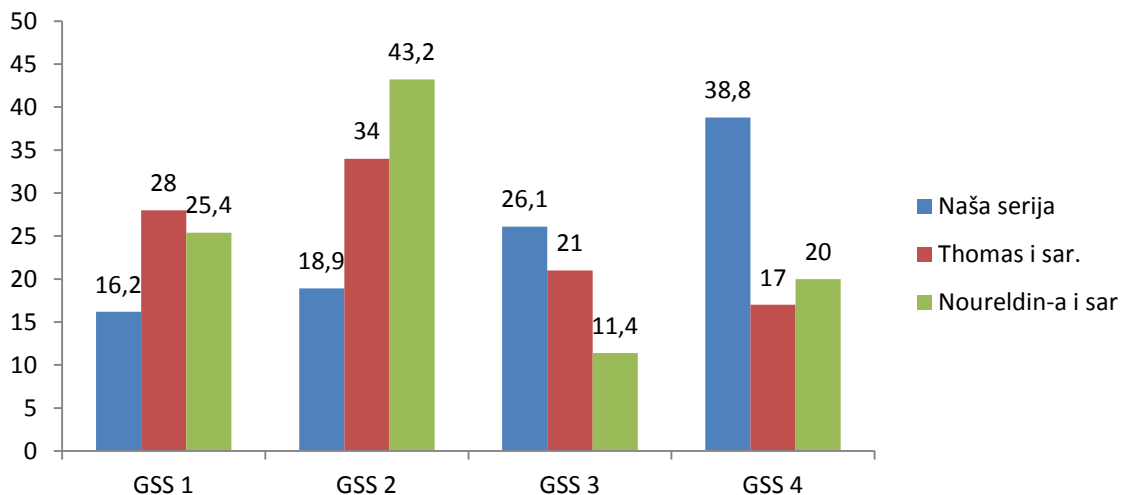
Bitna razlika uočava se i na polju rezultata, gde je ukupna uspešnost procedure iznosila 62%, u odnosu na 74,7% u našoj studiji. Maksimalnu efikasnost Thomas i sar. su postigli u okviru grupe GSS 1, gde je ona iznosila 81%, dok je na nivou grupe GSS 4 efikasnost iznosila 29%. Operacije su vršene u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi, kao što je i naša, s tim što su je obavila tri hirurga, dok je u našoj seriji sve operacije obavio isti hirurg (O.D.).

Studija Noureldin-a i sar. je objavljena prošle godine i bavila se procenom uspešnosti PCNL procedure u zavisnosti od kompleksnosti kamena(131). Pored Guy's Stone Score (GSS) klasifikacije, koristila je i S.T.O.N.E. klasifikaciju i potom uporedila ove dve podele. Studija nije ukazala da je jedna klasifikacija superiornija od druge, uprkos činjenici da je sprovedena u tercijarnom centru specijalizovanom za lečenje kalkuloze i tome da su brojni parametri uzeti u obzir pri ovom poređenju.

S.T.O.N.E. klasifikacija iz ugla našeg zdravstvenog sistema ima “nedostatak” jer podrazumeva da je obavezno urađena kompjuterizovana tomografija pre klasifikovanja kalkulusa, što u našoj seriji nije moglo da bude ispunjeno. Našu studiju sa ovom povezuje analiza rezultata, uspešnosti i bezbednosti u odnosu na GSS klasifikaciju.

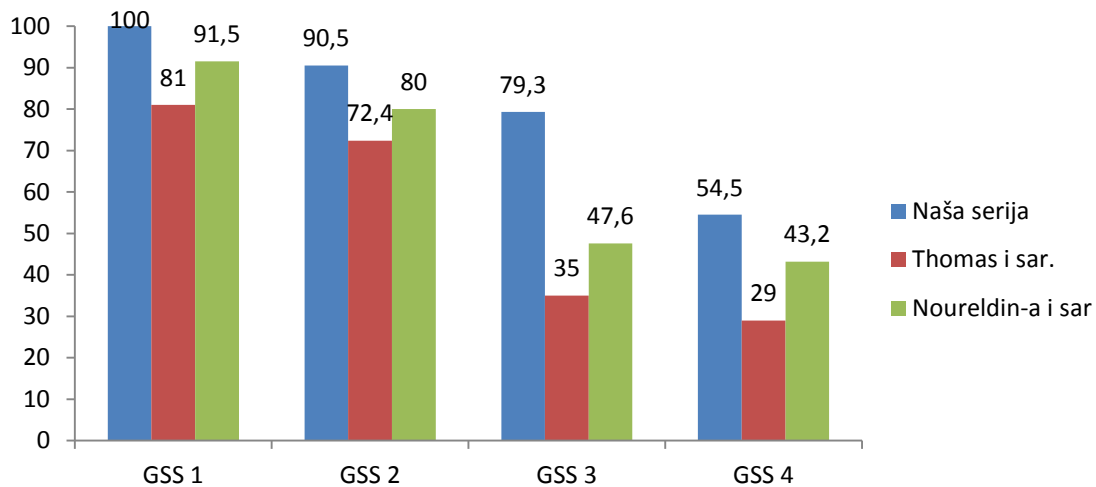
U poređenju sa već navedenom studijom Thomas-a i sar., kao i našom studijom, zastupljenost manje komplikovanih kalkulusa je bila još veća, GSS 1 i GSS 2 kalkulusi su bili prisutni u 25,4% i 43,2%, u odnosu na naših 16,2% i 18,9%. Teži slučajevi, GSS 3 i GSS 4 su bili prisutni u manje od trećine slučajeva, odnosno u 11,4% i 20% (ukupno 31,4%) u odnosu na 26,1% i 38,8% (ukupno 64,9%)u našoj seriji. Ukupna uspešnost procedure u radu Noureldin-a i sar. je iznosila 71,9%, što je približno našoj efikasnosti od 74,7%.

Poređenje distribucije kompleksnosti kalkuloze u procentima naše i serija Thomas-a i Noureldin-a i sar. prikazano je u grafikonu 38.



Grafikon 38: Distribucija kompleksnosti kalkulusa naše serije u odnosu na druge autore.

Uspešnost naše serije prema serijama Thomas-a i Noureldin-a i sar. prikazana je u grafikonu 39. Uspešnost je prikazana u procentima bolesnika bez zaostalih fragmenata.



Grafikon 39: Prikaz uspešnosti naše serije po grupama kompleksnosti u poređenju sa rezultatima drugih autora.

Kao jedno od značajnijih zapažanja naše studije, na polju efikasnosti, moramo da naglasimo unapređenje uspeha procedure tokom vremena njenog korišćenja. Obzirom da su u materijalu studije učestvovali samo pacijenti operisani od strane istog hirurga, tokom vremena uočava se smanjenje procenta rezidualne kalkuloze. Podelom uzorka na tri jednake celine, trećine sastavljene od po 37 uzastopno operisanih pacijenata, evidentan je napredak u uspešnosti sa inicijalnih 64,9% kod prvih 37 pacijenata, na 73% kod sledećih 37 pacijenata, da bi u poslednjoj analiziranoj grupi od 37 pacijenata efikasnost iznosila 86,5%. (Tabela 16.) Ovaj trend je pokazao i statističku značajnost. U cilju identifikovanja eventualnih činilaca koji bi, sem većeg iskustva hirurga stečenog kroz krivu učenja, mogli da doprinesu ovom napretku, analizirali smo kompleksnost kalkuloze u svakoj od tri konsektivne serije od po 37 pacijenata. Statistički značajna razlika u kompleksnosti kalkulusa kao faktor koji najznačajnije utiče na uspeh PCNL, izražena kroz GSS podelu, nije pronađena. Obzirom da ni jedan od drugih ispitivanih parametara takođe nije pokazao statistički značajnu korelaciju sa ovim napretkom, možemo da smatramo da je njemu u najvećoj meri doprinelo unapređeno iskustvo operatora.

Kada smo sprovedli multivarijantnu analizu u cilju otkrivanja nezavisnih prediktora uspeha procedure, u modelu u kome su bili uvršćeni Guy klasifikacija, zatim veličina kamena, broj portova i udruženost urinarne infekcije, veličina kamena se izdvojila kao nezavisni prediktor uspeha procedure. Ovaj naš zaključak je u potpunoj saglasnosti sa poslednjim publikovanim podacima CROES studije iz 2013. godine, u kojoj je takođe veličina kamena, odnosno njegov volume prepoznat kao nezavisni prediktor uspeha PCNL(149). U prvom modelu sama Guy klasifikacija je identifikovana kao snažan prediktor uspeha procedure, ali je potom pridodavanjem veličine kamena izgubila na snazi, dok je veličina kamena preuzela prediktivni primat. Ni uvođenjem u model drugih parametara, broja portova, udružene urinarne infekcije i drugih ova se značajnost nije bitnije menjala.

Perkutana nefrolitolapaksija (PCNL) je danas prepoznata ne samo kao efikasna, već i kao bezbedna hirurška tehnika. U postoperativnom toku može da se pojavi nekoliko, za ovu proceduru karakterističnih i specifičnih komplikacija, što je bio slučaj i u našoj seriji. Prve studije koje su se bavile temom komplikacija nakon PCNL procedure su bile prilično neodređene po pitanju definisanja komplikacija, obzirom da su ih nespecifično delile, na manje i više značajne komplikacije(77,151–153).Danas se komplikacije nakon PCNL klasifikuju prema hirurškoj, Dindo-modifikovanoj Clavien klasifikaciji, validiranoj na uzorku od 6336 pacijenata, a koju smo i mi primenili(129).

U našoj studiji učestalost komplikacija je iznosila 33,3%. Kada se pacijentima čiji je postoperativni tok protekao bez ikakvih komplikacija (66,7%) pridruže pacijenti sa Clavien 1 prisutnim komplikacijama, koje podrazumevaju samo blagi dodatni tretman bez farmakoloških ili drugih invazivnih intervencija, kod 84,7% ispitanika postoperativni tok je proticao bez većih poteškoća. Clavien 1 podgrupa (gradus) konkretno označava odstupanje od uobičajenog postoperativnog toka u smislu davanja analgetika i/ili antiemetika. Obzirom na samu operativnu tehniku, koja podrazumeva proboj kapsule bubrega, koja je izrazito inervisana, za ovu komplikaciju se može reći da je očekivana. Naime, patofiziologija same renalne kolike se zasniva na nadražaju kapsule bubrega. Kada se uzme u obzir da su bol i mučnina dominantni simptomi renalne kolike, davanje

analgetika i antiemetika u ranom postoperativnom toku se može smatrati očekivanim dešavanjem. Upravo zbog toga se u diskutovanju komplikacija PCNL procedure ova grupa Clavien 1 često pridružuje grupi Clavien 0. Procenat naše serije od 84,7% je u saglasnosti sa studijom Seitz i sar. iz 2012. godine, koja je analizirala literaturne podatke objavljene u periodu od 2001. godine do 2010. godine, a ticali su se prijavljivanja i opisivanja komplikacija nakon PCNL procedure(154).Navedena studija je na nivou svih sakupljenih studija, a stroge kriterijume za priznavanje i dalje analiziranje od strane autora je ispunilo 115 studija, prikazala procenat Clavien 0 i Clavine 1 komplikacija približan našem, odnosno 88,1%. Clavien 2 komplikacije su u našoj seriji pacijenata bile prisutne u 10,8%, dok Seitz i sar. prijavljuju 7%. Približan rezultat u poređenju sa ovom, najsvеobuhvatnijom studijom na polju prijavljivanja i analize komplikacija nakon PCNL smo imali na nivou Clavien 3(a) komplikacija, gde smo imali i nešto nižu zastupljenost, 3,6% naspram 4,1%. Kod jednog pacijenta od 111 ispitanih se razvila Clavien 4(a) komplikacija, koja nije bila povezana specifično za efekat na sam bubreg, već se radilo o akutnom infarktu miokarda. Clavien 4a komplikacija u 0,9% je rezultat sličan opisanom od 0,6% u analizi Seitz i sar. U našoj seriji nismo imali zabeležen letalni ishod, koji je u raspoloživoj literaturi prijavljen u 0,04% operisanih(150).

Posebno interesantan za nas je bio aspekt analiziranja pojave komplikacija nakon procedure sa kompleksnošću kalkulusa. Izdvojili smo i analizirali da li je bilo razlike u stepenu komplikacija kako je kompleksnost operisanih slučajeva rasla. Uočen je blag porast učestalosti komplikacija sa većom kompleksnošću kalkulusa, odnosno sa povećanjem Guy skora. Ovi podaci su u saglasnosti sa literaturnim, obzirom da je korelacija kompleksnosti operisanih kalkulusa i pojave komplikacija bila primećena i u drugim istraživanjima(132,155,156).

U najjednostavnijim slučajevima, kod pacijenata čiji je kamen bio klasifikovan kao GSS 1 grupa, PCNL procedura je proticala bez značajnijih komplikacija, odnosno kod 17 od 18 pacijenata (94,4%) nije bilo komplikacija, ili su bile prisutne samo blage, Clavien 0 i 1. Samo kod 1 pacijenta (5,6%) je postojala Clavien 2 komplikacija, dok Clavien 3 i 4 nisu zabeležene.

Kod pacijenata klasifikovanih u GSS 2 grupu prema pristnim karakteristikama kamena i anatomije, procedura zadržava visok nivo bezbednosti, koji sada iznosi 90,5% na nivou Clavien 0 (81%) i Clavien 1 (9,5%) grupe. U odnosu na grupu GSS 1 postoji umereno povećanje procenta Clavien 2 komplikacija, obzirom da se javila u 9,5%, kod 2 od 21 pacijenta. Ni u okviru grupe GSS 2 ozbiljnije komplikacije, Clavien 3 i 4 nisu postojale.

Sa daljim povećanjem kompleksnosti operisanih kalkulusa dolazi do blagog smanjenja procenta pacijenata kod kojih nije bilo komplikacija (Clavien 0) na 72,4%, dok se broj pacijenata sa Clavien 1 komplikacijama održava oko 10% (10,3%). Clavien 2 komplikacija je umereno prisutna, kod 2 od 29 pacijenata (6,9%), dok se Clavien 3 prvi put beleži u ovoj grupi, kod 3 pacijenta, odnosno u 10,3% ispitanika ove grupe. Clavien 4 komplikacija se na nivou ove kompleksnosti kalkulusa nije javila.

Najkompleksnija GSS 4 grupa pacijenata je u našoj seriji bila značajno prisutna, od svih grupa je bila i najzastupljenija. U pitanju su bili kompletni koraliformni kalkulusi, često izrazito velikih dimenzija i razgranatosti unutar sabirnog sistema bubrega. U okviru ove grupe pacijenata primećujemo da je procedura protekla bez (Clavien 0 – 51,2%) ili sa blagim komplikacijama (Clavien 1) kod 34 od 43 PCNL procedure, odnosno kod 79,1% ispitanika. Clavien 2 komplikacija se javila u 16,3% slučajeva, što predstavlja lagani porast u odnosu na oko 10% u prethodne dve grupe, GSS 2 i 3. Clavien 3a komplikacija se javila u malom procentu u ovoj grupi, kod 1 pacijenta (2,3%). U ovoj grupi smo prvi put registrovali pojavu 4(a) komplikacije, koja se javila kod jednog pacijenta (2,3%) i bila je posledica ne same intervencije, već udruženog oboljenja, koronarne bolesti. U pomenutom slučaju po okončanju procedure i vraćanju pacijenta iz položaja na stomaku u položaj na leđima došlo je do razvoja akutnog infarkta miokarda. Obzirom da u konkretnom slučaju tokom operacije nije bilo incidenata niti značajnijeg krvarenja, kao i da se radilo o gojaznom pacijentu, sa pojasnom gojaznošću i uskim ekstremitetima, efekat okretanja pacijenta iz položaja na truhu, tokom koga se povećava intraabdominalni pritisak i smanjuje volume cirkulišuće krvi kroz mezenterične sudove, na leđa je mogao da dovede do naglog preusmerenja volumena cirkulišuće krvi ka mezenterijalnim sudovima. Kao posledica ovog preusmerenja mogući mehanizam ove komplikacije bi se ogledao u naglom smanjenju cirkulacije u već prethodno suženim

koronarnim sudovima i posledičnom razvoju ishemijskih promena na miokardu. Po prebacivanju u jedinicu intenzivne nege kardiologije stanje pacijenta se stabilizovalo i on je oporavljen otpušten kući.

Kada smo pacijente poredili kroz tri konsektivna perioda od po 37 pacijenata, podatak koji se izdvajao, a bio je primećen klinički i pre statističke obrade je bio podatak o značajnom broju pacijenata u prvoj grupi, koji su imali gubitak mokraće na mestu uboda na koži, nakon vađenja nefrostome. Ova komplikacija je bila prolaznog karaktera i svrstavana je u Clavien 1 grupu. Prisustvo 29,7% Clavien 1 komplikacija u okviru ove grupe ispitanika je moglo da bude povezano sa trendom da se JJ stent ne plasira kod ovih pacijenata u postoperativnom toku. Izdvojenom analizom pacijenata koji nisu imali (Clavien 0) ili su imali Clavien 1 komplikaciju u odnosu na postoperativno plasiranje JJ stenta, uočili smo da je pojava komplikacija bila skoro duplo češća kod onih kojima nije plasiran JJ stent, odnosno u 28,6% prema 15,4%.

Perkutana nefrolitolapaksija se, nakon otvorenih hirurških metoda, smatra najagresivnijom metodom u lečenju kalkuloze bubrega (157). Sama činjenica da se pristup kalkulusu ostvaruje prolaskom kroz bubrežni parenhim ukazuje na ključno mesto rizika ove operativne tehnike, što je bio slučaj i u našem sitraživanju. Počevši od najblažih komplikacija procedure, pa sve do onih najtežih i najopasnijih, gde operisani pacijent može biti i životno ugrožen, većina komplikacija je povezana sa kreiranjem pristupnog puta. Od samog početka primene, ovu operativnu tehniku prate poteškoće vezane za moment uvođenja aparata u bubreg, ali i moment kada se aparat, košuljica koja omogućava uvođenje nefroskopa, optičkog dela instrumentarijuma u bubreg, izvlači iz bubrega na samom kraju PCNL. Posledice ove manipulacije mogu biti one blage i najčešće kratkotrajne, u smislu "kvašenja", prolaska mokraće oko nefrostomskog katetera, ili nakon njegovog vađenja, pa do onih koje mogu biti i životno ugrožavajuće, kao što je pojava krvarenja, na nefrostomu, ili oko bubrega. Poseban aspekt uvođenja dilatatora, koji su u našoj seriji bili serijski, teleskopski, predstavlja potencijalni uticaj ove manipulacije na funkciju bubrega, što smo prepoznali kao jedan od ciljeva. Na životinjskim modelima sprovedene studije pokazale su da je deo parenhima bubrega koji se prilikom ovih manipulacija ošteti minimalan, čak i ukoliko se formira više ulaznih

otvora/traktova(158,159). Nakon ispitivanja koja su imala za cilj da utvrde morfološke posledice PCNL, te su samim tim i sprovedene na životinjskim modelima, usledila su funkcionalna istraživanja u serijama operisanih pacijenata(160).Kao jedno od značajnijih za poređenje sa našom serijom, izdvaja se studija sprovedena na Cleveland Klinici, koja je ispitivala funkciju jedinog bubrega nakon što je na njemu sprovedena PCNL procedura(161). Navedena studija je ukazala da, kao i u našoj seriji, PCNL može bezbedno da se sprovede na jedinom bubregu, bez oštećenja njegove funkcije. Ono što smo mi приметili, a opisano je i u drugim studijama, je prolazno povećanje nivoa kreatinina nakon PCNL, koje je bilo izraženije u slučajevima kada je metoda sprovedena na jedinom (funkcionalnom) bubregu (162). Poput navedenih studija drugih autora, u našem istraživanju porast kreatinina je bio veći kod pacijenata sa jedinim bubregom, gde je vrednost kreatinina prvog postoperativnog dana bila preko dva puta veća u odnosu na preoperativni nivo (2,22 puta veća), dok je kod pacijenata sa oba funkcionalna bubrega kreatinin rastao oko 1,6 puta.

Nedavna istraživanja koja su sprovedena kako na životinjskom modelu, tako i u studijama operisanih pacijenata, opisala su da se prolazno oštećenje funkcije bubrega, ogleđano kroz porast kreatinina i smanjenje klirensa kreatinina može da odvija na raznim delovima funkcionalnog aparata bubrega, kako glomerula, tako i tubula(163).Upravo u cilju potencijalnog utvrđivanja na kom nivou bubrega dolazi do prolaznog oštećenja funkcije analizirali smo markere i glomerularne i tubularne funkcije. Kao marker funkcije glomerula određivali smo mikroalbuminuriju, dok smo u cilju uvida u funkciju tubula određivali β 2-mikroglobulin. Oba ispitivana markera su pokazala značajan porast prvog postoperativnog dana u odnosu na preoperativne vrednosti. Sledeće određivanje je obavljano sedmog postoperativnog dana, kada je dolazilo do pada vrednosti mikroalbuminurije i nivoa β 2-mikroglobulina u urinu. Ove vrednosti su se u tom trenutku značajno razlikovale u odnosu na izmerene prvog postoperativnog dana. Normalizacija vrednosti ispitivanih markera bubrežne funkcije je potvrđena izostankom značajne razlike u vrednostima sedmog postoperativnog dana u odnosu na preoperativne vrednosti.Oporavak pokazatelja bubrežne funkcije nakon PCNL je u našoj seriji bio brz i nastupao je unutar nedelju dana, što je u saglasnosti sa literaturnim podacima (103).

Praćenjem bolesnika u ranom postoperativnom periodu od nekoliko meseci istražili smo učestalost recidiva nakon PCNL. Glavni problem sa kojim su se istraživači susretali prilikom ove analize je proisticao iz istih razloga koji su postojali prilikom tumačenja uspeha procedure. Neujednačenost kriterijuma kod raznih autora je dovela do toga da su značajni zaostali parčići, rezidualni fragmenti u nekim studijama mereni do 2 mm, a u drugim do 4 mm, ili i 4 mm. Upravo iz pomenutih razloga se i tumačenja uspeha, ali i recidiva u literaturi toliko razlikuju. Kada se tome doda i subjektivni momenat prilikom vršenja merenja tako malih fragmenata, jasno je da je pouzdano merenje moguće samo u okviru jedne serije, gde isti istraživači procenjuju prisustvo fragmenata postoperativno, kao i posle 3 meseca, primenom istih metoda na istim uređajima.

Poštujući kriterijume koje smo definisali, u našoj seriji pacijenata nakon 3 meseca od PCNL procedure procenat recidiva je iznosio 9%. Ovaj podatak je sličan podacima drugih studija, u kojima učestalost recidiva nakon PCNL metode takođe nije bila visoka i kretala se između 5 i 10% (164,165). U poređenju sa drugim metodama koje se koriste u lečenju kamena u bubregu većeg od 2 cm, učestalost recidiva nakon PCNL je vidno manja (166).

Praćenjem pacijenata u ranom postoperativnom periodu uočili smo i dešavanja koja nismo uzeli u razmatranje prilikom kreiranja istraživanja, a ticala su se rezidualnih fragmenata. Naime, kod 4 od 28 bolesnika sa postojanjem rezidualnih fragmenata, dijametra 4 mm i većih, nakon 3 meseca isti nisu bili vidljivi na kontrolnoj nativnoj radiografiji urotakta, uz podatak koji su pacijenti prijavljivali da su izmokrili jedan ili više kalkulusa. Ovaj procenat od 14,3 pacijenata kod kojih su rezidualni kalkulusi izmokrili u ranom postoperativnom periodu, bez upotrebe dodatnih metoda litotripsije, predstavlja dopunski kvalitet PCNL procedure. Uprkos eliminaciji kalkulusa, ovi pacijenti su i dalje smatrani onim kod kojih procedura u preciznom smislu te reči nije postigla potpuni uspeh. Za potpuni uspeh na snimku urađenom sedmog postoperativnog dana nije smela da postoji rezidualna kalkuloza.

Sve savremene metode u lečenju urolitijaze su povezane sa korišćenjem fluoroskopije(111). Kalkuloza urotrakta je oboljenje sa visokim stepenom recidiviranja(167). Zbog te karakteristike pacijenti se često izlažu radiološkim dijagnostičkim procedurama i samim tim jonizujućem zračenju(168). Ukoliko se konzervativnim merama lečenja ne može postići uspeh, u smislu eliminacije kalkulusa kroz prirodne puteve, pristupa se lečenju jednom od metoda usitnjavanja i/ili uklanjanja kamena. Izlaganje zračenju kako tokom dijagnostike, ali i lečenja, rezultuje visokim kumulativnim dozama kod obolelih (105,111). Samo izlaganje jonizujućem zračenju je povezano sa povećanim rizikom kancerogeneze (112). Kao rezultat istraživanja koja su ukazala na visok nivo izlaganja jonizujućem zračenju pacijenata koji se ispituju i leče zbog kalkuloze urotrakta u pojedinim zemljama Zapadne Evrope i Sjedinjenih Američkih Država danas postoji i zakonska regulative koja ograničava količinu zračenja kojoj pacijent sme biti izložen(169). Upravo iz navedenih razloga ALARA princip (“As Low As Reasonably Achievable”) postao je važan segment na polju daljeg unapređenja i na polju lečenja kamena u mokraćnim putevima (170).

Prateći ALARA princip u našem istraživanju, pored cilja maksimalne bezbednosti i efikasnosti, upravo navedenim redosledom, prvo bezbednost, potom efikasnost, PCNL je izvođena uz razumno umanjeње korišćene fluoroskopije. Kreiranje pristupnog trakta je, kao što je već napomenuto, a u stručnoj literaturi uvek iznova naglašeno, preduslov uspešnog i efikasnog operativnog zahvata PCNL metodom. Preciznost uboda Chiba iglom, a potom i dilatacija do unapred izabranog dela sabirnog sistema bubrega je apsolutni imperativ. Da bi se punkcija mogla kontrolisati, radiografska kontrola je neophodna. Neophodnost fluroskopije naročito dobija na značaju u komplikovanim slučajevima, koji su u našoj seriji dominirali. Naša serija je u skoro dve trećine bolesnika lečila GSS 3 i GSS 4 slučajeve. Kod tih bolesnika kamen je vrlo često u potpunosti ispunjavao sabirni sistem bubrega, bez prateće dilatacije, tako da su uvođenje žice vodilje na pravo i bezbedno mesto, ali i sledstveno formiranje trakta metalnim Alken dilatatorima zahtevali izuzetnu preciznost i kontrolu. Takva preciznost i kontrola bi bez upotrebe fluoroskopije bili potpuno neizvodljivi. Kako u našoj zemlji i Klinici za urologiju KCS, koja je tercijerna zdravstvena ustanova i u koju se upućuju najkompleksniji slučajevi, tako i u drugim zemljama, lečenje kompleksnih slučajeva je

najčešće centralizovano. Bolesnici se upućuju u ekspertske ustanove, gde se Konzilijarno donose odluke u modalitetu lečenja. Upravo zbog centralizacije, ali i činjenice da za ovladavanje PCNL metodom kriva učenja zahteva veliki broj slučajeva, PCNL metodu izvodi mali broj hirurga, kao i osoba koje čine hiruršku ekipu. Takav je slučaj i u našoj ustanovi i to je predstavljalo doprinoseći činilac za racionalnu upotrebu fluoroskopije, izvora jonizujućeg zračenja. Obzirom da se mali broj istih osoba uključenih u sprovođenje PCNL kod svakog novog bolesnika izlagao zračenju, primenili smo maksimalne mere opreza i zaštite, kako kroz odgovarajuću tehniku i opremu, tako i našom operativnom tehnikom. PCNL je u našoj seriji uvek sprovedena korišćenjem kombinacije ultrazvučnog i fluoroskopskog navođenja prilikom kreiranja pristupnog trakta do željenog kamena. Maksimalno smo koristili UZ prilikom usmeravanja Chiba igle, a fluoroskopiju samo u trenucima kada je bila neophodna. Paralelno sa razvijanjem PCNL u našoj ustanovi, prateći i najnovije objavljivane studije, počeli smo da koristimo pulsnu fluoroskopiju. Fluoroskopija predstavlja deo metode na koji se najviše može uticati, kada je smanjivanje izlaganja zračenju tokom PCNL u pitanju. Praktično, fluoroskopija je jedina kontrolabilna varijabla. Primenom pulsne fluoroskopije nismo primetili smanjenje kvaliteta skopija i napravljenih slika, što je u saglasnosti sa literaturnim podacima, dok je efikasnost PCNL ostala na istom, visokom nivou (171,172). Primena pulsne fluoroskopije je u literature bila većinom povezana sa ureterorenoskopskom tehnikom, URS ili RIRS metodom, koje se takođe sprovode uz radiografsku kontrolu, dok na polju PCNL metode nije bilo, niti ih i danas ima, većeg broja studija koje su detaljno i sveobuhvatno analizirale rezultate PCNL primenom pulsne fluoroskopije (107,173). CROES studija je ukazala koliko je dominantno fluoroskopija zastupljena prilikom kontrole PCNL, obzirom da je pristupni put kreiran upotrebom UZ samo u 13,7% slučajeva, dok je fluoroskopsija korišćena u 86.3% PCNL procedura (172).

Po našim saznanjima, Elkoushy i sar. su jedina grupa autora koja je u svom istraživanju bila usmerena ka analizi uspešnosti procedure u zavisnosti od tipa korišćene fluoroskopije, pulsne ili standardne, kontinuirane (173). Poređenjem naših podataka sa navedenom studijom može se uočiti veća zastupljenost kompleksih kalkulusa, inkompletnih i kompletnih koralnih u našoj studiji. Dijametar operisanih kalkulusa je u

našoj seriji takođe bio veći. (Tabela 26.) Pojedinačni kalkulusi u bubregu, na nivou kojih smo u našoj seriji imali stoprocentnu uspešnost, su u seriji Elkoushy i sar. bili su prisutni kod 32% bolesnika, dok su u našoj seriji činili 18,2% slučajeva. Sa druge strane, zastupljenost kompletnih koralnih kalkulusa kod kojih se, u svim serijama, pa i našoj, postiže najmanja efikasnost je iznosila 58,2% u našem istraživanju, dok Elkoushy i sar. ovako kompleksnu kalkulozu operišu u 32% svojih ispitanika. Velika razlika u kompleksnosti kalkulusa objašnjava razliku u efikasnosti, koja je iznosila naših 80% naspram 94%. Uprkos procentualno većoj zastupljenosti najkompleksnijih kalkulusa, poređenjem vremena upotrebljene fluoroskopije uočavamo da je u našoj seriji fluoroskopija prosečno trajala 76,8 sekundi, naspram 121,5 sekundi, koliko Elkoushy i sar. prikazuju. Ovo unapređenje se može objasniti činjenicom da smo mi koristili kombinaciju UZ i pulsne fluoroskopije, dok su Elkoushy i sar. prilikom formiranja pristupnog trakta upotrebljavali samo fluoroskopiju. Dodatna razlika se uočava i u broju slika koje su pravljene prilikom pritiskanja papučice za fluoroskopiju, obzirom da je naš aparat bio podešen na 2 slike u sekundi (fps), dok je u poređenoj studiji korišćeno 4 fps. Razlika između serija bi mogla biti još veća, na polju upotrebljene fluoroskopije, u smislu još većeg smanjenja u našoj. Naime, Elkoushy i sar. su za širenje pristupnog kanala (trakta) i uvođenje košuljice nefroskopa koristili balon tehniku, dok smo mi upotrebljavali Alken teleskopski sistem metalnih dilatatora. Obzirom da je manipulacija metalnim dilatatorima potencijalno veoma opasna, fluoroskopiju smo najviše koristili tokom ovog segmenta operacije, uvođenja sve šireg metalnog dilatatora preko prethodno plasiranog. Ukoliko se prilikom ovih koraka ne bi kontrolisala pozicija metalnog dilatatora, postojala bi opasnost od ozbiljnih povreda samog bubrega i njegove vaskularne preteljke. Upravo zbog navedenog, fluoroskopska kontrola uvođenja metalnih dilatatora je obavezna! Balon tehnika, kao i druge "single shot" tehnike jednokratnog dilatiranja, svoju prednost imaju u mnogo manjoj potrebi za manipulisanjem, a samim tim i korišćenjem fluoroskopije (174,175).

Tabela 26. Poređenje rezultata naše studije sa rezultatima Elkoushy i sar. (bolesnici kod kojih je PCNL sprovedena uz upotrebu pulsne fluoroskopije).

	Studija	
	Elkoushy i sar. (n=50)	Naša studija (n=55)
Uzrast	55.7 (49.6-59.6)	46.4 ± 14.2
Pol – muški	23 (46%)	25 (45.5%)
Leva strana	20 (40%)	29 (52,7%)
Dijametar kamena (srednji; medijana, mm)	33.2 (29,8-39,4)	51,2 (46,5-55,8)
Broj kalkulusa		
Pojedinačni	16 (32%)	10 (18,2%)
Multipli	18 (36%)	13 (23,6%)
Koralni kompletni	16 (32%)	32 (58,2%)
Upotrebljeni pristupni trakt		
Prethodno formirani	10 (20%)	0 (0%)
1	35 (70%)	47 (85,5%)
2	5 (10%)	8 (14.5%)
Dilatacija trakta	Balon	Alken
Uspeh procedure	47 (94%)	44 (80%)
Dužina trajanja operacije (min)	100.4 (88-111)	82,4 (75,7-89,1)
Vreme fluoroskopije (srednje; medijana, sekunde)	121,5 (108.3-144,2)	76,8 (66,0-143,4)

Rezultati su iskazani kao N (%), srednja vred. (95% CI) ili medijana (25. – 75. percentil)

Blair i sar. su prikazali rezultate svoje serije bolesnika kod kojih su koristili pulsnu fluoroskopiju podešenu na 1 fps(107). Direktno poređenje sa ovom grupom autora nije moguće, obzirom da studija dolazi iz urološkog centra u SAD, gde pristupni trakt i dalje u velikoj većini PCNL slučajeva prethodno plasiraju radiolozi. Obzirom da se najveća dužina fluoroskopije upotrebljava tokom ovog, primarnog i najvažnijeg koraka, podaci koje Blair i sar. objavljuju ne predstavljaju podatke o fluoroskopiji neophodnoj za kompletnu PCNL procedure. Sa druge strane, studija Blaire i sar. svoj doprinos i značaj

nosi u činjenici štonaglašava neophodnost, ali isto tako ukazuje i na mogućnost uspešnog sprovođenja PCNL uz minimalno izlaganje zračenju, kako bolesnika, tako i kompletnog hirurškog tima. Racionalnim korišćenjem fluoroskopije, prateći ALARA principe i upotrebom pulsne fluoroskopije, Blair i sar. su smanjili dužinu fluoroskopije tokom same litotripsije kamena u bubregu sa 175.6 (10,5 minuta) na 33.7 sekundi.

Sva nastojanja da se dužina izloženosti zračenju tokom PCNL bi bila izlišna ukoliko bi bili ugroženi efikasnost i bezbednost procedure. U našoj seriji, kao ni u serijama drugih autora, niti efikasnost, niti bezbednost nisu bile ugrožene korišćenjem pulsne fluoroskopije. U našoj seriji uspešnost PCNL je bila čak i veća u grupi bolesnika kod kojih je korišćena pulsna fluoroskopija, gde je uspešnost sa 70%, koliko je iznosila u grupi standardne fluoroskopije, poboljšana na 80%.

Pored svih do sada komentarisanih rezultata, koji su bili cilj istraživanja, analizirali smo i činioce koji nisu spadali u domen efikasnosti i bezbednosti procedure.

Bol koji je pratio PCNL procedure je bio kratkotrajan, trajao je svega 4 sata u srednjem intenzitetu, da bi potom prestajao ili se održavao na nivou blagog bola, izraženog korišćenom VAS skalom, uz Wong-Baker ilustraciju u cilju olakšavanja označavanja ili izražavanja osećanog bola. Naši rezultati su u saglasju sa literaturnim, u kojima je procenjivan intenzitet bola nakon PCNL (176,177). U cilju detaljnijeg analiziranja daljih mogućnosti unapređenja postoperativne nege i nivoa bola neophodno je naše istraživanje nastaviti, sa akcentom na poređenju korišćenja različitih analgetskih protokola nakon PCNL.

Istraživanja usmerena u pravcu kvaliteta života povezanog sa zdravljem se poslednjih godina sve više sprovode u svetu. Glavni nedostatak tih istraživanja doskora je predstavljala činjenica da nisu postojali specijalizovani upitnici koji bi mogli da istraže specifični uticaj kalkuloze urotrakta i kvaliteta života. Sa sličnim "problemom" smo se i mi susreli tokom istraživanja, obzirom da SF-36 upitnik nije imao mogućnost sagledavanja specifičnosti patologije kalkuloze bubrega i mokraćnih puteva. Popunjavanje upitnika u više navrata, pre i posle operacije, ali i u zavisnosti od trenutka tegoba povezanih sa kamenom bi primenom specijalizovanih upitnika sigurno dali

specifičnije rezultate. Posebnu delikatnost diskusiji dobijenih rezultata donosi činjenica da uprkos validiranosti upitnika u našoj zemlji, ne postoje vrednosti parametara ispitivanih SF-36 upitnikom za opštu, zdravu populaciju. Dalje istraživanje i na ovom polju je neophodno, primenom nedavno predstavljenog, a i dalje tek inicijalno sprovedenog Wisconsin upitnika kreiranog za urolitijazu(178).

6. ZAKLJUČCI

1. Perkutana nefrolitolapaksija predstavlja efikasnu hiruršku proceduru u lečenju masivne kalkuloze bubrega, veće od 2 cm.

Kod većine bolesnika primenom perkutane nefrolitolapaksije moguće je kompletno ukloniti kamen iz bubrega.

Metoda je najefikasnija ukoliko je u pitanju pojedinačni kamen, lokalizovan u bubrežnoj karlici ili jednoj od čašica donje ili srednje grupe.

Sa povećanjem kompleksnosti kamena smanjuje se efikasnost intervencije. Prisustvo više kalkulusa u bubregu, kao i prisustvo anatomskih abnormalnosti utiču na smanjenje uspešnosti perkutane nefrolitolapaksije.

U slučaju postojanja kompletnog koraliformnog kalkulusa efiksanost procedure je najmanja.

Veličina kamena je nezavisni prediktor uspeha procedure.

2. Perkutana nefrolitolapaksija je bezbedna metoda.

Sa povećanjem kompleksnosti kalkulusa povećava se i mogućnost pojave komplikacija procedure.

Pojava postoperativnih komplikacija produžava vreme zadržavanja operisanih pacijenata u bolnici.

Preoperativno prisutna urinarna infekcija produžava dužinu trajanja nefrostome, kao i boravka u bolnici.

3. Perkutana nefrolitolapsija ne uzrokuje pogoršanje bubrežne funkcije.

Povećanje vrednosti pokazatelja bubrežne funkcije je prolaznog karaktera i u okviru nedelju dana se normalizuje.

Prolazno povećanje pokazatelja bubrežne funkcije nakon PCNL je posledica delovanja kako na nivou glomerula, tako i na nivou tubula bubrega.

4. Učestalost recidiva 3 meseca posle perkutane nefrolitolapsije je niska.

5. Primenom kombinacije ultrazvučnog navođenja i pulsne fluoroskopije pri kreiranju pristupnog puta do kamena i tokom PCNL značajno se umanjuje izlaganje pacijenta i hirurškog tima jonizujućem zračenju.

Smanjenje upotrebljene fluoroskopije ne utiče na efikasnost i bezbednost PCNL.

7. LITERATURA

1. Bateson EM. Renal tract calculi and climate. *Med J Aust.* 1973 Jul 21;2(3):111–3.
2. Sarada B, Satyanarayana U. Influence of sex and age in the risk of urolithiasis--a biochemical evaluation in Indian subjects. *Ann Clin Biochem.* 1991 Jul;28 (Pt 4):365–7.
3. Lonsdale K. Human stones. *Science.* 1968 Mar 15;159(3820):1199–207.
4. Salem SN, Abu Elezz LZ. The incidence of renal colic and calculi in Kuwait. An epidemiological study. *Le J médical libanais Leban Med J.* 1969 Jan;22(6):747–55.
5. Dubach UC. [Development of mortality for kidney diseases in Switzerland during 1947-1966]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1968 Oct 5;98(40):1542–7.
6. Siener R, Hesse A. [Modern general metaphylaxis of stone disease. New risks, new evidence, new recommendations]. *Urologe A.* 2006 Nov;45(11):1392, 1394–8.
7. Kabra SG, Kabra V, Banerji P, Jain LK, Bhargava A, Rathore MS, et al. In vitro calculogenesis: study of process of calcium oxalate accretion in distilled water & human urine. *Indian J Exp Biol.* 1979 Apr;17(4):361–5.
8. Lilien OM, Hammond WS, Krauss DJ, Elbadawi A, Schoonmaker JE. The microgenesis of some renal calculi. *Invest Urol.* 1981 May;18(8):451–6.
9. Malek RS, Boyce WH. Observations on the ultrastructure and genesis of urinary calculi. *J Urol.* 1977 Mar;117(3):336–41.
10. Singla SK, Jethi RK. A simple method for the study of in vitro calculogenesis. *Indian J Exp Biol.* 1981 Mar;19(3):283–5.
11. Wendt-Nordahl G, Evan AP, Spahn M, Knoll T. [Calcium oxalate stone formation. New pathogenetic aspects of an old disease]. *Urologe A.* 2008 May;47(5):538, 540–4.
12. Verkoelen CF, van der Boom BG, Houtsmuller AB, Schröder FH, Romijn JC. Increased calcium oxalate monohydrate crystal binding to injured renal tubular epithelial cells in culture. *Am J Physiol.* 1998 May;274(5 Pt 2):F958–65.

13. Khan SR, Byer KJ, Thamilselvan S, Hackett RL, McCormack WT, Benson NA, et al. Crystal-cell interaction and apoptosis in oxalate-associated injury of renal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Nov;10 Suppl 1:S457–63.
14. Kok DJ. Crystallization and stone formation inside the nephron. *Scanning Microsc*. 1996 Jan;10(2):471–84; discussion 484–6.
15. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Parks JH, Bledsoe SB, Shao Y, et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest*. 2003 Mar;111(5):607–16.
16. de Water R, Noordermeer C, Houtsmuller AB, Nigg AL, Stijnen T, Schröder FH, et al. Role of macrophages in nephrolithiasis in rats: an analysis of the renal interstitium. *Am J Kidney Dis*. 2000 Sep;36(3):615–25.
17. Randall A. THE ORIGIN AND GROWTH OF RENAL CALCULI. *Ann Surg*. 1937 Jun;105(6):1009–27.
18. Kim SC, Coe FL, Tinmouth WW, Kuo RL, Paterson RF, Parks JH, et al. Stone formation is proportional to papillary surface coverage by Randall's plaque. *J Urol*. 2005 Jan;173(1):117–9; discussion 119.
19. Matlaga BR, Williams JC, Kim SC, Kuo RL, Evan AP, Bledsoe SB, et al. Endoscopic evidence of calculus attachment to Randall's plaque. *J Urol*. 2006 Mar;175(5):1720–4; discussion 1724.
20. Williams JC, Matlaga BR, Kim SC, Jackson ME, Sommer AJ, McAteer JA, et al. Calcium oxalate calculi found attached to the renal papilla: Preliminary evidence for early mechanisms in stone formation. *J Endourol*. 2006 Nov;20(11):885–90.
21. Hautmann R, Lehmann A, Komor S. Calcium and oxalate concentrations in human renal tissue: the key to the pathogenesis of stone formation? *J Urol*. 1980 Mar;123(3):317–9.
22. Vermeulen CW, Lyon ES, Ellis JE, Borden TA. The renal papilla and calculogenesis. *J Urol*. 1967 Apr;97(4):573–82.
23. Elkoushy MA, Andonian S. Characterization of patients with heterozygous cystinuria. *Urology*. 2012 Oct;80(4):795–9.
24. Griffith DP. Urease stones. *Urol Res*. 1979 Sep;7(3):215–21.

25. Vicentini FC, Marchini GS, Mazzucchi E, Claro JFA, Srougi M. Utility of the Guy's stone score based on computed tomographic scan findings for predicting percutaneous nephrolithotomy outcomes. *Urology*. 2014 Jun;83(6):1248–53.
26. Ray AA, Ghiculete D, Pace KT, Honey RJD. Limitations to ultrasound in the detection and measurement of urinary tract calculi. *Urology*. 2010 Aug;76(2):295–300.
27. Smith-Bindman R. Ultrasonography vs. CT for suspected nephrolithiasis. *N Engl J Med*. 2014 Dec 25;371(26):2531.
28. Heidenreich A, Desgrandschamps F, Terrier F. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. *Eur Urol*. 2002 Apr;41(4):351–62.
29. Kennish SJ, Bhatnagar P, Wah TM, Bush S, Irving HC. Is the KUB radiograph redundant for investigating acute ureteric colic in the non-contrast enhanced computed tomography era? *Clin Radiol*. 2008 Oct;63(10):1131–5.
30. Worster A, Preyra I, Weaver B, Haines T. The accuracy of noncontrast helical computed tomography versus intravenous pyelography in the diagnosis of suspected acute urolithiasis: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2002 Sep];40(3):280–6.
31. Poletti P-A, Platon A, Rutschmann OT, Schmidlin FR, Iselin CE, Becker CD. Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Apr;188(4):927–33.
32. Niemann T, Kollmann T, Bongartz G. Diagnostic performance of low-dose CT for the detection of urolithiasis: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Aug;191(2):396–401.
33. Kluner C, Hein PA, Gralla O, Hein E, Hamm B, Romano V, et al. Does ultra-low-dose CT with a radiation dose equivalent to that of KUB suffice to detect renal and ureteral calculi? *J Comput Assist Tomogr*. Jan;30(1):44–50.
34. CONRAD KK. Pain in childbirth; statistical analysis of some replies to the questionnaires. *Br Med J*. 1949 Feb 26;1(4599):333–7.
35. TRIMBLE IR, SANFORD MC. The relief of renal colic and renal suppression; a preliminary report. *J Urol*. 1946 Jan;55:4–7.

36. Lechevallier E, Traxer O, Saussine C. Open surgery for upper urinary tract stones. *Progrès en Urol J l'Association Fr d'urologie la Société Fr d'urologie*. 2008 Dec;18(12):952–4.
37. 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 Feb;159(2):374–8; discussion 378–9.
38. Alivizatos G, Skolarikos A. Is there still a role for open surgery in the management of renal stones? *Curr Opin Urol*. 2006 Mar;16(2):106–11.
39. WEENS HS, FLORENCE TJ. The diagnosis of hydronephrosis by percutaneous renal puncture. *J Urol*. 1954 Oct;72(4):589–95.
40. WICKBOM I. Pyelography after direct puncture of the renal pelvis. *Acta radiol*. 1954 Jun;41(6):505–12.
41. GOODWIN WE, CASEY WC, WOOLF W. Percutaneous trocar (needle) nephrostomy in hydronephrosis. *J Am Med Assoc*. 1955 Mar 12;157(11):891–4.
42. Fernström I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. *Scand J Urol Nephrol* [Internet]. 1976 Jan [cited 2016 Mar 6];10(3):257–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1006190>
43. Wickham JE, Kellett MJ. Percutaneous nephrolithotomy. *Br J Urol*. 1981 Aug;53(4):297–9.
44. Thüroff JW, Hutschenreiter G. [Case report: percutaneous nephrostomy and instrumental extraction of a blocking renal calculus under local anesthesia (author's transl)]. *Urol Int*. 1980 Jan;35(5):375–80.
45. Newhouse JH, Pfister RC. Therapy for renal calculi via percutaneous nephrostomy: dissolution and extraction. *Urol Radiol*. 1981 Jan;2(3):165–70.
46. Dretler SP, Pfister RC. Percutaneous dissolution of renal calculi. *Annu Rev Med*. 1983 Jan;34:359–66.
47. *Supine Percutaneous Nephrolithotomy and ECIRS - The* | Cesare Marco Scoffone | Springer. Available from: <http://www.springer.com/us/book/9782817803593?token=prtst0416p>
48. Dretler SP, Pfister RC, Newhouse JH. Renal-stone dissolution via percutaneous nephrostomy. *N Engl J Med*. 1979 Feb 15;300(7):341–3.

49. Chaussy C, Schmiedt E, Jocham D, Brendel W, Forssmann B, Walther V. First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *J Urol*. 1982 Mar;127(3):417–20.
50. Bush IM, Guinan P, Lanners J. Ureterorenoscopy. *Urol Clin North Am*. 1982 Feb;9(1):131–6.1
51. Marberger M. Endoscopic treatment of ureteral calculi. *Urologe A*. 1984 Nov;23(6):308–16.
52. Webb DR, McNicholas TA, Whitfield HN, Wickham JE. Extracorporeal shockwave lithotripsy, endourology and open surgery: the management and follow-up of 200 patients with urinary calculi. *Ann R Coll Surg Engl*. 1985 Nov;67(6):337–40.
53. Webb DR, Payne SR, Wickham JE. Extracorporeal shockwave lithotripsy and percutaneous renal surgery. Comparisons, combinations and conclusions. *Br J Urol*. 1986 Feb;58(1):1–5.
54. Alken P. Percutaneous ultrasonic destruction of renal calculi. *Urol Clin North Am*. 1982 Feb;9(1):145–51.
55. Clayman R V, Surya V, Miller RP, Castaneda-Zuniga WR, Amplatz K, Lange PH. Percutaneous nephrolithotomy. An approach to branched and staghorn renal calculi. *JAMA*. 1983 Jul 1;250(1):73–5.
56. Marberger M, Stackl W, Hruby W. Percutaneous litholapaxy of renal calculi with ultrasound. *Eur Urol*. 1982 Jan;8(4):236–42.
57. Korth K. [Percutaneous lithotripsy with a new continuous flow pyeloscope]. *Urologe A*. 1983 Jul;22(4):219–21.
58. Watson GM, Wickham JE, Mills TN, Bown SG, Swain P, Salmon PR. Laser fragmentation of renal calculi. *Br J Urol*[Internet]. 1983 Dec;55(6):613–6.
59. Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet (London, England)*. 1980 Dec 13;2(8207):1265–8.
60. Schmiedt E, Chaussy C. Extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL) of kidney and ureteric stones. *Int Urol Nephrol*. 1984 Jan;16(4):273–83.

61. Madaan S, Joyce AD. Limitations of extracorporeal shock wave lithotripsy. *Curr Opin Urol.* 2007 Mar;17(2):109–13.
62. Yamamoto K, Kishimoto T, Sakamoto W, Sugimoto T, Iimori H, Kanasawa T, et al. Urolithiasis--a change in therapeutic methods extracorporeal shock wave lithotripsy using a Dornier kidney lithotripter HM3. *Hinyokika Kiyo.* 1989 Dec;35(12):2093–8.
63. Srisubat A, Potisat S, Lojanapiwat B, Setthawong V, Laopaiboon M. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Vol. 11, The Cochrane database of systematic reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1996. CD007044 p.
64. Donaldson JF, Lardas M, Scrimgeour D, Stewart F, MacLennan S, Lam TBL, et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, and percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones. *Eur Urol.* 2015 Apr;67(4):612–6.
65. Zhang W, Zhou T, Wu T, Gao X, Peng Y, Xu C, et al. Retrograde Intrarenal Surgery Versus Percutaneous Nephrolithotomy Versus Extracorporeal Shockwave Lithotripsy for Treatment of Lower Pole Renal Stones: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Endourol.* 2015 Jul;29(7):745–59.
66. Bichler KH, Halim S. Ureterorenoscopy in the treatment of ureteral stones. *Urol Int.* 1986 Jan;41(5):369–74.
67. Braeckman J, Keuppens F, van Waeyenbergh J, Corujeira F. [The role of ureterorenoscopy in the treatment of lithiasis in 1988]. *Acta Urol Belg.* 1988 Jan;56(3):408–12.
68. Aso Y, Takayasu H, Ohta N, Tajima A. Flexible ureterorenoscopy. *Urol Clin North Am.* 1988 Aug;15(3):329–38.
69. Preminger GM, Roehrborn CG. Special applications of flexible deflectable ureterorenoscopy. *Semin Urol.* 1989 Feb;7(1):16–24.
70. Grasso M, Bagley D. A 7.5/8.2 F actively deflectable, flexible ureteroscope: a new device for both diagnostic and therapeutic upper urinary tract endoscopy. *Urology.* 1994 Apr;43(4):435–41.

71. Grasso M, Conlin M, Bagley D. Retrograde ureteropyeloscopic treatment of 2 cm. or greater upper urinary tract and minor Staghorn calculi. *J Urol.* 1998 Aug;160(2):346–51.
72. Weizer AZ, Springhart WP, Ekeruo WO, Matlaga BR, Tan YH, Assimos DG, et al. Ureteroscopic management of renal calculi in anomalous kidneys. *Urology.* 2005 Feb;65(2):265–9.
73. Breda A, Ogunyemi O, Leppert JT, Schulam PG. Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for multiple unilateral intrarenal stones. *Eur Urol.* 2009 May;55(5):1190–6.
74. Javanmard B, Razaghi MR, Ansari Jafari A, Mazloomfard MM. Flexible Ureterorenoscopy Versus Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for the Treatment of Renal Pelvis Stones of 10-20 mm in Obese Patients. *J lasers Med Sci.* 2015 Jan;6(4):162–6.
75. Vilches RM, Aliaga A, Reyes D, Sepulveda F, Mercado A, Moya F, et al. Comparison between retrograde intrarenal surgery and extracorporeal shock wave lithotripsy in the treatment of lower pole kidney stones up to 15 mm. Prospective, randomized study. *Actas Urol españolas.* 2015 May;39(4):236–42.
76. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol.* 2015 Sep 3;69(3):475–82.
77. SKOLARIKOS A, ALIVIZATOS G, DELAROSSETTE J. Percutaneous Nephrolithotomy and its Legacy. *Eur Urol.* 2005 Jan;47(1):22–8.
78. Miller NL, Matlaga BR, Lingeman JE. Techniques for fluoroscopic percutaneous renal access. *J Urol.* 2007 Jul;178(1):15–23.
79. El-Assmy AM, Shokeir AA, Mohsen T, El-Tabey N, El-Nahas AR, Shoma AM, et al. Renal access by urologist or radiologist for percutaneous nephrolithotomy--is it still an issue? *J Urol.* 2007 Sep;178(3 Pt 1):916–20; discussion 920.
80. Ko R, Soucy F, Denstedt JD, Razvi H. Percutaneous nephrolithotomy made easier: a practical guide, tips and tricks. *BJU Int.* 2008 Mar;101(5):535–9.

81. Srisubat A, Potisat S, Lojanapiwat B, Setthawong V, Laopaiboon M. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. *Cochrane database Syst Rev.* 2009 Jan;(4):CD007044.
82. Yuruk E, Tefekli A, Sari E, Karadag MA, Tepeler A, Binbay M, et al. Does previous extracorporeal shock wave lithotripsy affect the performance and outcome of percutaneous nephrolithotomy? *J Urol.* 2009 Feb;181(2):663–7.
83. Resorlu B, Kara C, Senocak C, Cicekbilek I, Unsal A. Effect of previous open renal surgery and failed extracorporeal shockwave lithotripsy on the performance and outcomes of percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol.* 2010 Jan;24(1):13–6.
84. Deem S, Defade B, Modak A, Emmett M, Martinez F, Davalos J. Percutaneous nephrolithotomy versus extracorporeal shock wave lithotripsy for moderate sized kidney stones. *Urology.* 2011 Oct;78(4):739–43.
85. Karami H, Rezaei A, Mohammadhosseini M, Javanmard B, Mazloomfard M, Lotfi B. Ultrasonography-guided percutaneous nephrolithotomy in the flank position versus fluoroscopy-guided percutaneous nephrolithotomy in the prone position: a comparative study. *J Endourol.* 2010 Aug;24(8):1357–61.
86. Agarwal M, Agrawal MS, Jaiswal A, Kumar D, Yadav H, Lavania P. Safety and efficacy of ultrasonography as an adjunct to fluoroscopy for renal access in percutaneous nephrolithotomy (PCNL). *BJU Int.* 2011 Oct;108(8):1346–9.
87. Ritter M, Siegel F, Krombach P, Martinschek A, Weiss C, Häcker A, et al. Influence of surgeon's experience on fluoroscopy time during endourological interventions. *World J Urol.* 2013 Feb;31(1):183–7.
88. Lam HS, Lingeman JE, Mosbaugh PG, Steele RE, Knapp PM, Scott JW, et al. Evolution of the technique of combination therapy for staghorn calculi: a decreasing role for extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol.* 1992 Sep;148(3 Pt 2):1058–62.
89. Schultheiss D, Engel RM, Crosby RW, Lees GP, Truss MC, Jonas U. Max Brödel (1870-1941) and medical illustration in urology. *J Urol.* 2000 Oct;164(4):1137–42.3

90. Garra G, Singer AJ, Taira BR, Chohan J, Cardoz H, Chisena E, et al. Validation of the Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in Pediatric Emergency Department Patients. *Acad Emerg Med*. 2010 Jan;17(1):50–4.
91. Garra G, Singer AJ, Domingo A, Thode HC. The Wong-Baker pain FACES scale measures pain, not fear. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Apr 15];29(1):17–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23283256>
92. Jones E, DeKay K. Persistent pain after lithotripsy. *West J Emerg Med*. 2015 Jan;16(1):170–1.
93. Mazdak H, Abazari P, Ghassami F, Najafipour S. The analgesic effect of inhalational Entonox for extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urol Res*. 2007 Nov 3;35(6):331–4.
94. Bach C, Zaman F, Kachrilas S, Kumar P, Buchholz N, Masood J. Drugs for pain management in shock wave lithotripsy. *Pain Res Treat*. 2011 Jan;2011:259426.
95. Demir A, Cecen K, Karadag MA, Uslu M, Arslan OE. Pain control using pethidine in combination with diazepam compared to diclofenac in combination with hyoscine-n-butyl bromide: in patients undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy. *Cent Eur J Urol*. 2015 Jan;68(2):201–6.
96. Akman T, Binbay M, Ozgor F, Ugurlu M, Tekinarslan E, Kezer C, et al. Comparison of percutaneous nephrolithotomy and retrograde flexible nephrolithotripsy for the management of 2-4 cm stones: a matched-pair analysis. *BJU Int*. 2012 May;109(9):1384–9.
97. Cho SY. Current status of flexible ureteroscopy in urology. *Korean J Urol*. 2015 Oct;56(10):680–8.
98. Carpentier X, Meria P, Bensalah K, Chabannes E, Estrade V, Denis E, et al. [Update for the management of kidney stones in 2013. Lithiasis Committee of the French Association of Urology]. *Progrès en Urol J l'Association Fr d'urologie la Société Fr d'urologie*. 2014 Apr;24(5):319–26.
99. Doizi S, Raynal G, Traxer O. Evolution of urolithiasis treatment over 30 years in a French academic institution. *Progrès en Urol J l'Association Fr d'urologie la Société Fr d'urologie*. 2015 Jul;25(9):543–8.

100. Jobs K, Straż-Żebrowska E, Placzyńska M, Zdanowski R, Kalicki B, Lewicki S, et al. Interleukin-18 and NGAL in assessment of ESWL treatment safety in children with urolithiasis. *Cent J Immunol / Polish Soc Immunol Elev other Cent Immunol Soc.* 2014 Jan;39(3):384–91.
101. Moskovitz B, Segev Y, Sopov V, Horev N, Groshar D, Nativ O. [Does percutaneous nephrolithotripsy (PCNL) affect renal function: assessment with quantitative spect of Tc 99M-DMSA (QDMSA) renal scintigraphy]. *Harefuah.* 2005 Sep;144(9):626–9, 677, 676.
102. Basiri A, Shabaninia S, Mir A, Soltani MH. The Safety and Efficacy of Percutaneous Nephrolithotomy for Management of Large Renal Stones in Single-Versus Double-Functioning Kidney Patients. *J Endourol.* 2012 Mar;26(3):235–8.
103. Sharifiaghdas F, Kashi AH, Eshratkhah R. Evaluating percutaneous nephrolithotomy-induced kidney damage by measuring urinary concentrations of β 2-microglobulin. *Urol J.* 2011 Jan;8(4):277–82.
104. Ferrandino MN, Bagrodia A, Pierre SA, Scales CD, Rampersaud E, Pearle MS, et al. Radiation exposure in the acute and short-term management of urolithiasis at 2 academic centers. *J Urol.* 2009 Feb;181(2):668–72; discussion 673.
105. Fahmy NM, Elkoushy MA, Andonian S. Effective Radiation Exposure in Evaluation and Follow-up of Patients With Urolithiasis. *Urology.* 2012 Jan;79(1):43–7.
106. Lipkin ME, Mancini JG, Toncheva G, Wang AJ, Anderson-Evans C, Simmons WN, et al. Organ-specific radiation dose rates and effective dose rates during percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol.* 2012 May;26(5):439–43.
107. Blair B, Huang G, Arnold D, Li R, Schlaifer A, Anderson K, et al. Reduced Fluoroscopy Protocol for Percutaneous Nephrostolithotomy: Feasibility, Outcomes and Effects on Fluoroscopy Time. *J Urol.* 2013 Dec;190(6):2112–6.
108. Sfoungaristos S, Gofrit ON, Yutkin V, Landau EH, Pode D, Duvdevani M. Evaluating Parameters Affecting Fluoroscopy Time During Percutaneous Nephrolithotomy: Focus on the Predictive Role of Guy's, S.T.O.N.E., and CROES Scoring Systems. *J Endourol.* 2015 Dec;29(12):1366–70.

109. Majidpour HS. Risk of radiation exposure during PCNL. *Urol J*. 2010 Jan;7(2):87–9.
110. Preminger G, Lipkin M, Cabrera F. As low as reasonably achievable: Methods for reducing radiation exposure during the management of renal and ureteral stones. *Indian J Urol*. 2014 Jan;30(1):55.
111. Chen TT, Wang C, Ferrandino MN, Scales CD, Yoshizumi TT, Preminger GM, et al. Radiation Exposure during the Evaluation and Management of Nephrolithiasis. *J Urol*. 2015 Oct;194(4):878–85.
112. Berrington de González A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet (London, England)*. 2004 Jan 31;363(9406):345–51.
113. Zhou T, Chen G, Gao X, Zhang W, Xu C, Li L, et al. “X-ray”-free balloon dilation for totally ultrasound-guided percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis*. 2015 Apr;43(2):189–95.
114. Hosseini MM, Yousefi A, Rastegari M. Pure ultrasonography-guided radiation-free percutaneous nephrolithotomy: report of 357 cases. *Springerplus*. 2015 Jan;4:313.
115. Matlaga BR. Contemporary surgical management of upper urinary tract calculi. *J Urol*. 2009 May;181(5):2152–6. 116. Oberlin DT, Flum AS, Bachrach L, Matulewicz RS, Flury SC. Contemporary surgical trends in the management of upper tract calculi. *J Urol*. 2015 Mar;193(3):880–4.
117. Kuo RL, Aslan P, Abrahamse PH, Matchar DB, Preminger GM. Incorporation of patient preferences in the treatment of upper urinary tract calculi: a decision analytical view. *J Urol*. 1999 Dec;162(6):1913–8; discussion 1918–9.
118. Singh I, Singh A, Mittal G. Tubeless percutaneous nephrolithotomy: is it really less morbid? *J Endourol*. 2008 Mar;22(3):427–34.
119. Ventegodt S, Andersen NJ, Merrick J. Quality of life philosophy I. Quality of life, happiness, and meaning in life. *ScientificWorldJournal*. 2003 Dec 1;3:1164–75.
120. Bensalah K, Tuncel A, Gupta A, Raman JD, Pearle MS, Lotan Y. Determinants of Quality of Life for Patients With Kidney Stones. *J Urol*. 2008 Jun;179(6):2238–43.

121. Kartha G, Calle JC, Marchini GS, Monga M. Impact of stone disease: chronic kidney disease and quality of life. *Urol Clin North Am*. 2013 Feb;40(1):135–47.
122. Diniz DHMP, Blay SL, Schor N. Quality of life of patients with nephrolithiasis and recurrent painful renal colic. *Nephron Clin Pract*. 2007 Jan;106(3):c91–7.
123. Kurahashi T, Miyake H, Shinozaki M, Oka N, Takenaka A, Hara I, et al. Health-related quality of life in patients undergoing lithotripsy for urinary stones. *Int Urol Nephrol*. 2008 Jan;40(1):39–43.
124. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473–83.
125. Donnally CJ, Gupta A, Bensalah K, Tuncel A, Raman J, Pearle MS, et al. Longitudinal evaluation of the SF-36 quality of life questionnaire in patients with kidney stones. *Urol Res*. 2010 Oct 6;39(2):141–6.
126. Angell J, Bryant M, Tu H, Goodman M, Pattaras J, Ogan K. Association of depression and urolithiasis. *Urology*. 2012 Mar;79(3):518–25.
127. Bryant M, Angell J, Tu H, Goodman M, Pattaras J, Ogan K. Health Related Quality of Life for Stone Formers. *J Urol*. 2012 Aug;188(2):436–40.
128. Thomas K, Smith NC, Hegarty N, Glass JM. The Guy's Stone Score—Grading the Complexity of Percutaneous Nephrolithotomy Procedures. *Urology*. 2011 Aug;78(2):277–81.
129. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205–13.
130. Ghani KR, Andonian S, Bultitude M, Desai M, Giusti G, Okhunov Z, et al. Percutaneous Nephrolithotomy: Update, Trends, and Future Directions. *Eur Urol*. 2016 Feb 11; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26876328>
131. Noureldin YA, Elkoushy MA, Andonian S. Which is better? Guy's versus S.T.O.N.E. nephrolithometry scoring systems in predicting stone-free status post-percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol*. 2015 Nov;33(11):1821–5.
132. Kumsar Ş, Aydemir H, Halis F, Köse O, Gökçe A, Adsan O. Value of preoperative stone scoring systems in predicting the results of percutaneous nephrolithotomy. *Cent Eur J Urol*. 2015 Jan;68(3):353–7.

133. De S, Autorino R, Kim FJ, Zargar H, Laydner H, Balsamo R, et al. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015 Jan;67(1):125–37.
134. Tokas T, Nagele U. Stone free rates (SFRs) after retrograde intrarenal surgery (RIRS) and percutaneous nephrolithotomy (PCNL); are we comparing apples with watermelons? *World J Urol*. 2016 Mar 26; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27017353>
135. Raman JD, Bagrodia A, Gupta A, Bensalah K, Cadeddu JA, Lotan Y, et al. Natural history of residual fragments following percutaneous nephrostolithotomy. *J Urol*. 2009 Mar;181(3):1163–8.
136. Skolarikos A, Papatsoris AG. Diagnosis and management of postpercutaneous nephrolithotomy residual stone fragments. *J Endourol*. 2009 Oct;23(10):1751–5.
137. Hyams ES, Bruhn A, Lipkin M, Shah O. Heterogeneity in the reporting of disease characteristics and treatment outcomes in studies evaluating treatments for nephrolithiasis. *J Endourol*. 2010 Sep;24(9):1411–4.
138. Ganpule A, Desai M. Fate of residual stones after percutaneous nephrolithotomy: a critical analysis. *J Endourol*. 2009 Mar;23(3):399–403.
139. Deters LA, Jumper CM, Steinberg PL, Pais VM. Evaluating the definition of “stone free status” in contemporary urologic literature. *Clin Nephrol*. 2011 Nov;76(5):354–7.
140. Pearle MS, Watamull LM, Mullican MA. Sensitivity of noncontrast helical computerized tomography and plain film radiography compared to flexible nephroscopy for detecting residual fragments after percutaneous nephrostolithotomy. *J Urol*. 1999 Jul;162(1):23–6.
141. Carr LK, D’A Honey J, Jewett MA, Ibanez D, Ryan M, Bombardier C. New stone formation: a comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *J Urol*. 1996 May;155(5):1565–7.
142. Tan YH, Wong M. How significant are clinically insignificant residual fragments following lithotripsy? *Curr Opin Urol*. 2005 Mar;15(2):127–31.
143. Delvecchio FC, Preminger GM. Management of residual stones. *Urol Clin North Am*. 2000 May;27(2):347–54.

144. Sountoulides P, Metaxa L, Cindolo L. Is computed tomography mandatory for the detection of residual stone fragments after percutaneous nephrolithotomy? *J Endourol.* 2013 Nov;27(11):1341–8.
145. Sfoungaristos S, Gofrit ON, Pode D, Landau EH, Duvdevani M. Percutaneous nephrolithotomy for staghorn stones: Which nomogram can better predict postoperative outcomes? *World J Urol.* 2015 Dec 11; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26659063>
146. Wishahi M, Elganzoury H, Elkhoully A, Kamal AM, Badawi M, Eseaily K, et al. COMPUTED TOMOGRAPHY VERSUS PLAIN RADIOGRAM IN EVALUATION OF RESIDUAL STONES AFTER PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTOMY OR PYELONEPHROLITHOTOMY FOR COMPLEX MULTIPLE AND BRANCHED KIDNEY STONES. *J Egypt Soc Parasitol.* 2015 Aug;45(2):321–4.
147. Shaker H, Ismail MAA, Kamal AM, Safa M, Refaat H, Abdelsalam A, et al. Value of Computed Tomography for Predicting the Outcome After Percutaneous Nephrolithotomy. *Electron physician.* 2015 Nov;7(7):1511–4.
148. Okhunov Z, Friedlander JI, George AK, Duty BD, Moreira DM, Srinivasan AK, et al. S.T.O.N.E. nephrolithometry: novel surgical classification system for kidney calculi. *Urology.* 2013 Jun;81(6):1154–9.
149. Smith A, Averch TD, Shahrour K, Opondo D, Daels FPJ, Labate G, et al. A nephrolithometric nomogram to predict treatment success of percutaneous nephrolithotomy. *J Urol.* 2013 Jul;190(1):149–56.
150. de la Rosette J, Assimos D, Desai M, Gutierrez J, Lingeman J, Scarpa R, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. *J Endourol.* 2011 Jan;25(1):11–7.
151. Taki Y, Hayashi T, Hiura M, Ikai K, Kiriya T. [Clinical experience of percutaneous nephrolithotomy]. *Hinyokika Kyo.* 1987 Aug;33(8):1147–9.
152. Michel MS, Trojan L, Rassweiler JJ. Complications in percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol.* 2007 Apr;51(4):899–906; discussion 906.

153. Taylor E, Miller J, Chi T, Stoller ML. Complications associated with percutaneous nephrolithotomy. *Transl Androl Urol*. 2012 Dec;1(4):223–8.
154. Seitz C, Desai M, Häcker A, Hakenberg OW, Liatsikos E, Nagele U, et al. Incidence, prevention, and management of complications following percutaneous nephrolitholapaxy. *Eur Urol*. 2012 Jan;61(1):146–58.
155. Mandal S, Goel A, Kathpalia R, Sankhwar S, Singh V, Sinha RJ, et al. Prospective evaluation of complications using the modified Clavien grading system, and of success rates of percutaneous nephrolithotomy using Guy’s Stone Score: A single-center experience. *Indian J Urol*. 2012 Oct;28(4):392–8.
156. Bozkurt IH, Aydogdu O, Yonguc T, Yarimoglu S, Sen V, Gunlusoy B, et al. Comparison of Guy and Clinical Research Office of the Endourological Society Nephrolithometry Scoring Systems for Predicting Stone-Free Status and Complication Rates After Percutaneous Nephrolithotomy: A Single Center Study with 437 Cases. *J Endourol*. 2015 Sep;29(9):1006–10.
157. El-Nahas AR, Shokeir AA, Shoma AM, Eraky I, Sarhan OM, Hafez AT, et al. Percutaneous nephrolithotomy versus open surgery for treatment of staghorn stones in pediatric patients. *Can Urol Assoc J*. 2014 Nov;8(11-12):E906–9.
158. Handa RK, Matlaga BR, Connors BA, Ying J, Paterson RF, Kuo RL, et al. Acute effects of percutaneous tract dilation on renal function and structure. *J Endourol*. 2006 Dec;20(12):1030–40.
159. Handa RK, Evan AP, Willis LR, Johnson CD, Connors BA, Gao S, et al. Renal functional effects of multiple-tract percutaneous access. *J Endourol*. 2009 Dec;23(12):1951–6.
160. Handa RK, Johnson CD, Connors BA, Evan AP, Lingeman JE, Liu Z. Percutaneous Renal Access: Surgical Factors Involved in the Acute Reduction of Renal Function. *J Endourol*. 2016 Feb;30(2):178–83.
161. Canes D, Hegarty NJ, Kamoi K, Haber G-P, Berger A, Aron M, et al. Functional outcomes following percutaneous surgery in the solitary kidney. *J Urol*. 2009 Jan;181(1):154–60.

162. Hosseini MM, Yousefi A, Hassanpour A, Jahanbini S, Zaki-Abbasi M. Percutaneous nephrolithotomy in solitary kidneys: experience with 412 cases from Southern Iran. *Urolithiasis*. 2015 Jun;43(3):233–6.
163. Handa RK, Willis LR, Connors BA, Gao S, Evan AP, Kim SC, et al. Time-course for recovery of renal function after unilateral (single-tract) percutaneous access in the pig. *J Endourol*. 2010 Feb;24(2):283–8.
164. Chongruksut W, Lojanapiwat B, Tawichasri C, Paichitvichean S, Euathrongchit J, Ayudhya VCN, et al. Kidney stones recurrence and regrowth after extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *J Med Assoc Thai*. 2011 Sep;94(9):1077–83.
165. Chongruksut W, Lojanapiwat B, Tawichasri C, Paichitvichean S, Euathrongchit J, Ayudhya VCN, et al. Predictors for kidney stones recurrence following extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) or percutaneous nephrolithotomy (PCNL). *J Med Assoc Thai*. 2012 Mar;95(3):342–8.
166. Koşar A, Sarica K, Aydos K, Küpeli S, Türkölmez K, Göğüs O. Comparative study of long-term stone recurrence after extracorporeal shock wave lithotripsy and open stone surgery for kidney stones. *Int J Urol*. 1999 Mar;6(3):125–9.
167. Ferraro PM, Curhan GC, D’Addessi A, Gambaro G. Risk of recurrence of idiopathic calcium kidney stones: analysis of data from the literature. *J Nephrol*. 2016 Mar 11; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26969574>
168. O’Kane D, D’Arcy FT, Papa N, Smith N, McClintock S, Lawrentschuk N, et al. Radiation dosing in the investigation and follow-up of urolithiasis: Comparison between historical and contemporary practices. *Investig Clin Urol*. 2016 Mar;57(2):113–8.
169. Archer BR. High-dose fluoroscopy: the administrator’s responsibilities. *Radiol Manage*. Jan;24(2):26–32; quiz 33–5.
170. Strauss KJ, Kaste SC. The ALARA (as low as reasonably achievable) concept in pediatric interventional and fluoroscopic imaging: striving to keep radiation doses as low as possible during fluoroscopy of pediatric patients--a white paper executive summary. *Pediatr Radiol*. 2006 Sep;36 Suppl 2:110–2.

171. Boland GW, Murphy B, Arellano R, Niklason L, Mueller PR. Dose reduction in gastrointestinal and genitourinary fluoroscopy: use of grid-controlled pulsed fluoroscopy. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Nov;175(5):1453–7.
172. Andonian S, Scoffone CM, Louie MK, Gross AJ, Grabe M, Daels FPJ, et al. Does imaging modality used for percutaneous renal access make a difference? A matched case analysis. *J Endourol*. 2013 Jan;27(1):24–8.
173. Elkoushy MA, Shahrour W, Andonian S. Pulsed fluoroscopy in ureteroscopy and percutaneous nephrolithotomy. *Urology*. 2012 Jun;79(6):1230–5.
174. Dehong C, Liangren L, Huawei L, Qiang W. A comparison among four tract dilation methods of percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis*. 2013 Nov;41(6):523–30.
175. Li Y, Yang L, Xu P, Shen P, Qian S, Wei W, et al. One-shot versus gradual dilation technique for tract creation in percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis*. 2013 Oct;41(5):443–8.
176. Pietrow PK, Auge BK, Lallas CD, Santa-Cruz RW, Newman GE, Albala DM, et al. Pain after percutaneous nephrolithotomy: impact of nephrostomy tube size. *J Endourol*. 2003 Aug;17(6):411–4.
177. Lojanapiwat B, Chureemas T, Kittirattarakarn P. The efficacy of peritubal analgesic infiltration in postoperative pain following percutaneous nephrolithotomy - A prospective randomized controlled study. *Int Braz J Urol*. Jan;41(5):945–52.
178. Penniston KL, Nakada SY. Treatment expectations and health-related quality of life in stone formers. *Curr Opin Urol*. 2016 Jan;26(1):50–5.

SPISAK SKRAĆENICA

ALARA	„As Low As Reasonably Achievably“
ASA	Američko udruženje anesteziologa
BMI	Body Mass Index
CROES	Clinical Research Office of Endourology Society
CT	Kompjuterizovana tomografija
EAU	Evropska asocijacija urologa
ECIRS	Endoscopy combined Intra Renal Surgery
ESWL	Extracorporal Shock Wave Lithotripsy
DM	Diabetes Mellitus
GSS	Guy's Stone Score
HLA	Humani lanac leukocita
HRQoL	Health Related Quality of Life
HTA	Povišen krvni pritisak - Hipertenzija
IVU	Intravenska urografija
KVS	Kardio-vaskularni sistem
MET	Medical Expulsive Therapy
NCCT	Non-Contrast enhanced Computerised Tomography
PCNL	Percutaneous nephrolithotomy
RIRS	Retrograde Intra Renal Surgery
SF-36	Short Form Health Survey-36
URS	Ureterorenoscopy
UTI	Urinary Tract Infection
VAS	Visual-Analogue Score

BIOGRAFIJA

Rođen 29. Oktobra 1971. godine u Kotoru. Oženjen, supruga Jelena, ćerka Lana i sin Vojin.

Osnovnu i srednju školu završio u Beogradu.

1990. godine upisuje se na Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu, po šestogodišnjem planu studiranja. Diplomirao Novembra 1996. godine sa prosečnom ocenom 9,75.

Tokom studija učestvovao u izradi 15 naučnih radova, koji su prezentovani na domaćim i međunarodnim Kongresima studenata medicine i stomatologije (Atina, Majami, Solun).

U toku školske 1993-1994 bio student demonstrator na predmetu Histologija i Embriologija.

Lekar - instruktor na predmetu Medicinska Fiziologija studentima na Engleskom jeziku – School in English, Medical Faculty of Belgrade - obavljao tokom školskih 1997-1998 i 1998-1999.

Po završetku studija, obavezni lekarski staž obavio na Medicinskom Fakultetu u Beogradu.

Kao stipendista Ministarstva za Nauku i Tehnologiju Republike Srbije, 1999. godine započeo Poslediplomske studije.

Specijalizaciju iz Urologije započeo Aprila 1998. godine na Urološkoj Klinici Kliničkog Centra Srbije, a specijalistički ispit položio 11. Jula 2003. godine sa odličnom ocenom.

Jula 2007. godine odbranio magistarsku tezu pod nazivom: MORFOLOŠKE I FUNKCIONALNE KARAKTERISTIKE SPERMATOZOIDA U RAZLIČITIM STEPENIMA OLIGOSPERMIJE.

Tokom dosadašnjeg rada na Klinici učestvovao u izradi brojnih naučnih radova koji su prezentovani na domaćim i međunarodnim urološkim skupovima.

Prvu nagradu za najbolju prezentaciju na međunarodnim stručnim sastancima osvojio je u četiri navrata i to:

- Oktobra 2001. godine - Balkanski Skup Evropske Škole Urologije,
- Oktobra 2005. godine - Prvi Sastanak Urologa Jugoistočne Evrope u Beogradu,
- Oktobra 2006. godine - Drugi Sastanak Urologa Jugoistočne Evrope u Solunu,
- Oktobra 2007. godine - Treći sastanak Urologa Jugoistočne Evrope u Sarajevu.

Tokom specijalizacije, a potom i kao urolog, pohađao više međunarodnih stručnih sastanaka i seminara u cilju usavršavanja na polju karcinoma prostate, andrologije i laparoskopije (Pariz 2005 i 2006, Salzburg 2007, Novi Sad i Atina 2008, Barselona 2009, Beč 2010, Pariz i Minhen 2011, Torino, Barselona i Atina 2015, Hall in Tirol 2016).

2010. godine provodi tri meseca na usavršavanju na Univerzitetnoj Klinici AKH u Beču, gde usvaja veštine transplantacije bubrega i endoskopskih uroloških procedura.

2010. godine je izabran u zvanje Asistenta Medicinskog Fakulteta u Beogradu, na predmetu hirurgija i anesteziologija (urologija).

U više navrata na međunarodnim skupovima prezentovao rezultate rada i istraživanja Klinike za urologiju KCS.

Od 2010. godine je predavač/tutor na godišnjim sastancima Jugoistočne Evrope, koje organizuje Evropska Asocijacija Urologa.

Aktivan član Srpske i Evropske Asocijacije Urologa (EAU), gde je od 2005. do 2009. godine obavlja funkciju NCO (nacionalni predstavnik) pri sekciji ESRU (Evropska asocijacija specijalizanata i mladih urologa), član internacionalnog borda IYUA (Internacionalno udruženje mladih urologa).

Generalni Sekretar Urološke Sekcije SLD bio od 2011-2015. godine.

U sklopu proslave Dana Fakulteta 2007 i 2008 godine bio predavač na XXXVI i XXXVII simpozijumu kontinuirane medicinske edukacije STREMLJENJA I NOVINE U MEDICINI.

Posедује aktivno znanje Engleskog jezika (ocenjeno kao excellent od strane Fulbrajtove Fondacije), kao i viši kurs Nemačkog jezika.

PRILOZI

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani Otaš R. Durutović

broj upisa _____

Izjavljujem

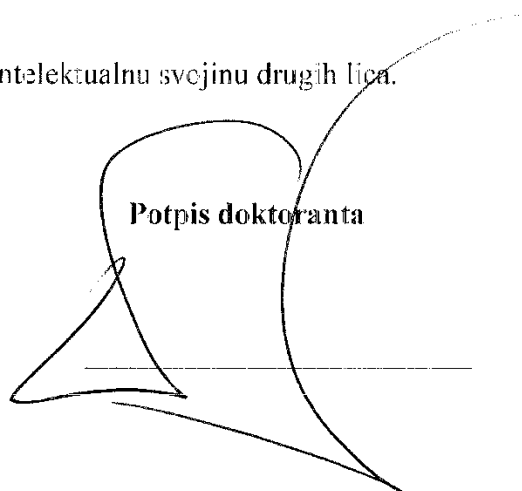
da je doktorska disertacija pod naslovom

**PROCENA EFEKATA PERKUTANE NEFROLITOLAPAKSIJE U LEČENJU
BOLESNIKA SA KAMENOM U BUBREGU**

- 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 svezinu drugih lica.

U Beogradu, 10.05.2016.

Potpis doktoranta



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Otaš R. Durutović

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada PROCENA EFEKATA PERKUTANE NEFROLITOLAPAKSIJE U
LEČENJU BOLESNIKA SA KAMENOM U BUBREGU

Mentor Prof. Dr Zoran Džamić

Potpisani Otaš R. Durutović

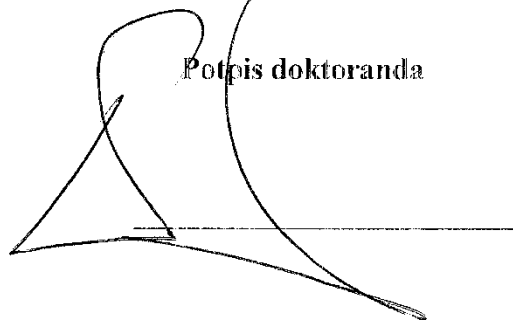
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

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.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 10.05.2016.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

PROCENA EFEKATA PERKUTANE NEFROLITOLAPAKSIJE U LEČENJU
BOLESNIKA SA KAMENOM U BUBREGU

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

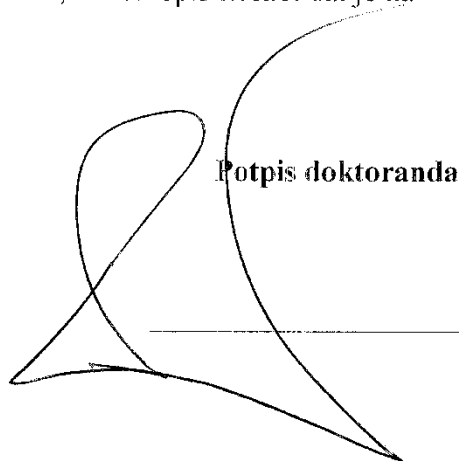
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

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 poleđini lista).

U Beogradu, 10.05.2016.

 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 najslabodnija 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