



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Милан Пауновић

Анализа предности и недостатака различитих типова
континентних везикостома у деце

Докторска дисертација

Ментор: др сци. мед. Зоран Крстић, редовни професор

Крагујевац, 2020. године

ИДЕТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I Аутор</i>
Име и презиме: Милан Пауновић
Датум и место рођења: 01.03.1969.г. Краљево
Садашње запослење: КЦ Крагујевац, Клиника за дечју хирургију
<i>II Докторска дисертација</i>
Наслов: Анализа предности и недостатака различитих типова континентних везикостома у деце
Број страница: 142
Број слика: 15
Број библиографских података:
Установа и место где је рад израђен: УДК Београд, КЦ Крагујевац, Клиника за дечју хирургију
Научна област (УДК): Хируршка анатомија
Ментор: др. сци. мед Зоран Крстић, редовни професор
<i>III Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 12.06.2017.г.
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: IV-03-929/3 од 04.10.2017.г.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: 1. Проф Др Драгче Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, председник комисије 2. Проф др Анђелка Славковић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област Хирургија са ратном хирургијом, дечја хирургија . дечја урологија, члан 3. Проф Др Радојица Столић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина, нефрологија, члан
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: 1. Проф Др Драгче Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, председник комисије. 2. Проф др Петровић Дејан, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина, члан 3. Проф др Владимир Банчевић, ванредни професор медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан
Датум одбране дисертације:

САЖЕТАК

Увод/Циљ: Аугментација мокраћне бешике са или без континетне везикостомије је широко примењена код деце са малом, абнормално развијеном мокраћном бешиком која води оштећењу бубрега и инконтиненцији. Презентиране су индикације, резултати и компликације пацијената с разним типовима континентних уринарних диверзија код деце. Циљ рада је био да прикажемо дугорочне резултате и компликације појединих континентних уринарних деривација код деце као и начин њиховог решавања.

Метод: Ретроспективно приказано 74 пацијената (55 дечака и 19 девојчица) са континентним уринарним деривацијама у периоду од 1987. до 2008 г., узраста од 3 до 8 година. Средње време праћења је 17,8 године (од 3 до 22 г.). Континетне везикостоме укључују апендиковезикостому 31 (41,3%), везикостому дисталним уретером 27 (36,0%), препуцијумску везикостому 10 (13,3%), танкоцревним сегментом 4 (5,3%) и бешични тубус код 2 пацијента (2,7%). Индикације за извођење континетне везикостоме су разни облици неурогених и мишићних дисфункција мокраћне бешике са инконтиненцијом различитих патоанатомских субстрата: аномалије развоја кичмено-можданог сегмента 30, екстрофија мокраћне бешике 10, валвула задње уретре 17, експанзивни процеси 5, неурогена дисфункција мокраћне бешике (6), остале аномалије код 6 пацијената. Аугментација мокраћне бешике рађена код 18 (24,3%).

Резултати Континетност постигнута у 91,55%, без значајне разлике између појединих типова стома (P=0,065). Компликације укључују ране (стомална некроза, стомално крварење, парастомална инфекција) у 8/74 (10,8%) и касне: калкулоза 23/74 (31,8%), стеноза стома (10/74) (13,5%) тешкоће изводљивости катетеризације 3/74 (6,08%). Калкулоза преодминатна код апендиковезикостоме и Монтијеве операције (P=0,012).

Закључак: Континетне везикостомије дају висок степен континетности, мали број компликација и позитивно утичу на бубрежну функцију.

Кључне речи: континетне везикостомије, дете, постоперативне компликације

ABSTRACT

Introduction. The use of bladder augmentation and/or continent urinary diversion has gained wide acceptance, particularly in children with small, abnormal developed bladder or high-pressure bladder that gives a great risk of renal deterioration and incontinence. We discuss indications, results and complications with various types of continent vesicostomies in children

Methods: 74 patients with continent vesicostomy (CV) are retrospectively reviewed (55 boys and 19 girls) from 1987 to 2008. The median follow-up time was 17.8 years (from 3 to 22 years). CV include: appendicovesicostomy 31 (41.3%), vesicostomy with distal ureter 27 (36.0%), preputial continent vesicostomy 10 (13.3%), by small intestine segment 4(5,3%) and bladder tubus at 2 patients(2,7%). CV in patients with augmented bladder in 18(24,3%) children

The indications for performance of CV were various types of neurogenic and myogenic dysfunctions of urine bladder with incontinence duo to the following pathoanatomic substrates: anomalies of brain-spine segment development (30), extrophy of the bladder(10), posterior urethral valve (17), expansive processes (5), neurogenic bladder (6), and other anatomical defects in 6 patients.

Results: Continence achieved in 91.55% without statistically significant difference between particular types of the stomas (P-0.065). Early complications included(stoma necrosis, stoma bleeding, peristomal infection) in 8/74(10.8%) patients,and late: calculosis 23/74 (31.8%), stomal stenosis 10/74, (13.5 %), difficulties of catheterization in 3/74, (6.08%). Calculosis was predominant in appendicovesicostomy(P-0.012).

Conclusion: CV is a safe procedure applied for the main purposes of achieving continence, preservation of renal function and improvement of the quality of life, along with an acceptable low rate of complications.

ЗАХВАЛНИЦА

Посебну захвалност дугујем својој породици, ћерки АНАСТАСИЈИ и супруги Светлани на сталном подстицају да овај рад приведем крају

Ментору проф др Крстић Зорану на несебичном преносу великог знања и искуства у овој области као и стручном вођењу приликом писања оваог рада

Испитној комисији на челу са председником комисије Проф Др Радовановић Драгчету као и члановима проф др Петровић Дејану и проф др Банчевић Владимиру на максималном разумевању и сугестијама које су дали како би овај рад био свеобухватнији

Одељењу урологије Универзитетске дечје клинике у Београду где је и највећи део овог истраживања урађен

САДРЖАЈ

1. УВОД

1.1 Историјат и досадашња истраживања.....	8
1.2. Функција доњег уротракта.....	9
1.3. Неурогена мокраћна бешика.....	11
1.3.1 Патолошко-физиолошки аспекти дисфункције мокраћне бешике.....	14
1.3.2 Иницијални менаџмент неурогене дисфункције мокраћне бешике.....	18
1.4. Лечење неурогене дисфункције мокраћне бешике.....	20
1.4.1 Фрамакотерпија.....	20
1.4.2 Чисте интермитентне катетеризације.....	27
1.5. Континентне уринарне деривације.....	30
1.5.1 Митрофанов принцип континентних катетеризабилних канала.....	31
1.5.2. Важни спекти у креирању катетеризабилних канала.....	31
1.6 Преоперативна евалуација пацијената.....	34
1.7 Апендикоевезикостома.....	37
1.7.1. Техника рада.....	38
1.7.2. Хируршки резултати.....	38
1.7.3. Компликације.....	40
1.8. Препуцијумска континентна везикостомија.....	41
1.9. Континентна везикостома креирана дисталним уретером.....	45
1.9.1 Анатомија и васкуларна анатомија уретера и мокраћне бешике.....	46
1.9.2. Оперативна техника.....	48
1.10 Алтернативне опције за конструкцију катетеризабилних канала.....	52
1.10.1 Попречна тубуларизација цревног сегмента- Монти операција.....	52
1.10.2 Илеоцекална валвула.....	54
1.10.3 Хидраулична валвула.....	54
1.10.3 Континентна везикостома бешичним тубусом.....	55
1.11. Инфекције код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама.....	58
1.12. Калкулоза код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама.....	68
2. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	69
2.1.1 Врста студије.....	70
2.1.2 Популација која се истражује.....	70
2.1.3. Узорковање.....	70
2.1.4 Варијабле које се мере у студији.....	71
2.1.5 Снага студије и величина узорка.....	72
2.1.6 Статистичка анализа.....	72
3. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ РАДА.....	74
4. РЕЗУЛТАТИ РАДА.....	75
4.1 Врсте примењених континентних везикостома.....	75
4.2 Расподела пацијената са континентном везикостомијом по полу.....	76
4.3 Расподела типова континентне деривације у односу на патолошки субстрат.....	79
4.4 Пренатална дијагностика.....	80

4.5 Функција бубрега.....	81
4.6 Континентност.....	91
4.6.1 Постигнута континентност.....	91
4.6.2 Постигнута континентност у односу на тип континентне деривације.....	92
4.6.3 Постигнута континентност у односу на број операција и на тип континентне деривације.....	94
4.7 Инфекције.....	97
4.8, Компликације.....	103
4.8.1 Ране компликације.....	103
4.8.2 Касне компликације.....	104
4.8.2.1 Стеноза.....	104
4.8.2.2 Стриктуре канала.....	105
4.8.2.3 Калкулоза.....	105
4.8.2.4 Изводљивост катетеризације.....	107
5.ДИСКУСИЈА РЕЗУЛТАТА.....	108
5.1 Утицај пола на избор операције.....	108
5.2 Однос основног болести према типу континентне везикостомије.....	108
5.3 Пренатална дијагностика.....	108
5.4 Бубрежна функција.....	109
5.5. Континетност.....	112
5.6 Инфекције уротракта	116
5.7 Компликације континентних уринарних деривација.....	118
5.7.1. Ране компликације.....	118
5.7.2 Касне компликације.....	119
5.7.2.1 Стеноза.....	119
5.7.2.2 Стриктуре канала.....	121
5.7.2.3. Калкулоза.....	122
5.7.2.3 Изводљивост катетеризације.....	129
6. ЗАКЉУЧАК.....	130
7. ЛИТЕРАТУРА.....	133

Докторска дисертација

1.УВОД

1.1.ИСТОРИЈАТ И ДОСАДАШЊА ИСТРАЖИВАЊА

Прве уринарне деривације, урађене су у XIX веку, осмишљене су тако да је урин био усмераван у сегмент гастроинтестиналног тракта (интерна деривација), а пражњење је било под контролом аналног сфинктера. Почетком XX века уретеросигмоидостомија је постала метода избора. Универзално прихватање ове методе заснивало се на релативно техничкој једноставности и недостатку знања о метаболичким ефектима овакве деривације урина (1).

Деривација на кожу, којом су били избегнути озбиљни недостаци интерне диверзије, а због неадекватних помагала за скупљање урина није била метод избора (1). Инвентивни хирурзи средином прошлог века су покушали да развију метод континентних спољних деривација, употребљавајући углавном цекум као унутрашњи резервоар и кратки сегмент илеума као везу са спољном средином. Уринарна деривација на кожу, као илеумски кондуит, је средином прошлог века била најчешће употребљавана метода током дужег периода. Овај поступак је сматран врло једноставним, а ране компликације су биле ретке (1,2).

У прошлом веку се даље развијају разне оперативне технике, где се разни сегменти црева користе као будућа мокраћна бешика или се користе за увећање исте. Па се тако развијају Мајнц Пауч (Mainz-Rosuh) I и II, Индијана уринарни резервоар, и већи број других са разним модификацијама (1,2).

Временом главни проблем у дечијој урологији, сходно својој посебној патологији, ипак постаје инконтиненција и постизање адекватног капацитета мокраћне бешике. Зато су се даље развијале разне технике са циљем увећања мокраћне бешике са континентном уринарном деривацијом, уместо стварања неовезике или интерне диверзије (2).

Решавање уринарне инконтиненције и очување бубрежне функције код деце са неурогеном бешиком дуго је велики изазов за дечје хирурге и дечје урологе. Све до средине седамдестих година прошлог века инконтинентни интестинални кондуити су практично били једино решење ових проблема. Тада је Лapidес увео концепт чистих интермитентних катетеризација (clean intermittent catheterization-CIC) којим су решени многи аспекти ових проблема (3). Међутим, у пракси је констатован и висок проценат недостатака ове методе које би се могле свести на две велике потешкоће:

- тешкоће самокатетеризације
- континуирано цурење урина између катетеризација.

Да би се ово превазишло, Митрофанов је 1976 године препоручио формирање алтернативних путева пражњења применом континентне апендиковезикостоме или уретеровезикостоме са затварањем врата мокраћне бешике (3). После великих серија објављених у радовима Дакета и Снајдера (Ducket et Snyder) (4)

ова метода је наишла на велику примену, са бројним модификацијама, исправно је названа Митрофанов-љев принцип (5).

1.2 ФУНКЦИЈА ДОЊЕГ УРОТРАКТА

Велики број најразличитијих истраживача у медицини, од анатома, неурофизиолога, фармаколога, до искусних клиничара објавио је јако велики број радова по питању анатомије, физиологије као и фармакологије централног и периферног неуралног и мускуларног апарата и структура које контролишу акт мокрења. Отуда, проистичу и многа неслагања по многим питањима везаних за функцију доњег уротракта (6).

Покушаћемо да изнесемо само концизна опште усвојена објашњења нормалних процеса функције доњих партија уротракта, који су непоходни за даље разумевање и значај чистих интермитентних катетеризација, као и предности континентне стоме у односу на катетеризацију кроз нативну уретру.

Да би се разумела таква стања неопходно је објаснити функцију нормалне мокраћне бешике. Две основне функције које обавља мокраћна бешика су:

1. прва функција подразумева прикупљање урина у мокраћну бешику, који доспева из бубрега (Filling & Storage function),
2. друга функција је активна експулзија урина у спољну средину тј. функција активног пражњења (Emptyng function).

У току фазе пуњења мокраћне бешике у физиолошким условима, интравезикални притисци иницијално се постепено и минимално повећавају без обзира на количину урина која доспева у мокраћну бешику. Овакав физиолошки феномен је могућ услед постајања адекватног капацитета као и услед присуства пасивног еластичитета и растељивости глатких мишића и везивног ткива бешичног зида (комплијанса). Међутим, ако су адекватан капацитет и комплијанса бешике анатомско-хистолошко објашњење, за овакву појаву су потребна и додатна функционална објашњења (6,7).

У фази пуњења мокраћне бешике постоји врло мало неуралне еферентне активности у правцу доњих партија уротракта све док се не достигне одређени интравезикални притисак. У том моменту започиње значајан рефлексни пораст соматске еферентне активности кроз пудендални и пелвични нерв, што повећава и активност спољњег сфинктера. Еферентна грана овог рефлекса је хипогастрични нерв и резултира инхибицијом бешичне контрактилне активности и то инхибицијом трансмисије кроз парасимпатичке ганглије, али и кроз повећања излазног отпора (Outlet resistance) и то стимулацијом преобладајућег алфа адренергичких рецептора глатке мускулатуре врата бешике и проксималне уретре. Последица овог је пуњење бешике без значајног повећања интравезикалног притиска у односу на пораст волумена (7).

С друге стране интрауретрални притисак је увек нешто већи од интравезикалног и оваква разлика је присутна чак и у случајевима повећања интраабдоминалног притиска јер је анатомска локализација „сфинктерних јединица“, таква да преношење интраабдоминалног притиска подједнако трансмитује и на интравезикални и интрауретрални притисак, чак нешто више на овај задњи (7). Многи фактори су одговорни за правилно функционисање адекватног пражњења мокраћне бешике (Emptyng function). Пораст интравезикалног

притиска по достигнутим критичним волуменима фазе пуњења, започиње дистензију зида и појаву сензације напуњености бешике која даље побуђује или вољно одлагање мокрења или вољно индуковано пражњење. Завршни акт у вољно регулисаној микцији подразумева инхибицију соматске неуралне еферентне активности усмерене ка попречно-пругастој мускулатури сфинктерног механизма као и инхибицију свих аспекта спиналних симпатичких рефлекса побуђених и активираних у току пуњења мокраћне бешике. Еферентна парасимпатичка пелвична активност је одговорна за следећу фазу изразито координиране контракције глатке мускулатуре бешичног зида.

Истовремено пад излазног отпора који настаје као последица инхибиције (релаксације) попречно-пругастиг дела сфинктера тако и алфа адренергичких рецептора глатких мишића сфинктерног комплекса. Додатно је могућа и активна, бета-адренергичка индукована релаксација глатке мускулатуре, па чак и путем неадренергишке и нехолинергичке инервације. По стицању ових услова, започиње акт мокрења (7).

Иако, максимално поједностављен концепт функције доњег уротракта, представља врло сложену целину која у нормалним условима функционише складно. Према томе, нормална функција пуњења бешике и њена улога чувара урина подразумева следеће процесе:

1. акомодацију на повећање запремине урина без значајног повећања интравезикалног притиска, као и одговарајуће очување сензације пуноће бешике,
2. бешични излаз мора бити затворен како у мировању тако и у случају повећања интраабдоминалног притиска,
3. одсуство невољних контракција.

Функција пражњења подразумева инактивност следећих процеса:

1. координирану контракцију глатке мускулатуре мокраћне бешике адекватне магнитуде,
2. конкомитантно снижење излазног отпора као последица релаксације како вољног (попречно-пругаста мускулатура) тако и невољног (глатка мускулатура) сфинктера,
3. одсуство било какве опструкције.

Да би сви наведени услови били испуњени, да доњи уротракт успешно функционише по питању обе функције, неопходна је очуваност како анатомских структура тако и свих поменутих физиолошких процеса.

1.3 НЕУРОГЕНА МОКРАЋНА БЕШИКА

Нормална функција мокраћне бешике је да складишти и празни урин на контролисан начин. Ова координирана активност регулисана је од стране централног и периферног нервног система.

По дефиницији неурогена мокраћна бешика је бешика код које су поремећене обе функције услед неке дефинисане неуромускуларне патологије (8). Ненеурогена бешика је неурогена дисфункција мокраћне бешике у чијој основи је нејасна и неидентификована неуролошка лезија (8). Стања као што су урофацијални синдром (O Choa syndroma) или Хинман-ов синдром (Hinmann syndroma) имају типичну неуропатску дисфункцију мокраћне бешике и сфинктера, иако егзактна неуропатска лезија која лежи у основи ових синдрома још није доказана. Дакле, разлика између неурогене и ненеурогене бешике иако, није јасно подвучена, је у основи везана за идентификацију патолошког стања које води ка неурогеној дисфункцији мокраћне бешике (8).

Неурогена мокраћна бешика је неспецифичан појам који обухвата од арефлексне до хиперактивне мокраћне бешике.

Неуронска кола која контролишу процес складиштења и уринирања је сложена и високо координирана. Укључује путеве на многим нивоима централног нервног система укључујући мозак и кичмену мождину. Улога периферног нервног система је спона између централног нервног система и саме мокраћне бешике. Урођене малформације, стечене болести или повреде нервног система могу изазвати поремећај између ове три целине што води појави од нехотичног или рефлексног уринирања, до губитка способности уринирања и неконтролисаног мокрења (уринарне инконтиненције) (8).

Разне болести нервног система могу захватити и централни и периферне нервне путеве који контролишу мокраћну бешику и сфинктере и могу изазвати неурогену дисфункцију доњег уринарног тракта . Облик неурогене дисфункције зависи од локације и величине неуролошке лезије (9). Код пацијената са неурогеном дисфункцијом детрусора и сфинктер комплекса оштећења су узрокована или познатим урођеним дефектом нервног система или стеченим, посттрауматским, постинфламаторним или неопластичним оштећењем нервног система. Најчешћи узрок неурогене бешике код деце јесте присуство дисфункционалних малформација или спиналног дисрафизма (СД). Други узроци неурогене дисфункције везаних за кичму су: сакрална агенезија, аноректалне малформације, клоака, повреде кичмене мождине, абнормалности централног нервног система укључујући церебралну парализу, болест или оштећења периферних нерава (9,10).

Код пацијената са ненеурогеном дисфункцијом мокраћне бешике, неуролошким прегледом или било којом другом дијагностичком процедуром се не открива никаква патологија у нервној систему. Дијагнозу ненеурогене дисфункције мокраћне бешике није увек лако поставити. Различите патологије у нервној систему, као што је парасимпатичка хиперактивност код деце, праћена хиперактивношћу детрусора, који води неурогеној дисфункцији мокраћне бешике је веома тешко доказива (11).

Спинални дисрафизам карактеришу знатна разноврсност клиничких манифестација, од окултног спиналног дисрафизма, до широке отворене мијеломенингоцеле. Најчешћа је у лумбосакралном делу кичме, али може простојати и у грудном делу кичме са ко-постојећим хидроцефалусом (12). Показало се да је преваленција спиналног дисрафизма износила 2-6,1 на 10000 живорођених (12,13).

Откривена дисфункција уринарног тракта није јасно повезана са морфологијом дефекта (отвореном, затвореном), са нивоом дисфузије или са величином пукотине. Деца са такозваним окултним спиналним дисрафизмом (ОСД) формирају специфичну групу пацијената, у којима се оштећење нервног система може манифестовати искључиво у дисфункцији мокраћне бешике, са различитим степеном инконтиненције. У деце са ОСД друштвено прихватљива континенција се постиже само код 78% деце (14). Око 95% деце са отвореном мијеломенингоцелом има поремећај мокрења (14). У студији Реинер и сарадника, (Reiner et al.) од 108 пацијената са мијеломенингоцелом у старосној доби од 5 до 12 година, само седам (6,5%) је постигло спонтано уринарну континентност; од тога пет (5,4%) са нормалним мокрењем и два са урегментношћу мокрења (14). Чак и фетална операција није побољшала функцију доњег уринарног тракта код деце са отвореном мијеломенингоцелом (15). Феталне операције затварања мијеломенингоцеле, смањују стопу настанка хидроцефалуса, али немају значајни успех у побољшању функције доњег уринарног система (15). Операције вентрикулоперитонеалног шанта у феталном периоду нису довеле до значајног побољшања функције доњег уринарног тракта у поређењу са пацијентима код којих је наведена интервенција урађена постнатално (15). Због тога се препоручује, да се пацијенти који су имали феталну интервенцију, процењују и лече на исти начин као пацијенти код којих је неурохируршка интервенција урађена након рођења (15).

Етиолошка класификација неурогене дисфункције мокраћне бешике (17,18):

I. Дисфункција доњег уротракта у деце може бити последица:

- А) незрелости централне нервне контроле,
- Б) оболења детрусора и мишића сфинктера,
- Ц) структурне абнормалности,
- Д) друга неклассификована стања.

А. Незрелост контроле доњег уротракта:

- а) конгениталне малформације ЦНС (спина бифида, tethercord sy, мијеломенингоцеле),
- б) развојни поремећаји (ментална ретардација, дисфункционално мокрење),
- ц) стечена стања (мултипла склероза, васкуларне малформације, траума...).

В. Оболења детрусора и мишића сфинктера:

С.

- а) конгенитална стања (неуромускуларне дистрофије),
- б) стечена стања (фиброза детрусора или бешичног зида).

D. Структурне абнормалности:

- а) конгенитална стања (екстрофија мокраћне бешике, ектопични уретер, уретероцела, ...)
- б) стечена стања (трауматска стања и оштећења сфинктера или уретре)

E. Друга неклассификована стања:

- а) Хинманов синдром (Hinmann sy)
- б) Ochoa sy (urofacial sy)

II. Функционална класификација дисфункције мокраћне бешике (17,18):

Заснована на функционалном стању бешично-сфинктеричног комплекса са акцентом на:

- а) активност детрусора,
- б) сензитивност мокраћне бешике,
- ц) комплијанса и капацитет мокраћне бешике и
- д) уретрална функција у току пуњења и микционе фазе.

1. У току фазе пуњења

- а) Детрусорна активност:** детрусор хиперрефлексија- хипер активност настаје услед поремећаја неуралних контролних механизма. Овај термин треба употребљавати само кад јасне дијагностике неуролошког оболења. Карактерише се невољним контракцијама детрусора који се јављају спонтано или на провокацију (кашаљ, скок...). Патогенеза нестабилности детрусора су: незрелост контролних механизма ЦНС, мали ниво инхибиторних вазоактивних пептида и других инхибиторних неуротрансмитера, денервациона хиперсензитивност, промене на миоцитима детрусора (42).

- б) Сензитивност мокраћне бешике:**

- # нормална
- # хиперсензитивна
- # хипосензитивна
- # отсутна

- в) Капацитет мокраћне бешике:**

- # нормалан
- # велики
- # мали

- г) Комплијанса**

- # нормална
- # висока
- # мала не постоје стандардне референце, (рангови) за комплијансу код деце.

е) Уретрална функција

Позитиван уретрални притисак у току пуњења, као и значајно смањен у току пражњења.

2. У току микције

А. Детрусорна активност

- хиперактивност

- хипоактивност

Б. Уретрална функција

-сфинктерна хиперактивност

-сфинктерна хипоактивност

Дисфункционални елиминациони синдром обухвата читав спектар функционалних поремећаја доњег уротракта праћен и са поремећајем пражњења црева. Класификује се као:

функционални поремећај пуњења – хиперактивна бешика, ослабљене сензитивности често заједно са поремећајем пражњења столице,

функционални поремећај пражњења-несинхронизованост пелвичног пода и контракција детрусора што резултира инкомплетним пражњењем у склопу са отежаном дефекацијом (нерелаксираност пуборекталног мишића).

1.3.1 Патолошко-физиолошки аспекти неурогене дисфункције мокраћне бешике

Штетност и последице повећаних интравезикалних притисака

Неколико патолошко-физиолошких разматрања је од изразите важности у реконструкцији доњег уротракта. У претходном поглављу (Функција доњег уротракта) јасно је објашњена функција мокраћне бешике адекватног капацитета и комплијансе, да се пуни и скупља урин без повећања интравезикалног притиска. Капацитет и комплијансу бешике можемо сматрати анатомско функционалним факторима који обезбеђују адекватно понашање бешике, примарно по питању пуњења и скалдиштења (, filling & storage function) урина. Смањен капацитет и комплијанса могу бити одговорни за многе патолошке процесе у основи којих се налази и појава повишених интравезикалних притисака. Стога погубни ефекат повишеног интравезикалног притиска на континентност, појаву везико-уретералног рефлукса, стенозу, као и оштећење горњег уротракта и последично пропадање бубрежног ткива је увек такво да представља сталну претњу и главну опасност коју треба најраније уочити и лечити било оперативно, било конзервативно, или комбиновано (17).

Повећан интравезикални притисак има следеће ефекте на функцију уротракта: **Прва** очигледна последица је могућа **уринарна инконтиненција**. Наиме, познато је да интравезикални притисак нормално мора бити мањи од излазног отпора који је

претстављен сфинктерним механизмом. Једино у таквим случајевима мокраћна бешика може да се понаша као резервоар и може да прими задату количину урина. У случају да овакав однос буде нарушен, било смањењем поменутог излазног отпора урину, или пак генерисањем повишеног бешичног притиска јасно је да настаје невољно отицање урина тј инконтиненција. Инконтиненција може настати из неколико разлога:

- сфинктерни механизам може бити инсуфицијентан, уз потпуно нормалан притисак у мокраћној бешици,
- сфинктерни механизам може генерисати уобичајени притисак затварања, али бешични притисци из одређених разлога могу бити повишени и надјачати иначе нормалне притиске сфинктера,
- оба ова фактора могу бити мање или више нарушени (18.19).

Директан предмет овог рада је одржавање нормалног интрабешичног притиска.

Друга последица повишеног интравезикалног притиска је настајање или погоршање већ постојећег везико-уретералног рефлукса. Шолтмајер (Scholthmyer et al) је још 1994.г. потврдио корелацију нестабилног детрусора и детрусор сфинктер дисинергије са појавом уринарне инфекције и везико-уретерног рефлукса (20,21). Добро вођена терапија оксидутином показала је директно смањење и нестанак како уринарне инфекције тако и везико-уретералног рефлукса (21). У оваквим случајевима антирефлуксна хирургија без корекције повишеног интравезикалног притиска показује изразито висок степен неуспеха (21). Неоткривени овакви поремећају поново су генерисали везико-уретерални рефлукс без обзира на адекватну реинплантацију уретера. Тек по виђењу праве природе оваквих поремећаја установљена је и стратегија првенственог лечења оваквих стања, која ако је успешна доводи и до повлачења самог везико-уретералног рефлукса (22).

Трећи ефекат повећаног интравезикалног притиска је што може довести, на још необјашњив начин, до стенозе уретерног ушћа у мокраћну бешику са последичним обструктивним мегауретером. Тачан механизам настанка оваквог стања није још увек разјашњен(21).

И на крају, поред изнетог, доказан је и несумњиво штетан **утицај на бубрежну функцију**. Највећи број података о оваквој корелацији потиче из радова са серијом пацијената са неуровезикалном дисфункцијом као секундарном последицом мијелодисплазија. Још 1981.г Мек-Гир (McGuire) указује на висок ризик оштећења горњих партија уротракта код деце са мијелодисплазијом, код којих притисци отицања („leak point pressure—) урина прелазе вредности од 40 цм воденог стуба (23). Пацијенти, код којих су ови притисци били испод 40 цм воденог стуба, нису показивали битнија оштећења функције горњих партија уротракта, ни после дугогодишњег праћења. Интересантни су радови Ђонеса (Jones et al) из 1988.г. у којим се доказује да у случајевима када постоји хронична ретенција урина, притисак у мокраћној бешици и реналном пелвису су веома слични, чак и када је везикоуретерни рефлукс одсутан (24). Међутим, мало је података који би прецизније одредили корелацију између повишеног интравезикалног притиска и последичног оштећења бубрежне функције. Наиме, ови односи су врло често комбиновани добро познатим протективним ефектима који се срећу у виду неколико појава, често присутних код пацијената са валвулом задње уретре. Иако се сигурно не зна

да ли су то удружене аномалије или пак само последице аномалија, у сваком случају понашају се протективно, као „поп-офф— механизми (pop-of mehanizam), који смањују удар повећаних интравезикалних притисака на горње партије уротракта и ублажавају нежељене последице. Примери таквих „поп-офф,, механизма најчешће се срећу као масивни унилатерални везико-уретерални рефлукси (VURD syndroma), уринарне екстравазације (уринарни асцит) или пак бешични дивертикулуми. Због те необјашњиве активности тешко је проценити прави однос и корелацију степена и тежине инфравезикалне опструкције, дужине трајања, повећаног интравезикалног притиска и степен оштећења бубрежне функције (25,26).

Потврду о значају бубрежног оштећења повећаним бешичним притисцима добијамо и из радова у области трансплантационе хирургије. Наиме, несумњиво је доказан много мањи проценат успешне функције и преживљавања трансплантата код пацијената који су имали валвуле задње уретре, него што је случај код пацијената са завршним стадијумом реналне инсуфицијенције као последицом везико-уретерног рефлукса, што значи да је генерисање повишених унутарбешичних притисака директно одговорно за даље напредовање процеса бубрежног оштећења (26). На основу изнетог јасан је значај повећаног интравезикалног притиска. Стога је успех у третирању инконтиненције, везико-уретералног рефлукса, стеноза и многих других аномалија уротракта као и успешно очување функције не само нативних већ и трансплантираних бубрега заснован на успеху било конзервативне или пак хируршке контроле и корекције интравезикалног притиска (27). Такође је важно да се схвати да је интравезикални притисак је временски варијабилан параметар који може бити подложен променама у зависности од многих фактора од којих су најважнији капацитет бешике, комплијанса зида бешике, излазни отпор урину, учесталост мокрења тј учесталост катетеризације и напослетку величина резидуалног урина (27).

Обзиром на досада изнето, тренутно је важећи став да је неопходно обезбедити функцију мокраћне бешике као резервоара за урин под условима интравезикалног притиска мањег од 35-40 цм воденог стуба и то за акумулацију урина у периоду који је еквивалентан периодима спонтаних микција, или пак интервалима катетеризације који су у складу са социјално прихватљивим кодексима (28). Овакав захтеван период је опште прихваћен и износи око 3 сата, мада у сваком случају да је и такав подложен варијацијама које могу зависити од више фактора. Такође, треба нагласити, да изузетно детаљна и прецизна уродинамска испитивања морају претходити било каквим комплекснијим реконструктивним захтевима на уротракту, поготову ако се сумња на постојање микционих дисфункција које често могу бити притајени узрочници многих патолошких збивања (28). Ако се искључе дисфункције бешике као узроци патолошких збивања може се слободно приступити реконструктивним захватима без страха да ће коначни успех бити компромитован неоткривеним бешичним дисфункцијама. С друге стране ако се покаже постојање дисфункција мокраћне бешике неопходно је конзервативно кориговати повећање интравезикалног притиска пре било којег реконструктивног захвата (29). Акт мокрења се код инфанта и деце испод 3 године налази под контролом аутомоног нервног система. Након треће године се јавља кординација мокраћне бешике и сфинктера са кором великом мозга, те се успоставља свесно и контролисано мокрење (30).

Процена функције бешике код старије деце треба започети са формирањем, дневника мокрења, познатог и као фреквентно/волуменски графикон. Он садржи податке о часовима и количинама измокреног, или катетеризованог урина. На основу дневника смо у стању да утврдимо три најважнија параметра: број мокрења у току 24 сата, максимална волуменска запремина која сведочи о анатомском капацитету бешике и функционални капацитет бешике - просечна измокрена или катетеризована запремина урина. Дневник мокрења такође пружа поуздану неинвазивну процену капацитета бешике код деце са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике (30). Литература нуди различите формуле за израчунавање капацитета мокраћне бешике за децу у зависности од узраста. Најчешће се користи Хилмасова формула, очекивани капацитет бешике: запремина (мЛ) = $30 \times [\text{година (у годинама)} + 1]$. Капацитет мокраћне бешике се повећава са старашћу и телесном тежином, од 30 мЛ код новорођенчади до 350 мл код 12-годишње деце (31). Анализирајући податке добијене из дневника мокрења све пацијенте смо поделили у три групе:

1. пацијенти са нормалном функцијом мокраћне бешике-то подразумева пацијенте са потпуно контролисаним актом мокрења,

2. поремећај мокрења, промењен однос волумена и фреквенције мокрења.

а. Повећана фреквенција мокрења: Често мокрење у смањеним количинама: <65% капацитета мокраћне бешике и више од 8 микција у току дана. Синдром хиперактивне бешике са честим и ургентним мокрењем ("Overactive bladder sy with frequency and urgency symptoms" [OAB sy] .

б. Смањена фреквенција мокрења: Спорадично мокрење великих количина урина: >150% очекиваног капацитета мокраћне бешике и не више од 3 микције дневно. Синдром лење мокраћне бешике „Lazy bladder sy".

ц. Неправилно мокрење, карактеришу значајне разлике у измокреној количини урина, која је обично праћена значајном количином остатка урина након уринарањарезидуални урин (> 10-20% очекиваног капацитета мокраћне бешике). Свако од горе описаних стања може бити праћено додатним симптомима доњег уринарног тракта као што су ургентност, неодлучност, напрезање или прекидање. У свакој групи може доћи до инконтиненције урина или инфекција уринарног тракта.

3. потпуни губитак мокрења или контроле мокрења

Потпуно недостатак контроле над мокрењем. У овој групи пацијената, влакна ефектних и аферентних, моторних и сензорних путева и кичмених центара одговорних за контролу функција бешике и сфинктера су озбиљно оштећена. Код деце која немају осећај пуњења бешике и недостатка сензације у уретри, или код којих се та сензација знатно смањује, не постоји могућност мокрења на свесан и контролисан начин. Резултат већине њих је неконтролисано цурење урина које је карактеристично за тешке случајеве неурогене мокраћне бешике (31).

1.3.2. Иницијални менаџмент код пацијената са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике

Новорођенче се пре и после операције кичмене мождине (отворена мијеломенингоцела) треба подврћи физичком прегледу, уз посебну пажњу посвећену стању генитоуринарног система. Треба проценити физички изглед, сензацију и неуролошке рефлексе у перинеалном региону. Посебну пажњу треба посветити начину мокрења. Спонтано испуштање урина у капљицама или цурење урина након притиска над пубичном симфизом, се често детектује код пацијената са различитим облицима спиналног дисрафизма.

Код увођења катетера у мокраћну бешику, лекар који испитује треба да посматра реакције детета како би проценио сензацију уретре. Треба проверити тонус аналних сфинктера.

Даљи тестови се изводе у одређеним редом, почевши са биохемијском анализом урина и уринокултуром, анализом морфологије уринарног тракта (ултрасонографија, цистографија, интравенске урографије, нуклеарно магнетне урографије и ретко и компјутеризоване томографије). Исто тако ради се евалуација функције мокраћне бешике и сфинктера уродинамским испитивањем. Уродинамска евалуација омогућава да се опише тип дисфункције мокраћне бешике и дисфункције уретралних сфинктера, док се други тестови користе за процену врсте и тежине компликација узрокованих неурогеним дисфункцијама уринарног система(31).

Код деце на тоалет-тренингу, неуро-уролошку евалуацију треба започети са најједноставнијим уродинамском тестом-uroflow. Да би се добила потпуна слика ефикасности уринарног система, увек је неопходна ултрасонографска процена количине остатка урина у мокраћној бешици након микције. За пацијенте са мултисимптоматским облицима неурогене мокраћне бешике препоручују се и други уродинамски тестови као што су цистоометрија и видео-уродинамика (31).

Први уродинамски тестови код деце након операције мијеломенингоцеле или са сумњом на неурогену бешику треба да се изводе у раном детињству. Следћи тестови би требали бити контролни прегледи. Деца са мијеломенингоцелом и иницијално нормалним уродинамским испитивањем су у ризику од неуролошког погоршања тј. секундарног оштећења кичмене мождине, посебно током првих 6 година живота. Блиско праћење ове деце је важно за рану дијагнозу и спречавање прогресивног пропадања уринарног тракта (30).

Етиологија неурогене бешике се дели на следеће категорије:

- a) поремећај централног нервног система
- b) поремећај периферног нервног система
- c) мешовите тип

Али ова класификација има веома малу улогу у терапијском одлучивању. Третман одређује основно стање функције бешике процењене уродинамским истраживањем. Анализирајући податке из уродинамских истраживања, Аустин и сарадници су описали четири групе пацијената са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике (31):

1. Детрусорска прекомерна активност са превеликом активношћу сфинктера,
2. Неактивност детрусора са превеликом активношћу сфинктера,

3. Детрусорска прекомерна активност са неактивношћу сфинктера,
4. Неактивност детрусора са неактивношћу сфинктера.

Од свих горе наведених типова, само комбинација неактивности сфинктера и неактивности детрусора је у суштини најбезболнија, неће довести до оштећења уринарног тракта, иако узрокује инконтиненцију и повећану стопу инфекције уринарног тракта. Европско удружење за урологију препоручује Мадерсбахерову (Madersbacher) модификовану функционалну класификацију за моторну дисфункцију доњег уротракта засновану на уродинамским и клиничким налазима (31).

А. Фактори ризика

Многи параметри се процењују у уродинамским прегледима. Међутим, следећи су најважнији за предвиђање ризика од компликација:

1. Најмањи притисак цурења урина (LPP-long point pressure) - најнижа вредност притиска детрусора на којем се јавља цурење у одсуству абдоминалног притиска или контракције детрузора. Повећан ризик од развоја компликација јавља се код пацијената ако је већи од 40 cm воденог стуба.
2. Комплијанса (C) мокраћне бешике и усклађеност са детрусором. Однос између промене запремине бешике (DV-difference in volume) и промене притиска детрусора (DPdet-difference in pressure detrusor): $C = DV / DPdet$ (ml / cmH₂O). Пацијенти код којих је DPdet мањи од <20 мЛ / cm воденог стуба имају 4,3 пута већу вероватноћу да имају дивертикул мокраћне бешике или везикоуретерални рефлукс (ВУР) у поређењу са пацијентима код којих је овај притисак већи од > 20 мЛ / cm воденог стуба
3. Детрусор сфинктер дисинергија (ДСД) је детрусорска контракција уз присуство невољне контракције уретре и/или периуретралне стриктне мускулатуре. 72% деце са ДСД ће развити компликације без одговарајућих лечења.
4. Повећан интравезикални притисак и смањен капацитет мокраћне бешике. Оба су узрокована прекомерним активностима детрусора. Активност детрусора се изражава неуронским контракцијама детрусора приликом пуњења мокраћне бешике. Дијагноза се поставља на основу уродинамских истраживања. Ако су те контракције узроковане неурогенским стањем, ми их зовемо неурогена детрусорска активност (НДО). Према Мадерсбахеровој класификацији, најопаснији облици неурогене дисфункције мокраћне бешике су комбинација појачане активности детрусора са појачаном активношћу сфинктера. У овој врсти неурогене дисфункције мокраћне бешике постоје два велика опасна функционална проблема:
 1. висок интравезикални притисак у фази чувања урина и/или
 2. висок притисак током акта микције.Са практичне тачке гледишта, можемо закључити да:

1. хиперактивност детрусора доводи до смањења функционалног капацитета бешике и уринарне инконтиненције.
2. прекомерна активност сфинктера доводи до неефикасног пражњења и великог резидуалног урина.

3. висок притисак у фази чувања урина је углавном изазван прекомерном активношћу детрусора и/или смањеном усклађеношћу зида мокраћне бешике.

1.4. Лечење неурогене дисфункције мокраћне бешике

Лечење болесника са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике је вишеструки и сложен процес. Постоје три основна циља уролошког третмана детета са неурогеном бешиком: 1.Адекватно пражњења бешике,
2.Заштита уринарног тракта од компликација,
3.Континентност

Лечење детета са неурогеном бешиком започиње конзервативним методама. Два најважнија облика конзервативног третмана детета са неурогеном бешиком су:

- 1.чисте интермитентне катетеризације и
- 2.фармаколошки третман функционалних поремећаја који су дијагностиковани у уродинамским студијама.

1.4.1 Фармакотерапија

Секундарно оруђе у третману неурогене дисфункције мокраћне бесике је фармакотерапија заснована на лековима (33).

Антимускарински лекови:

Антимускарински или антихолинергички лекови представљају главну полугу код фармаколошког приступа лечењу неурогене бешике (33). Непожељне контракције детрусорског мишића током фазе пуњења настају стимулацијом мускаринских рецептора ацетил холином (34). Оксibuтинин је уведен почетком седамдесетих година прошлог века у третман неурогене дисфункције мокраћне бешике и постигао запажене резултате. Након тога следе обимнија истраживања на том пољу, па су се јавиле и новије генерације лекова.

Антимускарински лекови су терцијарни амини и метаболизују се преко ензимског система Р450 до активних или неактивних метаболита. Само трoспијум хлорид је кватернарни амин. Најчешће укључени ензими Р450 су ЦИП2Д и ЦИП3А4 (33). Ови лекови делују као агонисти мускаринских рецептора на зиду детрусорног мишића, опуштају га и тиме смањују интравезикални притисак и прекомерне контракције и индиректно повећавају капацитет функционалне мокраћне бешике. Ацетилхолин се генерише и ослобађа из холинергичких живаца и у уротелијуму се везују за М2 и М3 рецепторе (35). Показало се да ти рецептори изазивају контракцију глатких мишића. Антимускарински лекови имају анти-спазмолитички блокирајући калцијумске канале (34,35).

M1 рецептори се налазе у мозгу, пљувачним жлездама и симпатичном ганглиону, што представља највећи део нежељених ефеката забележених антимукаринским лековима. Сува уста и констипација су најчешћи нежељени ефекти, нешто ређе се јављају гастроезофагусни рефлукс, замућени вид и когнитивни нежељени ефекти. Ови симптоми су обично мање учестали и занемарљиви су и код деце, и код одраслих [36,37].

Ретки су радови са резултатима ефекта дуготрајне антимукаринске терапије, што је последица прекида терапије због недостатка ефикасности или због узнемирујућих нежељених ефеката [38]. Студија на основу података из Велике Британије проценила је да стопе прекида терапије у 12 месеци код одраслих пацијената на антимукаринима варира између 65 и 86% (38.). Гиш и сарадници (Gesch et al) су 2009. године објавили велики број нежељених ефеката на централни нервни систем код педијатријских пацијената, у поређењу са одраслим пацијентима, па је употреба ових лекова у Великој Британији знатно смањена (39).

Најпопуларнији, и највише употребљавани, антимукарински лек је охубутинин 5 мг у облику таблета (39).

Мадхуврата и сарадници. су у својим искуствима са употребом ових лекова, у многим студијама са децом и одраслим пацијентима, доказали да ниједан од антимукаринских лекова није показао супериорност (40). Бусер и сарадници су укључујући рандомизоване контролисане студије различитих формулација и дозирања антимукарина, закључили је да није постојала клинички релевантна разлика у ефикасности између појединих антимукарина, али у погледу сигурности, велике дозе оксипутинина и пропиверина су повезане са већим ризиком од нежељених догађаја (41). Новара и сар. известили су да продужено ослобађање лека (extended release) формулације нуде предности у погледу ефикасности и сигурности у поређењу са формулацијама без продуженог дејства (42). Испитивањем одраслих пацијената је доказано да, квантитативни електроенцефалографски подаци указују на то да оксипутинин има више ЦНС ефеката од троспијума или толтеродина (43). Ниједан од антимукаринских лекова није регистрован за употребу код деце. Оксипутинин је постао први одобрени од стране Америчке агенције за храну и лекове (ФДА), а затим толтеродин, али само за децу изнад 5 година (44). У студији Блаиса и сарадника, најпрописанији антимукарински лек као прва линија терапије хиперактивне мокраћне бешике код деце у Канади био је оксипутинин, након чега су следили толтеродин, троспијум, солифенацин и дарифенацин (44). У САД, најчешћи лекови за неурогену мокраћну бешику код деце били су оксипутинин (78%) и толтеродин (17%) (8). Године 2014, Момпер и сар. су анализирали податке из испитивања достављених Америчкој агенцији за лекове и медицинска средства показали да је само оксипутинин показао ефикасност код деце са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике. Недовољан број студија о ефикасности за остатак антимукарина показује, да би будућа испитивања требало да посвете пажњу тестирању низова доза, користећи објективно мерене, клинички значајне крајње тачке и одабир клиничких испитивања која су интерпретирана и изводљива (45). Тренутно искуство са лековима, осим оксипутинина, и даље је ограничено код деце са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике.

Толтеродин

Толтеродин је доступан за децу као решење, или као ИР или ЕР таблете. У студији Редди и сарадника, код деце са неурогеном бешиком, формулација и дозирање су

засновани на старости: (4 месеца-4 године, толтеродин орални раствор 0,2-2 мг двапут дневно, 5-10 година, орални раствор 0,5-4 мг двапут дневно, 11-16 година, EP капсуле 2, 4 или 6 мг једном дневно). Обе толтеродинске формулације су делотворне и добро се толеришу (46).

Три отворене, доза-променљиве студије, су спроведене код деце са неурогеном бешиком типа хиперактивности детрусора. У студијама 1 (пацијенти узраста од 1 месеца до 4 године) и 2 (5-10 година), пацијенти су примили толтеродин раствор 0,03, 0,06 и 0,12 мг/кг двапут дневно током 4 недеље. У студији 3 (пацијенти узраста 11-15 година), пацијенти су примили толтеродин капсуле са продуженим ослобађањем од 2, 4 и 6 мг једном дневно током 4 недеље. Толтеродин се добро толерише и није било очигледне везе између дозе толтеродина и нежељених догађаја у било којој студији (46,47).

У другој групи деца са неурогеном бешиком (хиперактивност детрусора) толтеродин су примала орално у дози од 0,1 мг/кг дневно, подељен у две дозе, и показао се толерантнији и једнако ефикасан као и стандардни лек оксипутинин хлорид (47). У мултицентричној, отвореној, двоструко слепој, плацебо контролисаној студији, дугорочни третман са толтеродином EP је добро толерисан код деце старосне доби 5-11 година

Медхи и сарадници су испитивали ефикасност, безбедност и толеранцију толтеродина код деце у поређењу са третманом оксипутинина, што су и приказали у рандомизованим клиничким испитивањима. Доза толтеродина који се користи у различитим поставкама варира од 0,5 до 8 мг/дан. Толтеродин је показао да има упоредиву ефикасност са бољом подношљивошћу од оксипутинина у овим истраживањима (48).

Пропиверин

Други антимукарински лек је пропиверин. Пропиверин хидрохлорид, са својим анти-мукаринским и калцијумским каналским модулационим особинама, показао је ефикасност код пацијената са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике (хиперактивност детрусора), укључујући и децу и адолесценте, са ниском стопом инциденце (<1,5 %) нежељених догађаја посебно у групи пацијената који су били отпорни на антихолинергике прве линије (49). Терапијска доза је 0,7-0,8 мг / кг телесне тежине / дан. Неке студије показале су супериорну толеранцију пропиверина у односу на оксипутинин и толтеродин, са упоредивом ефикасношћу код деце. Недовољан број студија, посебно при дуготрајном узимању овог лека га чине мање употребљаваним клиничкој пракси (49,74, 86-88).

Троспиум

Лопез Переира и сар. у својој студији приказали су ефикасност овог лека у дозама троспијум хлорида од 10, 15, 20 или 25 мг за хиперактивност мокраћне бешике код 58 деце, у поређењу са плацебом. Закључак је био да је добро ефикасан и добро се толеришао, са 10% пацијената где је показао штетне ефекте (50). У другој контролисаној студији из 2001. године, приказана је ефикасност троспијума код деце са неурогеном дисфункцијом. Групи од 14 пацијената је ординирао троспијум 15-45 мг, три пута дневно. Током терапије, уродинамска испитивања су показала значајно повећање капацитета бешике. Лек је такође добро толерисан, са незнатним процентом нежељених ефеката. Одређена препорука за употребу троспијум хлорида код деце не може се дати

због недовољних података. Међутим, прелиминарни резултати указују на то да његова употреба може имати потенцијалне предности код деце (51).

Солифенацин (Весицаре)

Још најмање два антимукаринска лека, дарифенацин и солифенацин, са селективним деловањем антагониста М3 рецептора и мање системских антихолинергичних нежељених ефеката него што су тренутно доступни агенси, тек треба проучити код деце [52]. Солифенацин је терцијарни амин са извршном биорасположивошћу и другачијом фармакокинетиком од осталих лекова из ове групе, а потенцијално врло употребљив због високе селективности на рецепторе М3 подтипа (54). Ефикасност и безбедност солифенацина 1,25-10 мг у лечењу 244 деце са не-неурогеним обликом дисфункције мокраћне бешике у поређењу са оксибутинином или толтероудином приказали су Надеау и сарадници. У овој нерандомизованој неконтролисаој студији, високу субјективну и објективну стопу успеха одржавали су се током дужег праћења са прилагођеним дозним режимом солифенацина. Веома интересантно је, да у више од половине деце, примењена дозу солифенацина за одрасле, била са веома малим процентом нежељених ефеката (52,53,54).

Алтернативни путеви апликације лека

Интравезикална инстилација оксибутиниона

Као алтернативни пут администрације, интравезикални оксибутинин је ординан са циљем да смањи нежељене ефекте смањењем метаболизма у јетри уз одржавање системске ефикасности и биорасположивости. Оксибутинин је доступан за интравезикалну примену. Како је већина деце са неурогеном бешиком на чистим интермитентним катетеризацијама, изгледа да је интравезикална апликација лека поуздан метод лечења. Овај пут примене лека ће бити врло споран код деце везикоуретерним рефлуксом (52).

Показано је да смањени метаболизам оксибутиниона након интравезикалне апликације резултира смањењем концентрацијом Н-десетил метаболита. Ово може објаснити клинички релевантно смањење системских нежељених ефеката интравезикалног оксибутиниона у поређењу са оралном терапијом (52). Показало се да је ефикасан у сузбијању хиперактивности детрусора са малом учесталости нежељених ефеката код деце и одраслих пацијената са неурогеном бешиком. У већини студија, деца са неурогеном бешиком су примила оксибутинин 10 мг дневно (опсег 10-20 мг/дан или 0,1-0,2 мг /дневно) апликовани у мокраћну бешику са уретралним катетером. Показало се да је интравезикални апликован оксибутинин сигурна и ефикасна терапеутска опција за децу са неурогеном бешиком, који су имали нежељене ефекте или нису реаговали на оралне антимукаринике (53). Међутим, нежељени ефекти као што су когнитивна оштећења, описана су код деце третиране на овај начин (54).

Интравезикална апликација оксибутиниона је ефикасан и код деце са неуропатском дисфункцијом типа детрусор - сфинктер дисинергија, када орални оксибутинин нема адекватан ефекат или доводи до нежељених ефеката. Хумблет и сарадници су доказали да интравезикално апликован оксибутинин је имао бољу ефикасност од орално

примењиваног лека, са значајно мање нежељених дејстава, током периода од 15 година (53,54).

Најчешће пријављивани нежељени ефекти након интравезикалне апликације оксипутинина обухватају: сува уста, констипацију, замућени вид и ортостатску хипотензију или вртоглавицу. Прекинут третман због нежељених ефеката пријављен је код 28 пацијената (9%), а додатних 38 пацијената (13%) је повучено због других узрока у студији Бајаса и сарадника (55).

Интравезикална апликација атропина има сличан ефекат као интравезикална примена оксипутинина, али са већим процентом нежељених дејстава, па се користи као алтернатива оксипутинину, код пацијената са прекомерном активношћу детрусора, на чистим интермитентним катетеризацијама (56).

β 3 агонисти

β -3-адреноцептор игра улогу у релаксацији глатких мишића детрусора, опушта глатке мишиће детрусора током фазе пуњења мокраћне бешике, активацијом β3 рецептора. То повећава капацитет мокраћне бешике (57).

У рандомизираним студијама, Мирабегрон (β3 агонист) 25- и 50мг таблете имале су јачи ефекат од плацеба за хитност и епизоде инконтиненције (57). Мирабегрон се такође појавио као сигурна и ефикасна алтернатива за децу са хиперактивношћу детрусора која није имала позитиван одговор на антимукаринике. У студији Блаиса и сарадника, укупно 58 болесника са средњим узрастом од 10,1 година било је на мирабегрону од 25 до 50мг просечно 11,5 месеци. Средњи капацитет бешике повећао се са 150мЛ на 200мЛ, са побољшањем континентности код 52 од 58 деце. Осам пацијената је пријавило благе или умерене нежељене ефекте (59). У групи од 39 деце са неурогеном бешиком, не-неурогеном бешиком, и хиперактивношћу детрусора, пацијенти су примили мирабегрон 50мг таблете са дозама у зависности од телесне тежине: пацијенти <20 кг примили су 12,5-25 мг једном дневно; пацијенти од 20 до 40 кг примали су 25-50 мг једном дневно; пацијенти > 40 кг примили су 50 мг једном дневно. Мирабегрон је био ефикасан код 82% деце, повећава капацитет бешике и смањује инконтиненцију урина, без озбиљних нежељених ефеката (59).

Двострука антихолинергична терапија

Деце са детрусорском хиперактивношћу отпорну на примену антимукаринских лекова, двострука антихолинергична терапија је ефикасна и озбиљна алтернатива. Комбинације оксипутинина и/или солифенацина, и/или троспијума, и/или толтеродина, тестиране су у неколико студија (60). У групи од 33 деце са неурогеном мокраћном бешиком користе се два антихолинергичка лека истовремено (оксипутинин 10-30 мг, толтеродин 4 мг и / или солифенацин 5-10 мг), континенција се побољшала код свих пацијената. Благе или умерене нежељене ефекте су пријавили 12, 16 и 5 пацијената, (60). Такође, додавање β3 агониста солифенацину чини се безбедном алтернативом за децу са рефракторном прекомерно активном мокраћном бешиком. Двострука терапија се добро подноси и прилагођени режим дозирања је сигуран.

α блокатори

Симпатични део аутономног нервног система је првенствено одговоран за континентност. У мишићима сфинктера и врату бешике налази се преваленција α1-адренергичких рецептора. Њихова активација повећава тонус и мишићима сфинктера, а инактивација омогућава релаксацију. Последица повећане активности сфинктера је складиштење урина у бешику при високим притисцима и његово цурење из бешике само ако притисак прелази вредности које се сматрају штетним за бубреге. Уродинамски прегледи су неопходни за процену функционисања доњег дела уротракта. Од највећег значаја код деце са неурогеном бешиком је одређивање вредности притиска тачке цурења (ЛПП). ЛПП > 40 цм воденог стуба се сматра опасним (61).

α1-адренергични рецептори су доминантни у мишићима сфинктера и мишићима у врату мокраћне бешике. Активација ових рецептора повећава активност адренергичног дела аутономног нервног система и повећава тонус сфинктера, помажући у одржавању уринарне континенције. Од седамдесетих година прошлог века, α-блокатори су коришћени да смањују повећан тонус сфинктера и елиминишу субвезикалну функционалну опструкцију. α-блокатори су реверзибилни блокатори α1-адренергичних рецептора у мишићима врата бешике и сфинктера уретре (61).

Неколико препарата је доступно у групи α -блокатора: неселективни препарати као што су феноксибензамин (Дибензилин) или α1-селективни лекови као што су празосин (Минипресе), теразосин (Хитрин), силодосин (Рапафло), алфузосин (Далфаз), доксazosин (Докар) и тамсулозин (Омниц). Ниједан од тих лекова није одобрен за употребу код деце, тако да лечење било којим α -блокаторима није дозвољено

У студији из 2004. године у групи од 30 деце која су лечена доксazosином, дозирана су у зависности од телесне тежине: код пацијената > 40 кг, доза одраслих од 2,0 мг једном дневно; код деце 20-40 кг, 1,0 мг; и за децу <20 кг, препоручује се 0,5-1,0 мг једном дневно (62). У другим студијама почетна доза доксazosина код деце износила је 0,5-2,0 мг једном дневно (63) или 0,03 мг/кг телесне тежине /дан (33). За теразосин, предложена је почетна доза од 0.5 мг до 2 мг (64).

У студији Ван дер Бринк-а и сар. код деце са просечном старошћу од 8,9 година, иницијална доза тамсулозина 0,2 мг је давана једном дневно, повећавајући се на 0,4 мг. Аутори су закључили да је доза од 0,4 мг сигурна и неопходна код већине пацијената (65). У другој студији, 51 дете просечног узраста од 11,6 година (опсег 3.5-17.8) такође су узимале тамсулозин у средњој дози од 0.4 мг (опсег 0.2-0.8 мг) (66). У тој групи ниједан пацијент није имао значајне нежељене ефекте; крвни притисак и срчана фреквенца остали су нормални код све деце, а само два пацијента су пријавила слабовидост и поспаност. Ни код једног пацијената нису постојали нежељени ефекти који су довољни да се заустави примена лека. У другој групи од 23 деце која су праћена 20 месеци, тамсулозин није показао клинички значајан утицај на крвни притисак (68).

Алфузосин се користи за смањење повишеног ЛПП код 17 деце са неурогеном бешиком (средња старост од 6,3 године) у оралној формулацији (2,5-7,5 мг / дан) (66). Терапија Алфузосином се такође добро толерише; нежељени ефекти били су ретки и нису били озбиљни (67). У студији од 42 деце након аблације валвуле задње уретре, само један болесник реаговао је на теразосин, а хипотензија је захтевала његово повлачење (67).

У закључку:

1. Постоји довољно доказа у корист фармаколошког смањења повишеног притиска детрусора код деце са неурогеном бешиком, али нажалост тренутно је за децу одобрен само један лек.
2. Нема сумње да уролошка фармакологија има неке вредне лекове за децу са хиперактивношћу детрусора, али их још увек треба правилно проценити у проспективним студијама.
3. Теоретски, фармакотерапија са селективним α -блокаторима требало би да буде од користи за децу са неурогеном бешиком и повишеним ЛПП. Међутим, у овом тренутку нема доказа о њиховом ефекту на сфинктерима код деце са неурогеном бешиком.
4. Недостатак проспективних, мултицентричних, рандомизованих, плацебо контролираних студија је очигледан, али неке студије (тј. тамсулосин, алфузосин и мирабегрон) код деце са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике су започете.

1.4.2 ЧИСТЕ ИНТЕРМИТЕНТНЕ КАТЕТЕРЗАЦИЈЕ

Код деце са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике најважније је:

1. Адекватно пражњење мокраћне бешике (без резидуалног урина, без инфекције),
2. Безбедно пражњење (69).

Широк спектар коришћених материјала и техника извођења нема значајан утицај на ефикасност овог терапијског приступа у лечењу неурогене дисфункције мокраћне бешике (69). Овде су најважнији следећи принципи:

1. Адекватно образовање и обука пацијента за извођење самокатетеризације,
2. Чиста и атрауматска апликација уринарног катетера,
3. Прихватање интермитентних катетеризација од пацијента као дугорочни вид терапије.

Интермитентне катетеризације могу бити:

1. стерилне интермитентне катетеризације (СИЦ), изводи се са стерилним рукавицама, стерилним катетером у стерилном окружењу,
2. чиста интермитентна катетеризација користе стерилан катетер, али без стерилних рукавица и стерилног окружења. Ова процедура се често зове и самокатетеризација, што значи да се може самостално изводити.

Пацијенти или неговатељи морају бити упознати са основама знањем у вези са неурогеном мокраћном бешиком и због чега се користи овај вид терапије (69). Морају научити како правилно катетеризовати пацијента, или се правилно самокатетеризовати. Чисте интермитентне катетеризације имају примену и у периоду новорођенчета. Неки аутори заступају мишљење да рана примена чистих интермитентних катетеризација посебно важна у раном периоду код оне деце код које ће у трећој години овај приступ бити важан за постизање континетности, имајући у виду тешкоће које настају приликом покретања поступка интермитентних катетеризација. Изгледа да таква рана примена овог третмана значајно потстиче спремност породице да прихвати примену овог типа терапије и да помогне детету у сучељавању са основном болешћу (70). Овај вид терапије могу научити дечаци и девојчице који су развили спретност за извођење катетеризације, али и развили свест за поупотребу истог. То се обично догађа око шесте године.

Број дневних катетеризација зависи од неколико фактора:

1. уноса течности,
2. капацитета мокраћне бешике као и
3. интравезикалног притиска.

Препоручује се шест пута дневно у периоду одојчади (везано за број храњења) и пет пута дневно код школске деце (70). Иако овај вид терапије је блиско везан са појавом инфекције. Сматра се да је ризик низак докле год се постиже адекватно пражњење. Инфекције нису везане за број дневних катетеризација, већ за адекватност пражњења мокраћне бешике. Иако се појави инфекција чисте интермитентне катетеризације треба оптимизовати од стране неговатеља или самог детета а никако прекинути. Да би се спречиле стриктуре, оштећења слузнице неки аутори заступају подмазивање катетера са лубрикантом који има аналгетски ефекат (71).

Неурогена дисфункција бешике је често удружена са неурогеном дисфункцијом црева. Задржана столица у дебелом цреву може отежати пуњење мокраћне бешике, повећати нестабилност детрусора и допринети отежаном пражњењу урина. Фекална

инконтиненција може повећати ризик од контаминације бешике и инфекције уротракта, посебно код девојчица. Стога, за успешност уринарне инконтиненције треба решавати и неурогену дисфункцију црева (73,74).

Чисте интермитентне катетеризације се могу изводити кроз:

1. нативну уретру,
2. континентне везикостомију.

Број дневних катетеризација:

Велик број катетеризација се јавља као фактор ризика за инфекцију уротракта (75,76,77). Због тога ће број дневних катетеризација играти главну улогу у успешности и појави компликација. Те стога га треба прилагодити и прилагођавати сваком пацијенту посебно. Катетеризација се мора обављати довољно често, да не би дошло до дистензије бешике и цурења урина, и ретко довољно да ограничи негативан утицај на друштвени живот и квалитет живота. Узима се да број од 4 до 6 у току дана оптимална дневна фреквенција (81).

Техника извођења:

Тренутно се препоручује употреба „чистел“ технике која се састоји од увођења катетера атрауматским и неинвазивним начином. Ова техника подразумева прање руку и дезинфекцију места увођења „чистог“ катетера (уринарни катетер за једнократну употребу или дезинфикован за виšekратну употребу). За стерилну технику се користи стерилан катетер са стерилним рукавицама. Техника се изводи у краком трајању. Обуку неговатеља или самих пацијената врше добро обучене медицинске сестре на дечијим уролошким одељењима. Стерилна техника се покзала супериорнијом о погледу асимптоматске бактеријурије, али не и у инциденци уринарних инфекција (82,83,84).

Типови уринарног катетера:

До данас, катетери за једнократну употребу нису показали никакве предности у смањењу инфекција уротракта у поређењу са кететерима за виšekратну употребу (85). Осим тога, одговорни су за повећање здравствених трошкова. Међутим, неки аутори посебан акценат дају средствима за чишћење и дезинфекцију катетера за виšekратну употребу. У пракси катетери за виšekратну употребу се разматрају се у земљама у развоју и када су финансијска средства ограничена.

Хидрофилни лубриканти за премазивање катетера:

Утврђено је да значајно смањују ризик од инфекције у односу на стандардне катетере. Међутим, немају утицај на колонизацију бактерија, али сигурно олакшавају извођење и смањују микротрауме приликом катетеризације. Посебно су значајни код катетеризација кроз нативну уретру јер смањују осећај непријатности или бола (86,87).

Додатна терапија:

Орална профилактична антибиотска терапија је примењивана да обезбеди значајно смањење бактеријурије, али је у овој популацији треба избегавати (88). Разлог је појава бактерија отпорних на уобичајене антибиотике и повећана инциденца инфекција уротракта (88,89). Међутим, приказан је нови приступ у примени оралне антибиотске профилаксе (WOPA **W**ееклу **O**ral **P**rophylactic **A**ntibiotic). Овај приступ подразумева примену различитих антибиотика једном недељно у једној дози, у дужем периоду. Ови антибиотици треба да буду ефикасни за уринарне бактерије и да се добро толеришу. Саломон и сарадници су приказали значајно смањење инфекција уротракта и асимптоматских бактеријурија код 38 пацијената који су били на горе наведеном антибиотском режиму у времену праћења од 29 месеци (90).

Додатна терапија. Стратегија „бактеријских мешања,||

Недавно је предложен нови приступ познат као „стратегија мешања бактерија||. Његов циљ је промовисање колонизације уринарног тракта са једним сојем непатогеног микроорганизма ради инхибиције раста патогених микроорганизама и смањења инфекција уротракта. Ова иновативна техника је део теорије да непатогени микроорганизми могу супримирати раст патогених, нешто слично као употреба пробиотика за цревне инфекције. Употреба катетера обложених Ешерихијом коли 83972(E coli 83972) сојем знатно је смањила инфекције уротракта (91). Сигурно је да је још рано, на основу малог броја радова, извести закључке, али би, уколико се , докаже на великој серији пацијената, овај концепт био право решење (92).

1.5 КОНТИНЕНТНЕ УРИНАРНЕ ДЕРИВАЦИЈЕ

Основни циљеви реконструкције доњег уротракта и извођења катетеризабилних стома су:

1. заштита бубрежне функције,
2. избегавање сигнификантне инфекције,
3. обезбеђивање континентности,
4. лака и безболна самокатетеризација,
5. без ношења кеса за урин.

Индикације за извођење континентне деривације би биле следеће (94):

1. разни облици неурогених бешика,
2. екстрофија мокраћне бешике,
3. Valve bladder sy (валвуларна бешика),
4. клоакална екстрофија,
5. Хинманов синдром, (Hinmann sy)
6. повреде задње уретре,
7. билатерална уретерална ектопија,
8. повреде бешике са значајним смањењем капацитета.

Све континентне везикостоме се класификују на :

1. интраперитонеалне- континентна апендиковезикостома, Монтијев тубус, гастрични тубус, употреба тубе утерине као континентне везикостоме...
2. екстраперитонеалне- континентна уретеровезикостомија, препуцијумска везикостомија, бешични тубус...

Према начину везивања за мокраћну бешику делимо их на:

1. Интравезикалне и
2. екстравезикалне.

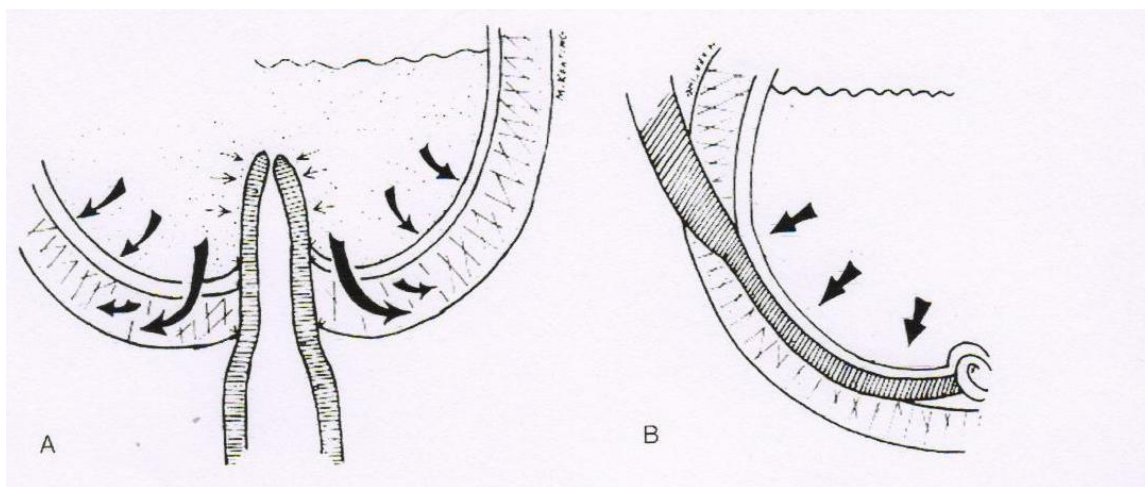
На крају, без обзира на пут пражњења, континентне уринарне диверзије морају имати у основи формиран резервоар ниског притиска. У већини случајева то може бити:

- ~ нативна бешика адекватног капацитета,
- ~ аугментирана мокраћна бешика,
- ~ супституисана мокраћна бешика (Mainz pouch, Kock pouch , Indiana pouch...).

Многе специфичне оперативне технике су описане у остварењу ових циљева. Првенствено су употребљаване у педијатријској популацији, а потом су уведене и код адултних пацијената.

1.5.1 МИТРОФАНОФЉЕВ ПРИНЦИП

Пре скоро четрдесет година Паул Митрофаноф (74) је описао процедуру употребе апендикса у конструкцији континентног катетеризабилног канала мокраћне бешике. Овај концепт је познат као Митрофанофљев принцип. Иако је оригинално описан за употребу код деце са неурогеном бешиком, он постаје широко употребљаван у разним клиничким ситуацијама, како код деце, тако и одраслих. Континентност канала је формирао креирањем субмукозног тунела у зиду мокраћне бешике, нешто слично као код реинплантације уретера. Дакле користи се „флап валвел механизам (flap valve mehanizam) (Сл бр:1-Б). Митрофаноф је иницијално описао употребу апендикса или уретера у конструкцији катетеризабилног канала, комбинован са затварањем врата мокраћне бешике. Касније се у овај концепт уводе и друге тубуларне структуре које могу бити употребљене као катетеризабилни канал, делови гастроинтестиналног тракта попут танког црева, желуцац или Фалопијеве тубе, препуцијум, итд. (94,95,96). Хируршко искуство са употребом Митрофанофљевог принципа је у порасту у последњих година, посебно са високим процентом задовољства код пацијента (97). Постаје и веома важна додатна техника и реконструкцији у дечјој урологији.

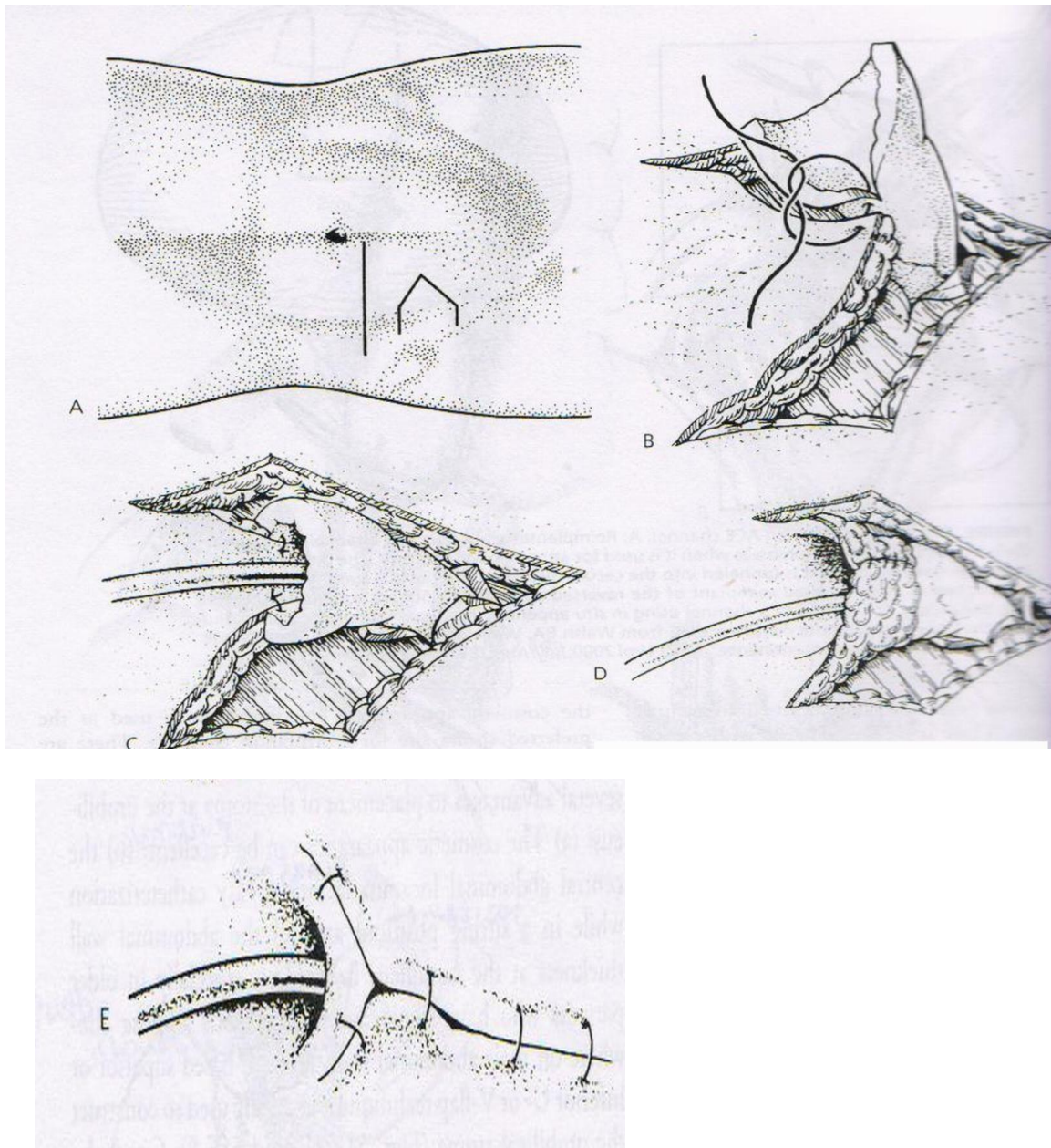


Слика бр 1: Механизам континентности. А. „Niple valve,, Б. „Flap valve,,

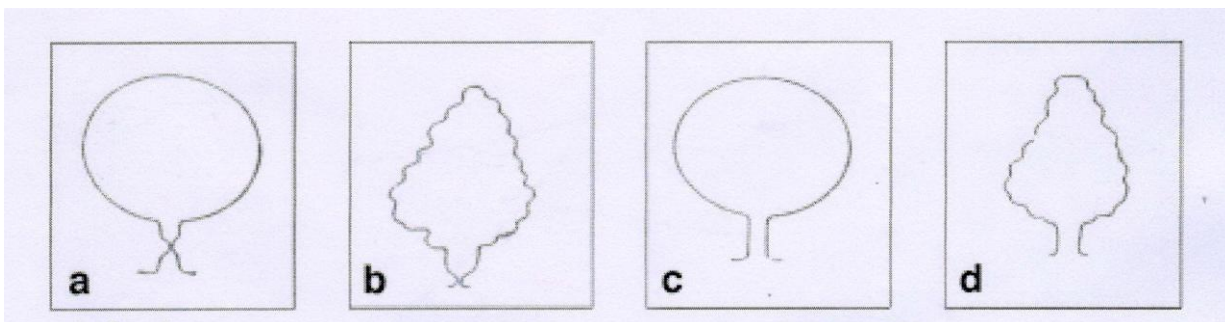
1.5.2 Важни аспекти у креирању катетеризабилних канала

Постоји неколико битних елемената на које треба обратити пажњу пре хируршке интервенције. Ови елементи су важни без обзира који тип стоме изводили, или који од расположивог ткива употребили као катетеризабилни канал. Зато је потребно направити добру припрему пацијента и унапред одлучити коју операцију извести. Некад је потребно урадити и неколико других операција да би припремили терен за формирање континентне стоме. Зато је потребно урадити (97):

1. Преоперативна процена мокраћне бешике уродинамским испитивањем. Стомална континентност зависи од присуства адекватног капацитета и комплијансе мокраћне бешике са адекватном уретралном резистенцијом.
 2. Цревна припрема (употреба полиетелине гликол електролитне солуције у циљу припреме црева).
 3. Апендикс се може користити ако је адекватног лумена дужине и васкуларизације. Битна је ултрасонографска преоперацијска визуелизација. Апендикс се имплантира у антиперисталтичкој дирекцији. Ако је апендикс отсутан или неадекватан примењује се неки од других алтернативних канала.
 4. Локација тунела (антирефлукс механизам): потребна је адекватна дужина субмукозног тунела на задњем или предње-латералном зиду мокраћне бешике, у зависности да ли се иде интра или екстравезикално.
 5. Обезбеђење апендикса у тунелу: апендикс се у дугом субмукозном тунелу фиксира са споро ресорптивним концима. Фиксација мокраћне бешике за предњи абдоминални зид, такође ће бити додатна потпора.
 6. Лакоћа катетеризације:
 - тест лакоће урадити пре и после затварања,
 - лака катетеризација је код правог и директног канала.
 7. Стома- место и облик:
 - најбоље је пласирати што ближе бешичном резервоару,
 - дужина треба да буде што краћа,
 - пут канала треба да буде прав, без икаквих кривина,
 - најбоље место за стому је десни доњи абдоминални квадрант (апендикс, десни уретер или Монтијев тубус), или леви доњи квадрант ако се користи леви уретер или Монтијев кондуит од сигме,
 - многи препоручују и пупак као естетски најбоље место, са најмањим проценатом стеноза,
 - као превенција стенозе најбоље је шпатулирати део стоме који се изводи на кожу.
- Али описани су и бројни кожни режњеви којим се превенира овај проблем (Сл. бр. 2)



Слика бр 2: Пример катетеризабилне стоме у десном доњем квадранту
 А) десни доњи квадрант: направи се V инцизија
 Б) апендикс, или Монти катетеризабилни, канал или дистални уретер се шпатулира (уретер не увек већ по потреби) и анастомозира са кожном режњом.
 Ц-Е) кожни флап се реконструише формирајући скривени стомни канал. На слици су приказани типови неурогене дисфункције мокраћне бешике, консеквенце и менаџмент појединих типова:



Дисфункција

а: сфинктер ++/детрусор --
 б: сфинктер ++/детрусор ++
 ц: сфинктер --/детрусор --
 д: сфинктер --/детрусор ++

Последице

инфекције, цурење урина
 ДСД /рефлукс, инфекције../
 инконтинетност
 инконтинетност

Третман

ЦИЦ, постиже континентност
 охубутинин+ЦИЦ, добар резултат
 ЦИЦ+хирургија врата м. бешике
 ЦИЦ +охубутинин+хирургија

Слика бр. 3: Типови неурогене дисфункције мокраћне бешике, последице и третман

1.6. Преоперативна евалуација пацијената

Поред познавања свих ових стања и механизма као и могућих начина њиховог решавања, неопходно је добро и детаљно преоперативно испитивање ради увиђања правог разлога настајања, као и постављања доброг плана лечења.

Бубрежна функција се одређује познатим лабораторијским претрагама и радиоизотопским испитивањима.

Анатомија аномалије се доказује ултразвуком, контрастном микцијом цистоуретрографијом, НМР урографијом, методама нуклеарне медицине, као и врло пажљивим преоперативним ендоскопским испитивањем. Интравенска урографија се данас ретко користи због зрачења и постојања претходних метода.

Функција мокраћне бешике и сфинктерних механизма је од пресудног значаја, што се утврђује добрим уродинамским испитивањима, посебно цистометријским параметрима. Један од важних података за интерпретацију уродинамских резултата и даљи план лечења јесте одређивање укупног урина који пацијент дневно измокри или се катетером испразни. Просечна количина урина на сат, као и максималне количина урина су важни фактори који између осталог утичу на одлуку о формирању адекватног режима пражњења (4-5 пута дневно) (98).

Динамика мокраћне бешике- капацитет и комплијанса

- Уродинамска процена доњег уротракта игра есенцијалну улогу приликом планирања реконструкције мокраћне бешике или алтернативног пута пражњења. Неколико механичких фактора могу неповољно утицати на уродинамске параметре креирајући разне артефакте који имају негативан утицај на правилну процену пацијената. Тест се типично изводи трансуретерним катетером који се убаци у мокраћну бешику. Величина овог катетера код неонатуса или веома мале

- деце може водити расту и интравезикалног притиска као и расту ЛПП-а(long pint pressure). Брзина инфузије такође може утицати на резултат. Најадекватнији
- раствори су слани или једна контрастна средства за пуњење бешике (99). Употреба контрастног средства на температури тела даје најтачније параметре (99). Тип употребљене електроде такође утиче на тачност резултата (100).
- Сфинктерна динамика, врат бешике и спољњи уринарни сфинктер делују синергистички. Често, неурогена дисфункција води абнормалностима и врата и сфинктера што резултира слабљењу излазног отпора у току функције чувања , или дисинергије приликом мокрења. Спољни сфинктер може бити у синергији или дисинергији са детрузором приликом акта мокрења. У сврху праћења њихове активности користе се периналне површинске електроде, осетљиве електроде на абдоминалном зиду, потом вагиналне и перианално постављене. Код деце електроде у облику игле, или тзв „dual concentric needle— електроде, значајно повећавају тачност добијених резултата у мерењу сфинктерне активности (100).

Функционална дужина спољњег сфинктера такође игра важну улогу у стварању излазне резистенције и мерен је са уретерном профилометријом. Сигурно да мали дијаметар дечје уретре представља тешкоћу у адекватном мерењу уретралног притиска. Процена уретерног притиска врши се константном инфузијом тестирајућег средства, брзином од 2мл у мин са употребом Хардвар пумпе, чиме су елиминисани артефакти који се добијају употребом стандардне инфузионе пумпе (101). Неки хирурзи употребљавају ЛПП у процени излазног отпора (оутфллов ресистенце) као и интрабешичне притиске у току пасивног пуњења или Валсалва маневра.

Употреба параметра који се односе на пражњење бешике укључује синергизам у релаксацији спољњег сфинктера на електромиографији, стопа уроффлоу-а(uroflow), као и мерење постмикционог волумена урина. Не постоји тест који ће предвидети да ли ће пацијент имати спонтане микције после аугментације, или друге реконструкције мокраћне бешике. Зато је потребно спремити пацијенте на извођење чисте интермитентне катетеризације. Да ли ће се то изводити кроз нативну уретру или неки алтернативни пут, зависи од способности самог пацијента за самокатетеризацију као и могућности да се сам о себи брине. Неуспешно пражњење бешике, нарочито после неких реконструктивних захвата може довести до оштећења горњег уротракта, инфекције или перфорације бешике упркос добро изведеној операцији. Интермитентна катетеризација може толико да стабилизује уротракт, да чак неки планирани оперативни третман и не буде потребан. Интермитентна катетеризација је незаменљива алтернатива у пражњењу где спонтана елиминација урина није могућа. Захваљујући овим улогама ЦИЦ-а кутане уринарне диверзије у дечијој популацији су практично елиминисане (101).

Дефинисани су неки уродинамски параметри (102):

1. Постмикциони резидуални урин је основни параметар свих евалуација пацијената са инконтиненцијом, или било којим типом неурогене бешике. Ако је велики, бешика може бити слабо контрактилна, или постоји

- обструкција бешичног излаза. Оба ова стања могу да узрокују уринарну ретенцију или инконтиненцију преливања (overflow incontinetio).
2. Стопа урофлоу-(uroflow rate) баланс између контракције детрусора и излазне резистенције. Мери се количином урина у јединици времена. Одређујемо
 3. укупно време микције, образац микције, време постизања максималне брзине микције. Мали урофллов указује на слабу контракцију детрусора или опструкцију излазног дела.
 4. Цистометрограм пуњења-процена капацитета бешике, комплијансе и присуство неинхибираних контракција (нестабилност детрусора).
 5. Микциони цистометрограм (pressure-flow-study)- користан за процену контрактилности и степен бешичне излазне обструкције. У комбинацији са микционим цистограмом и видеоурдинамиком је основа испитивања инконтиненције
6. Цистограм
- а)статички цистограм –помоћ при дијагностици стрес инконтиненције, дефицијенције унутрашњег сфинктера, везиковагиналне фистуле као и дивертикулума бешике,
 - б)микциони цистограм процена врата бешике и уретралне функције, као и постојања везико уретералног рефлукса.
7. Електромиографија –помаже у откривању присуства кординираних и некоординиранх микција тј. однос уретралне релаксације у току микције (детрусорсфинктер дисинергија).
 8. Видеоуродинамика је комбинација радиографског налаза микционе цистоуретрографије и уродинамике. Посебно је значајна за испитивање инконтиненције.
 9. Цистоскопија.

1.7 АПЕНДИКОВЕЗИКОСТОМА

1.7.1 Техника рада

По опису Митрофанофа из 1980.г. (74) апендикс се мобилише, али уз чување васкуларне петелке од терминалне гране илеоколичне артерије. Потом се апендикс одвоји од цекума и реимплантира унутар мокраћне бешике путем субмукозног тунела. Најчешће се реимплантира на предњи зид мокраћне бешике (74). За континентност потребна је дужина субмукозног тунела од 4 ширине уретера. Посебно је важно да апендикс има добар правац, без било какве ангулације, како би катетризација мокраћне бешике била лака. Апендикс је најбоље оријентисати у антиперисталтичком смеру, али то није увек могуће. Споро ресорбтивним сутурама учврстити апендикс унутар мокраћне бешике. Стому креирати на кожи у доњем десном квадранту или у пределу пупка. Посебно је важно шпатулирати и анастомозирати канал употребом кожног флапа на широкој основи због превенције стомалне стенозе (слика бр. 1).

Главни циљ осим лаке катетеризације је реимплантирати апендикс или неку другу тубуларну структуру по антирефлукс механизму. Митрофаноф је 1980.г. описао континентни механизам са употребом апендикса или уретера стварајући „флап валве“, баријеру. Да би се постигла континенција веома је важно урадити имплантацију у резервоар (мокраћну бешику или неку другу структуру која је мења) ниског притиска. Зато осим одабира структуре за континентни механизам, потребно је и припремити бешику за тако нешто, било хируршки (аугментација..) или медикаментозно (антихолинергици, спазмолитици). Успех континенције Митрофаноф принципа је заснован на конструкцији субмукозног тунела. Кад се резервоар пуни (мокраћна бешика са или без аугментације, или неки од других решења за бешику) долази до пораста интравезикалног притиска, који се преноси кроз епител на кондуит коаптирајући лумен (слика бр .2). Апендикс је идеална тубуларна структура, која се може безбедно уклонити из гастронтестиналног тракта без значајног морбидитета. Мали калибар апендикса олакшава конструкцију тунела, па је самим тим потребан и краћи функционални тунел у бешичном зиду. Мезо апендикса у највећем броју случајева дозвољава довољну мобилизацију апендикса за употребу било у бешику, или неки други континентни резервоар (103). Искуство показује да се континентност може постићи са само 2 цм субмукозног тунела (104), без обзира да ли је мокраћна бешика или неки други континентни уринарни резервоар, употреба апендикса као еферентног канала даје веома добре резултате (104). Апендикс посебно код деце има добре резултате, јер често има довољну дужину, а абдоминални зид је танак. Флап валве механизам је најпоузданији од свих хируршки конструисаних антирефлукс механизма, ретко се догађа да дође до цурења кроз стому (55). Потенцијални проблем може бити велики ризик од руптуре бешике, ако се бешика или други континентни резервоар не празни редовно. Апендикс се може употребити као континентни механизам и у континентним уринарним резервоарима (супституција бешике). Дакет и Шнајдер (Ducket, Snyder) (105,106) су узели десни колон као резервоар са апендиксом као еферентним краком, и добили доста добре резултате (106).

Значајно је преоперативно планирање које тражи избор реза и адекватну мобилизацију апендикса, и мокраћне бешике као и планирање места извођења стоме. Приступ је најчешће медијална или трансверзална инфраумбиликана инцизија. Идентификација цекума и апендикса. Понекад је цекум је постављен доста високо, па је потребно мобилисати скоро цео десни колон дуж Толдове линије, како би се апендикс учинио приступачним. Цадедду и Доцимо (107) су употребили лапароскоп за мобилизацију асцедентног колона и цекума. Апендектомија се уради класично, као и код уобичајене апендектомије. Некад се узме и са цекума један мали каф (значи апендикс и мали део цекума). Употреба овог кафа значајно смањује ризик од стенозе, а може се и тубуларизовати и тиме продужити функционална дужина апендикса (108). Цекум се затвори слично као код апендектомије (108).

Зид мокраћне бешике на које реинплантирамо апендикс није битан, може било где, али би постеро-латерална позиција била идеално место. Ово зависи и од мобилности бешике и мобилности апендикса. Мокраћну бешику фиксирамо за предњи абдоминални зид као превенцију „кникунга,“ апендикса, или ако нам је дужина апендикса проблематична.

Проксимални крај апендикса, тј. база апендикса се изводи на кожу. Место извођења стоме је раније одређено планирањем операције. Веома битно је да све то не буде под тензијом. Место стоме може бити доњи десни квадрант или скривена у пупку. Од 6 до 10 Фр стент потребно је постоперативно 14 дана да стоји у току процеса лечења. Потребно је да прву катетеризацију изведе хирург, оператор, пре него што пацијента или породицу обучи за катетеризацију. Катетеризацију изводити свака 4 пута у току дана уз стални ноћни катетер како би се смањио ризик од стомалне стенозе, а уједно не дозволити прекомерно пуњење бешике (109).

Проблеми хирурга приликом извођења операције или са катетеризацијом на оперативном столу су повремено праћени много већим проблемима у постоперативном периоду. Тешкоће приликом катетеризације су бројне, а најчешће су последица:

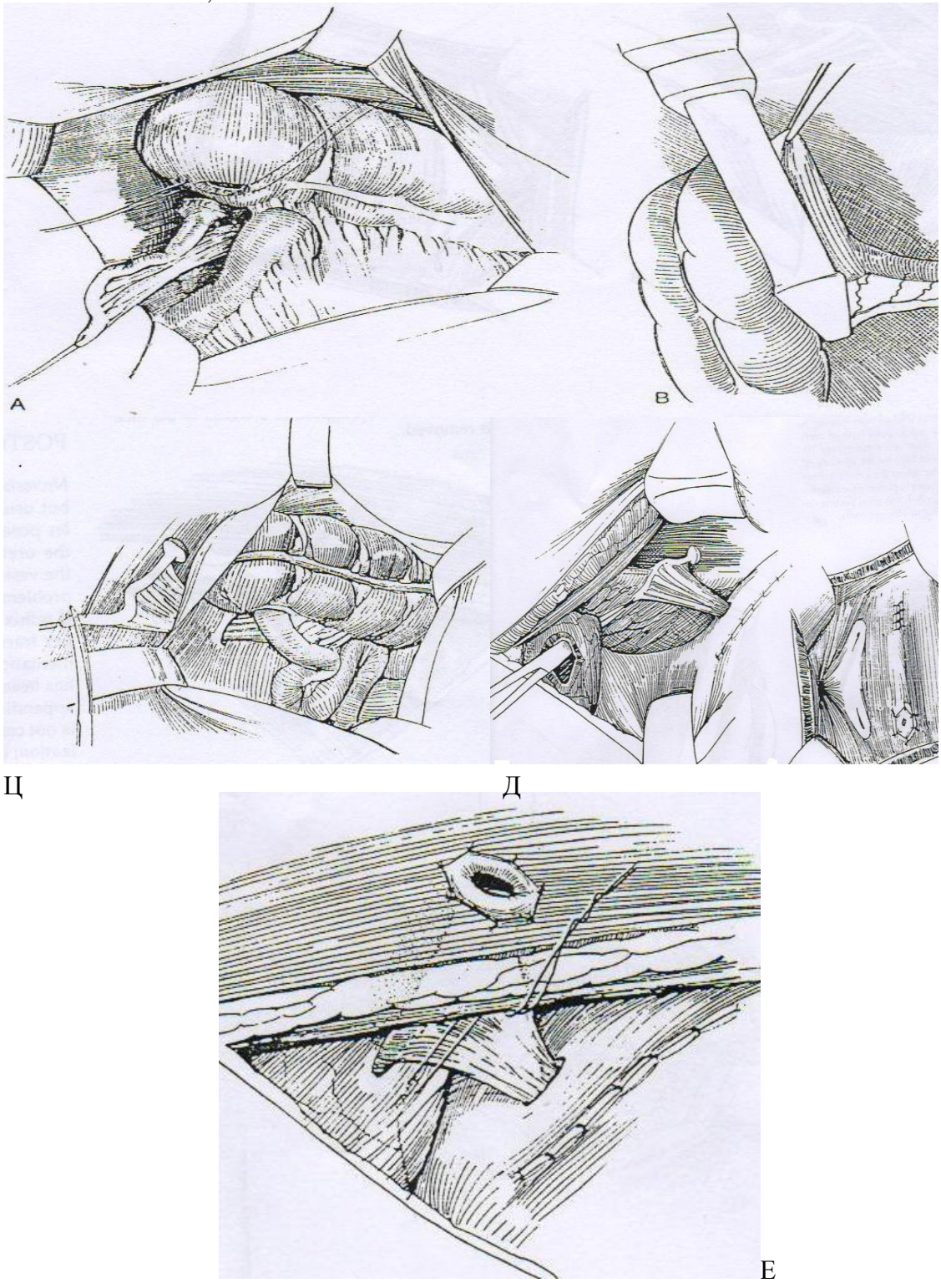
а) малог дијаметра базе апендикса који је као такав веома погодан за стенозу, што ће отежати катетеризацију. Постоје бројне технике које решавају овај проблем, са већим или мањим успехом (109).

б) други проблем при катетеризацији је извијаност и велика дужина апендикса. За превенцију ових проблема препоручује се скратити кондуит колико је то могуће, поставити га у добром правцу и добром углу уласка у бешику како би проблеми при катетеризацији били смањени.

ц) улаз стоме у бешику такође може бити стенотичан (не тако често).

1.7.3 Хируршки резултати

Употреба апендикса као катетеризабилног канала има неколико предности. Прво апендикс је најчешће могуће испрепарирати и без већих проблема извести на кожу или предео пупка не нарушавајући његову васкуларизацију (111). Преко 86% 92% је стопа хируршког успеха (сув и катетеризибилан) (112). Некада у постизању уринарне континенције потребно урадити операцију на врату мокраћне бешике, или аугментацију исте ако је индикована оперативном уродинамиком.



Слика Бр 4: Техника извођења континентне аппендиковезикостоме

А) одвајање апендикса од цекума са презервацијом мезоапендикса и затварање цекалног дефекта инвертним шавом

Б) Алтернативно, затварање широке базе за апендикуларни кондуит уз помоћ стаплера. Ако је потреба, цекални део се затвара у виду тубуса, чиме смо продужили дужину апендикса за стома

Ц) Извођење апендикса ван перитонеума и затварање перитонеума

Д) Отварање м. бешике у средњој линији, реимплантација апендикса по антирефлукс механизму субмукозног канала

Е) Пут апендикса (са својим мезоом) кроз нешто већи отвор на мишићима абдоминалног зида и мањи на кожи у десном доњем квадранту.

1.7.2 Компликације

Најчешћа компликација је стомална стеноза која се јавља од 7% до 24 % зависно од аутора (113). Третман исте захтева или иницијалну дилатацију и хирушку корекцију употребом Х-У пластике (113). Парастомална инфекција и некроза зида апендикса су описане као ретке компликације (114). Појава камена у мокраћној бешици је чешћа компликација апендиковезикостоме и резултат је неадекватне дренаже мукуса из канала (63). Правилном иригацијом канала ова компликација може бити избегнута (63). Ризик инконтиненције може бити избегнут довољном дужином канала, најмање 4 пута већи од дијаметра апендикса. Заштита од губитка антирефлукс механизма, као и ангулације канала је добро учвршћење резервоара за предњи абдоминални зид, што знатно редукује тензију на тунел анастомози (слика бр

2). Релативна дужина апендикса може се увећати употребом цекалног флапа (113,114,).

Уколико не постоји апендикс, конгенитално одсуство или много чешће је оперативно уклоњен, или је проблем са локацијом или дужином истог, или је у бројним прираслицама или је са неким хистолошким абнормалностима (115) потребно користити и неке алтернативне опције за конструкцију катетеризабилних канала.

1.8. ПРЕПУЦИЈУМСКА КОНТИНЕНТНА ВЕЗИКОСТОМА

Искуство је показало да уске тубуларне структуре (апендикс, уретер) постижу највећи степен континентности. Препуцијумска везикостома и разне варијације ове технике нуде неке предности у односу на стандардну процедуру или горе наведене алтернативе (116,117). Индикације су сличне као за Митрофанову процедуру, али има и бројна ограничења.

Предности препуцијума као ткива за извођење стоме су (116,117):

1. препуцијум је добро васкуларизовано ткиво, доња спољна пудендална артерија даје 4 гране као пенилне површинске артерије што даје сигурну манипулацију, без ризика од исхемије,
2. препуцијум је резистентнији и има мањи ризик од повреда за време катетеризације него мукоза апендикса. Понављаним катетеризацијама се униште сензитивни завршетци па су и катетеризације безболне,
3. кожа препуцијума има природно бољу резистенцију на урин него интестинална мукоза.
4. због уског лумена препуцијумског тубуса, као и код апендикса, катетеризација је олакшана, нема савијања и лутања катетера,
5. не продукује мукус,
6. кратка дистанца од пениса до бешике омогућава релативно лако извођење,
7. естетски и функција пениса после операције је задовољавајућа,
7. екстраперитонеална процедура.

Ембриолошко порекло и васкуларизација препуцијума

Приближно око 8 гестацијске недеље појављују се два симетрична набора који настају проксимално од места будућег короналног сулкуса. Пролиферацијом ћелија напредују дистално и дорзално обухватајући у потпуности будући гланс пениса. При крају пролиферације се међусобно фузионишу са дорзалне стране, док са вентралне фузија је блокирана још увек непотпуно развијеном уретром. Истовремено, урастањем епителних ћелија у будући гланс пениса (глануларна ламела) даљим умножавањем епителних ћелија долази до формирања препуцијумског набора у проксималном делу глануларне ламеле. Урастањем мезенхимског ткива између два слоја будућег препуцијума и даљом активном пролиферацијом долази потпуног обухватања гланс пениса. Око 4. месеца епителни слој ћелија препуцијума се дели на два слоја који настављају даљу пролиферацију до самог момента рађања.(117).

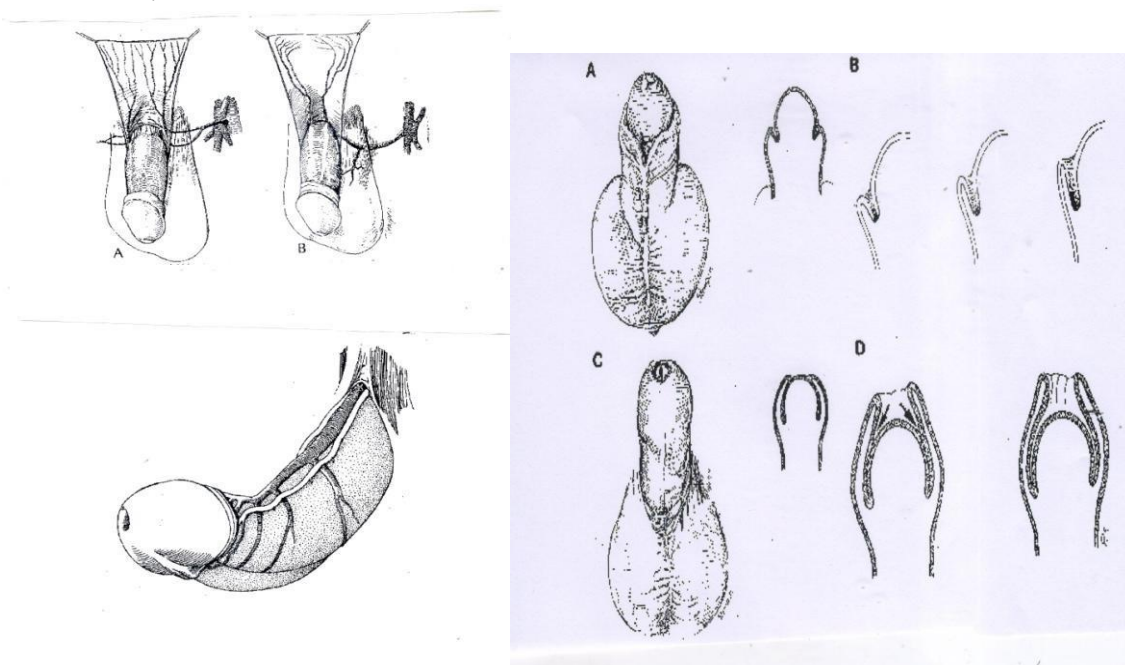
Формирање препуцијума се састоји из три фазе:

1. пролиферација епителних ћелија око базе будућег гланса пениса и короналног сулкуса доводе до формирања препуцијалног гребена
2. урастањем мезенхимског ткива између два епителна слоја будући препуцијум се даље шири до врха гланса
3. дистално епителни слој препуцијума се даље дели у две групе ћелија које даљом пролиферацијом и растом формирају до момента рађања комплетирају формирање препуцијума.

Васкуларизација препуцијума

Четири артерије обезбеђују довод крви до препуцијума (слика 2, А). Доња спољашња пуденална артерија даје 4 гране као аретрије препуцијума: две улазе у површну дорзалну фасцију пениса и улазе са диорзалне стране, а 2 улазе вентролтерално формирајући препуцијални прстен (—preputial ringl). Иза препуцијалног прстена на унутрашњој површини полазе терминалне гране са врло оскудним анастомозам. Венска дренажа је мање организована (слика 2, Б). Вишеструке мале вене у препуцијуму без посебне анатомске организације придружују се површним дорзалним венама и одводе крв у вену сафену (5). Френулум пениса има своју истоимену аретрију која је грана дорзалне артерије пениса (слика 3). Ове гране формирају своју мрежу крвних судова које са вентралне стране улазе у френулум и гланс пениса (117).

Препуцијум се не формира од коже тела пениса која пролиферише дистално како би покрила гланс. Пошто се развија епителизацијом преко мезодермалног језгра, артерије које га снабдевају било би очекивано да ће се формирати дистално у језгру мезенхимског ткива и формирати препуцијални прстен. Међутим, препуцијални прстен је формиран у нивоу короналног сулкуса. Препуцијум мора да ствара једнослојни слој коже током ерекције. Стога, терминални крвни судови тада губе свој аксијални аранжман и постају преоријентисани када започне ерекција и ретракција



Слика бр 5: Васкуларизација и ембриологија препуцијума

Читава процедура се изводи на следећи начин (118) (слика бр 5):

Позиција на леђима са убаченим катетером у мокраћну бешику. Учини се потом мобилизација коже пениса до слоја Букове фасције. Направи се трансверзални острвасти препуцијални режањ (користи се у хирургији хипоспадија). Мокраћној бешици се приступи екстраперитонеално било средњом инцизијом по Фаненштилу, било продуженим ингвиналним приступом. Тунел се формира стриктно изнад пубичне симфизе у средњој линији. Васкуларизовани режањ се тубуларизује преко Фолијевог катетера СН- 12.

Тако формиран тубус се реимплантира на прењи зид мокраћне бешике са антирефлукс механизмом (детрусор тунелинг процедура). Препуцијални тубус се анастомозира са мукозом мокраћне бешике, а другим крајем са кожом предњег трбушног зида на који се изведе. Позиција тубуса је у управном положају како би се лако катетеризовала. Некад код старијих и гојазних пацијената је потребно урадити и локално липектомију на месту извођења стоме.

Уринарни катетер се уклања две недеље од операције, када се започиње и интермитентна катетеризација.

Континентност ове стоме се може упоредити са континентношћу апендиковезикостома. Употребљива је у селектованим случајевима. Избегавање интраперитонеалне дискеције је главна предност ове методе, посебно код пацијената са вентрикуло-перитонеалним шантом. Сам чин катетеризације је лак, ретко се јавља кникунг тубе. Катетеризација није болна, нарочито уз употребу гела.

Тамо где недостаје апендикс, или је исти инсуфицијентан препуцијумска везикостома је добра алтернатива. Карактеристике апендикса као и његов положај су фактори које је тешко предвидети и могу бити изненађујући за самог хирурга. Циркумцизија није лимитирајући фактор за овај тип стоме (116,117). Недостатак ове методе су (117,118):

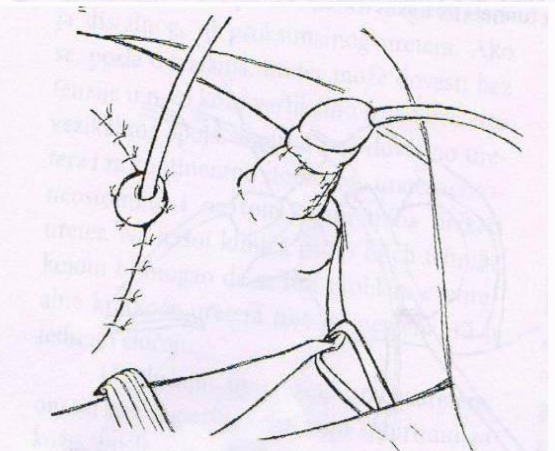
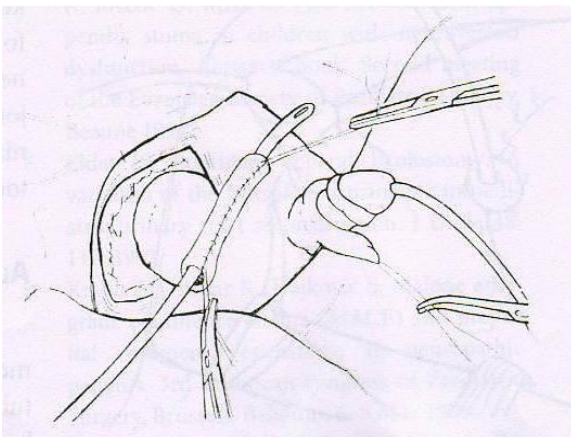
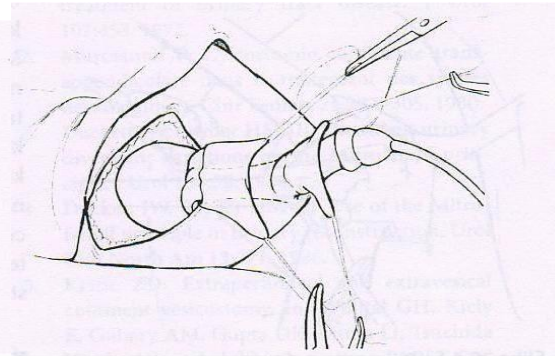
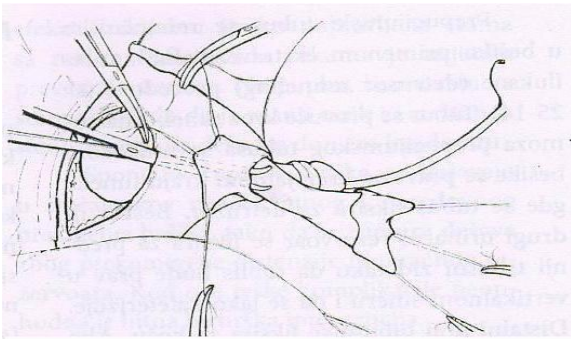
1. везаност за мушки пол (мада се код жена користи клиторисни острвасти флап)
2. губитак коже гениталија,
3. неке кожне болести типа херпеса, или лихен рубер планус могу се наћи и на кожи ове стоме, али не чешће него у хирургији хипоспадија.

Слика А: формирање препуцијалног режња

Слика Б: тунел између базе пениса и супрапубичне регије кроз који се провлачи флап (испод монс пубиса)

А)

Б)



Слика Ц: тубуларизација препуцијума
везикостоме

Слика Д: формирање континентне

Слика бр 6: Техника извођења препуцијалне везикостоме

1.9. КОНТИНЕНТНА ВЕЗИКОСТОМА КРЕИРАНА ДИСТАЛНИМ УРЕТЕРОМ

Употреба гастроинтестиналног тракта као катетеризабилног канала носила је бројне компликације како од стране гастроинтестиналног тракта (прираслице, дехисценција анастомозе, илеус..), тако и од самог употребљеног сегмента (секреција, калкулоза, стеноза..) (17). Намеће се да би најбољи канал био део уротракта који је природно предодређен за контакт са урином. Уретер је, уз мокраћну бешику (ретко), као орган уротракта овде нашао велику примену. Дистални сегмент уретера је уствари идеално ткиво за реконструкцију доњег уротракта тј извођење катетеризабилне стоме (119). Лимитирајући фактори су потребна дужина уретера за уретеро- цистонеостому и континентну стому, затим цурење урина кроз стому (рефлуксирајући уретер) као и понекад тешкоће антирефлукс процедуре проксималног сегмента уретера као и континентност дисталног дела уретера изведеног као стома (120). Пацијент код кога је због афункције бубрега урађена нефректомија преостали уретер је готово идеалан за континентну везикостому (120) Такође, уколико је у питању опструктивни мегауретер, потребно је проверити катетеризабилност дисталног дела (обструкција уретровезикалног споја) . Неколико нових иновативних форми континентних механизма је описано у литератури, којим се решио и овај проблем (121). Рефлуксирајући дистални уретер, који је изведен као континентна стома може се решити и ендоскопским путем (СТИНГ процедура). Уколико се реши овај проблем онда овај тип стоме је готово идеалан.

Предности уретера, као ткива за континентну стому су (122):

- а) ткиво које припада уротракту,
- б) ткиво које већ имало додир са урином,
- ц) нема секреције,
- д) нема операције на гастроинтестиналном тракту,
- е) нема интраабдоминалних компликација,
- ф) апендикс можемо сачувати за Малоне-ову операцију, с обзиром да један добар број пацијената има и проблем са фекалном континенцијом,
- г) нема болних сензација приликом увлачења катетера,
- х) најмање времена потребно за извођење ове интервенције,
- и) одличан естетски резултат.

Основа за извођење ове интервенције лежи у анатомији, васкуларној анатомији како уретера тако и мокраћне бешике, те ћемо у даљем тексту изнети све податке везане за ову проблематику.

1.9.1 Анатомија и васкуларна анатомија уретера и мокраћне бешике

Да бисмо објаснили технику извођења континентне везикостоме дисталним уретером потребно је подсетити се неких основа анатомије и васкуларизације мокраћне бешике, уретера и посебно дисталног уретера.

Употреба дисталног уретера за извођење континентне везикостоме захтева мобилизацију уретера, а самим тим и евентуална могућност компромитације васкуларизације уретерног ткива приликом ових манипулација, а тиме и успеха саме операције. Зато је јако важно појаснити васкуларизацију уретера.

Васкуларизација уретера јесте у основи сегментна, што значи да су поједини сегменти васкуларизовани од стране артерија различитог порекла. Десцедентни распоред основне васкуларизације подразумева уретерне гране које настају од реналне артерије, унутрашње сперматичне артерије, аорте, хипогастричне артерије као и горње и доње везикалне артерије. Додатна васкуларизација потиче од супрареналних и утериних артерија (123).

Најбогатија васкуларизација јесте у пределу пелвичног уретера, целом дужином са све богијом прокрвљеношћу и анастомозама идући од уласка уретера у карлицу ка уретеро-везикалном споју.

Најслабија прокрвљеност је у медијалном делу уретера (тзв. абдоминални) који подразумева део уретера топографски од доњег пола бубрега па до преласка у малу карлицу. У овом делу артерије које снабдевају уретер су пореклом искључиво од аорте и заједничке илијачне артерије и представљене су само преко сегментних лумбалних грана поменутих крвних судова. Међутим, лоша прокрвљеност медијалног дела уретера и нема неког клиничког значаја за уобичајену патологију уретера. (Слика бр 6).

Проксимални део уретера (од уретеропијеличног споја до ивице доњег бубрежног пола) такође је добро прокрвљен са обилним анастомозама из богате васкуларизације реналне артерије, артерије пијелона и сегментних артерија доње половине бубрега.

Уретерни крвни судови имају изразиту тежњу за формирањем многобројних анастомоза између сегментних грана, али без јасне правилности (123).

Венски систем уретера такође варијабилан, али углавном прати артеријску мрежу.

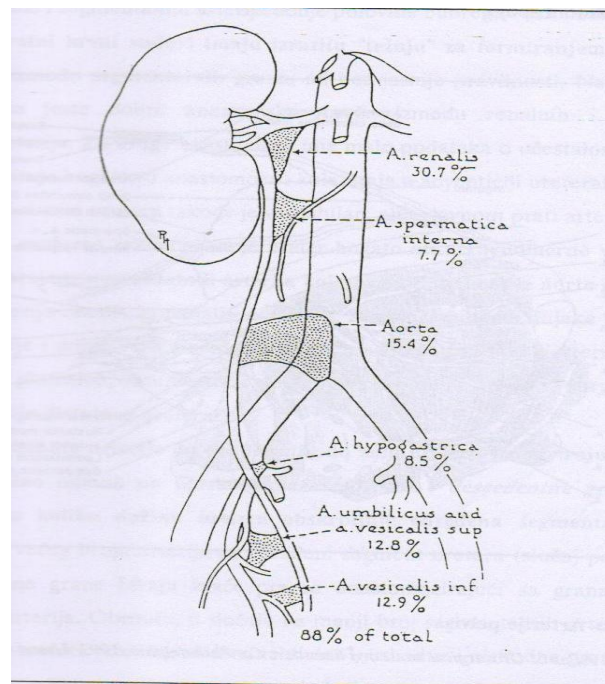
Све горе поменуте артерије по доспевању до зида уретера пенетрирају адвентицију и субадвентицијално дају асцедентне и десцедентне гране различитих дужина, које се анастомозирају са гранама суседних артерија, тако да постоји лонгитудинална тако и циркуларна артеријска мрежа. Те мреже су међусобно добро анастомозирани, чинећи уретер добро васкуларизованим органом. Значи уретер је практично без терминалних артерија. Ово је јако важно због могућности коришћења дисталног уретера за стому.

Захваљујући оваквој васкуларизацији сигурна је реинплантација уретера. Могуће ембриолошко објашњење овакве васкуларизације дисталног уретера је да су дистални уретер и уретеро-везикални спој ембриолошки најстарије структуре, тако да су од самог настанка у директном контакту са интраутериним најфункционалнијим крвним судовима.

Васкуларна микроанатомија заправо подразумева васкуларизацију периуретералног простора и самог зида уретера. Већ је напоменуто да гране сегментних артерија по уласку у адвентицију дају асцедентне и десцедентне гране, које се међусобно анастомозирају са

суседним сегментним гранама. Уретер се заправо налази у свом омотачу који је прилично слободан. Овај омотач је представљен специјалним слојем интермедијарног стратума

ретроперитонеалног везивног ткива. Проксимално овај уретерни омотач и адвентиција су врло блиски, како међусобно тако и са реналним омотачима. Дистално овај омотач као и сама адвентиција уретера су слободнији тј. у знатно мањем контакту са много више растреситог ткива, добро прокрвљеног. У најдисталнијем делу у директном контакту са Валдеуер-овом овојницом која као таква настаје од дубоког тригонума, прелазећи бешични зид негде у висини уретеровезикалног споја. Код женског пола овојнице су у блиској вези како са утеровагиналним тако и везиковагиналним плексусима крвних судова, што код операција на утерусу и форниксу вагине може бити узрок теже препарације и одвајања уретера. У тим ситуацијама васкуларизација уретера је изложена могућности повређивања и последичне уретерне фиброзе и прираслица. Простор између уретера и перитонеума богат растреситим, добро прокрвљеним ткивом које лабаво фиксира уретер за перитонеум и садржи сплет крвних судова представљен уретероперитонеалним артеријама и њиховим анастомозама и колатералама (овај простор се често назива у жаргону и уретерални мезо). Свака перитонеоуретерна артерија се грана на субперитонеалну и уретерну грану. Уретерална грана се дели на нисходну и усходну грану. Тек по настанку нисходне и усходне гране одвајају се пенетрантне гране које пробијају адвентицију и улазе у зид уретера настављајући даље гранање на опет нисходну и усходну грану, које се анастомозирају са суседним дајући даље пенетрантне гране за мишићни и субмукозни слој. Овакво васкуларно корито постоји целом дужином уретера (123).



Слика бр 7: Васкуларизација уретера

Порекло уретероперитонеалних артерија није потпуно јасно. Сигурно је да једним делом настају од сегментних артерија које васкуларизују уретер, а другим делом од

ретроперитонеалних грана других крвних судова. Тако да се ипак може говорити о два васкуларна корита, добро анастомозирана како периуретерно, тако и у самом уретеру. На овај начин обезбеђује се добра прокрвљеност целом дужином уретера, наравно нешто бољу проксимално и најбољу у дисталним деловима уретера. Ово је од великог значаја јер овакав васкуларни аранжман не ограничава место дисекције уретера тј. део уретера који ћемо извести као стому и део који ћемо реинплантирати.

Анатомија и васкуларна анатомија мокраћне бешике

У овом поглављу акценат смо дали на васкуларизацију мокраћне бешике и то поготову предео непосредно око уласка уретера у њен зид јер је хипотетски могућ и ретроградни ток из зида бешике у најдисталнији уретерни део.

Васкуларизација бешике је представљена двоструким системом. Горња васкуларна петелка је представљена а. весицалис супериор, те њеном граном а. везикодеференцијалис код мушких, односно артеријом утерином код женског пола. То су гране унутрашње илијачне артерије. Горња бешична артерија снабдева кранијални и постериорни сегмент мокраћне бешике, везикодеференцијална тј. везикоутерина артерија дају изузетно важну грану за дистални део уретера. Доња пак васкуларна петелка бешике представљена је доњом везикалном артеријом и њеним гранама, од којих је једна такође за дистални уретер. Поред наведених доказаних грана, како горње тако и доње везикалне артерије за најдисталнији уретер, теоретски је оправдано и постојање добро развијених анастомоза субадвентицијалног уретерног плексуса са мрежом анастомоза самих везикалних артерија што додатно појачава обскрбу крвљу дисталног уретера (1).

На крају, можемо закључити да ипак постоји добра лонгитудинална колатерална васкуларизација која дозвољава ипак ексцесивнију мобилизацију уретера без компромитације виталности самог уретера.

1.9.2. Оперативна техника

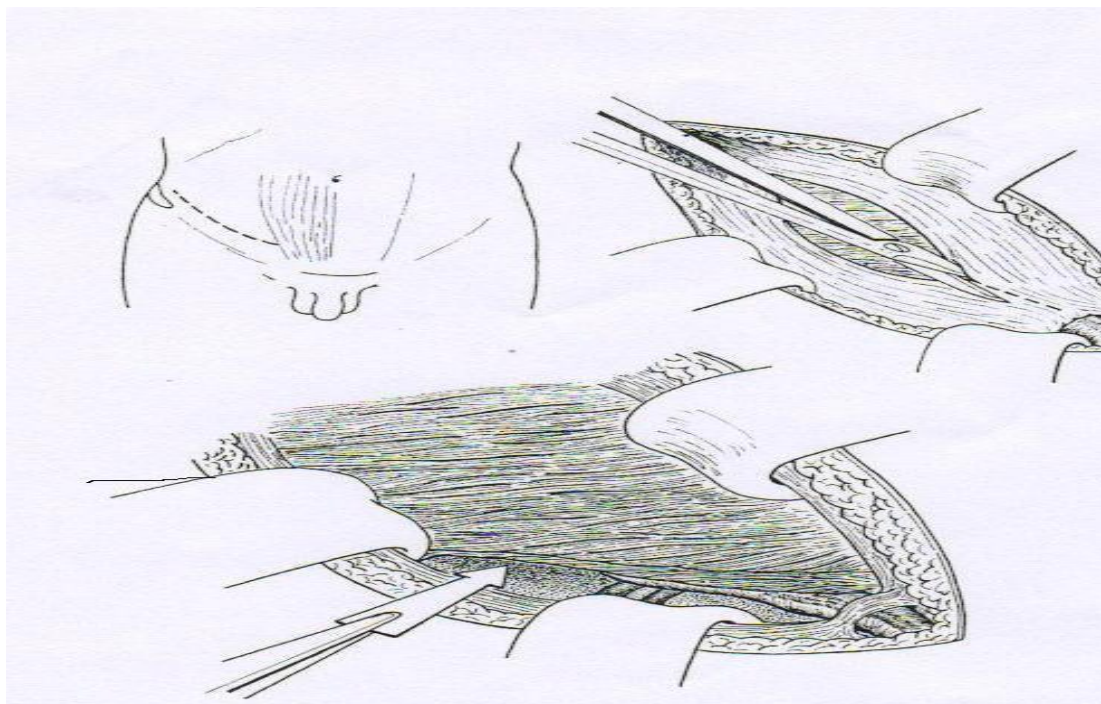
Мокраћној бешици се приступа екстраперитонеално, кроз продужену ингвиналну инцизију (осим код детета са атрезијом ануса где због сигмоидне колостоме треба урадити медијалну инфраумбиликалну инцизију) (слика 8А). Отвори се ингвинални канал (слика 8Б) и изнад епигастричних крвних судова се приступи ретроперитонеалном простору (слика 8Ц). Уретер се проналази на месту укрштања са илијачним крвним судовима (слика бр 8Д). Добра интрамурална васкуларизација уретера омогућава поуздану васкуларизацију проксималног дела уретера, а ретроградни проток из везикалних грана обезбеђује добру васкуларну потпору дисталном делу уретера (објашњено у поглављу васкуларне анатомије мокраћне бешике и уретера). Извијуганост уретера, која је јаче изражена што је дете млађе, скоро увек обезбеђује довољну дужину уретера, тако да лако се може урадити и уретероцистонеостомија и континентна стома дисталним уретером (слика бр 10).

Ако је могуће, осим адвентиције треба сачувати и крвне судове дисталног уретера, али је најважније сачувати везикалну грану која се налази на уретеровезикалном споју. Ако се после одвајања уретер може без тензије довести у ниво коже вертикално изнад уретеровезикалног споја, сигурно има довољно дужину за уретероцистонеостому и стому

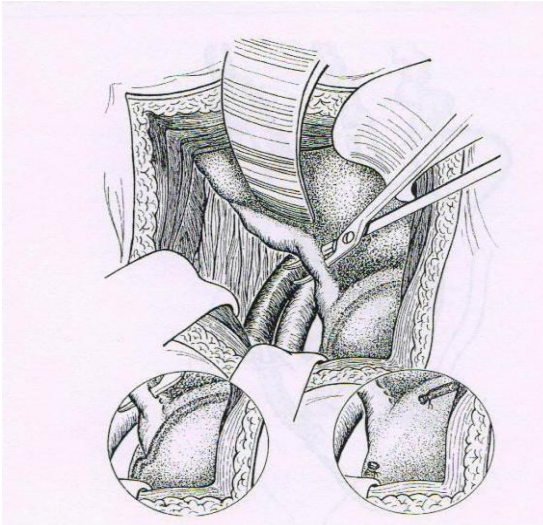
дисталним уретером. Евентуално „psoas hitch,, техника такође може бити примењена у решавању недовољне дужине уретера (слика 8 е). У нашој серији пацијената скоро да није коришћена захваљујући реинплантацији уретера по типу екстравезикалне уретероцистонеостомије.

А) продужена ингвинална инцизија

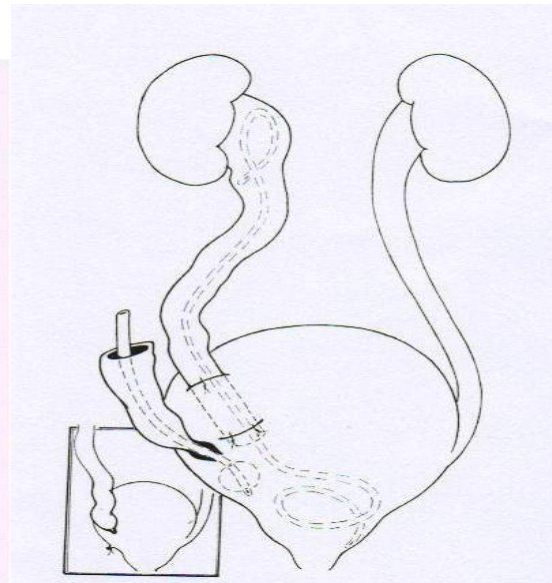
Б) отвори се ингвинални канал



Ц) тупом дисекцијом изнад епигастричних крвних судова се уђе у ретроперитонеални простор



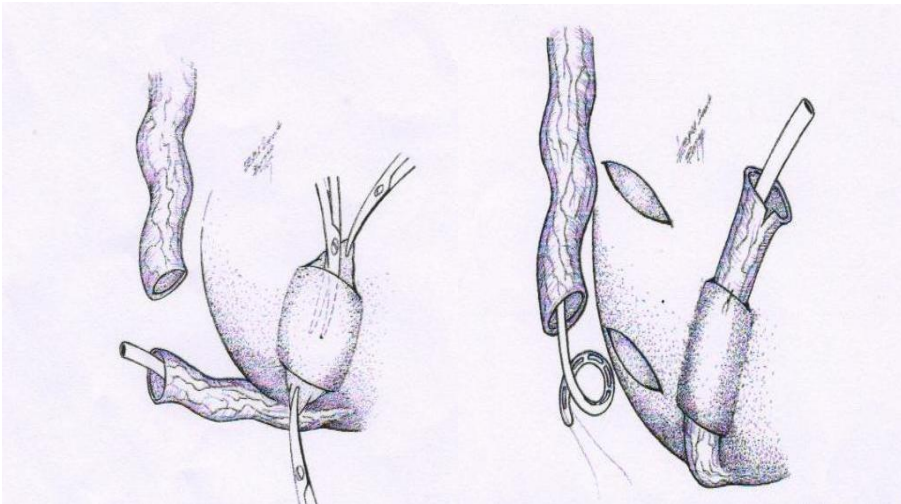
Д) идентификује се уретер, на месту укрштања великих крвних судова ноге



Е) - уради УЦН и континетна стома дисталним уретером (инсет:)

Слика Бр 8: формирање континетне везикостоме дисталним уретером

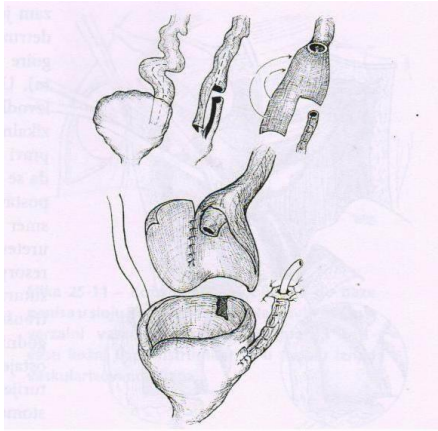
Код опструктивног мегауретера, они се без тејперинга директно сутурирају за кожу, али обавезно се мора проверити да ли се могу катетеризовати. Код рефлуксирајућих уретера, антирефлукс механизам је потребно извести било тунелизовањем истог по Бару-ју(или Лич-Грегоир(Litch Gregoir) (122) техником (слика бр 9).



Слика бр 9: Антирефлукс процедура катетризабилне стоме дисталним уретером

С обзиром на то да је главна везикална артерија налази постериорно, тунел се прави на дијаметрално супротној страни (најмањи ризик за повреду). После провлачења кроз тунел уретер се на изласку из тунела фиксира са два ресорптивна шави. Уретер се и

са два шава фиксира за задњу страну мишића трбушног зида (123). Стома се изведе на кожу на најпогоднијем месту на инцизији. Фолијев катетер остаје у бешици до потпуног престанка хематурије, а Нелатонов катетер остаје кроз стому још две недеље. Тек након тога се раде интермитентне катетеризације(123)



Слика Бр 10 : Дилатирани уретер искориштен за аугментацију и континентну стому

1.10 АЛТЕРНАТИВНЕ ОПЦИЈЕ ЗА КОНСТРУКЦИЈУ КАТЕТЕРИЗАБИЛНИХ КАНАЛА

Када апендикс није расположив, постоје и друге опције. Уретер је сигурно најинтересантнија замена за апендикс (12), али ту долазе у обзир и друге структуре уротракта попут тубуларизације препуцијума (11) Фалопијеве тубе (13). Поред ових структура урогениталног система у ову сврху велику примену имају саставани делови гастроинтестиналног тракта попут дела јејунума или илеума или дела желуца. У даљем тексту ћемо сваку појединачно описати са свим својим предностима и недостацима.

1.10.1 ПОПРЕЧНА ТУБУЛАРИЗАЦИЈА ЦРЕВНОГ СЕГМЕНТА (Монти процедура)

Вен-Хорнг Јанг (Wen ,Horng ,Yang)је први описао употребу попречно тубуларизованог цревног сегмента у креирању Митрофаноф-овог принципа 1993. године (17). На његову жалост, нов катетеризабилни канал није објављен у виду публикације, те су тек 1997.г. Монти и сарадници објавили прву студију на анималном моделу, а касније исту технику извели и код човека (124). Најбоља попречно тубуларизована техника је да дијаметар канала одређен централно постављеним мезентеријаним крвним судовима. Проксимални или дистални крај тако формираног канала се реимплантира у мокраћну бешику, или изведе на кожу без угрожавања васкуларизације сегмента. Употреба ове процедуре постаје популарна као друга линија канала (после употребе апендикса) међу многим дечјим уролозима (124).

Предности ове технике су:

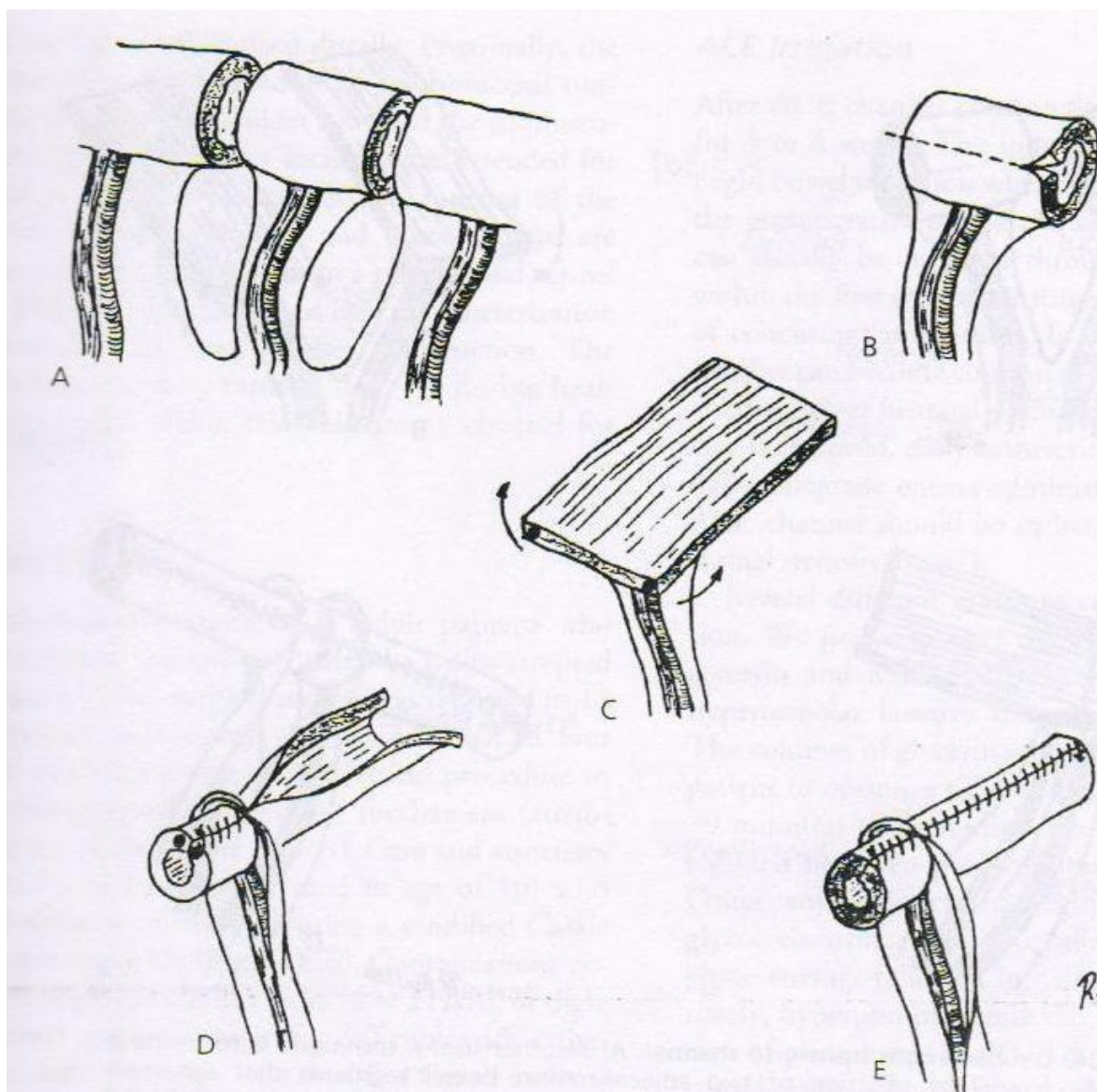
1. боља мобилност од апендикса,
2. боља васкуларизација будућег кондуита,
3. нема проблема са дужином канала,
4. често се примењује у ситуацијама када је потребна и симултана аугментација бешике и континентна стома,
5. лако се катетеризује.

Недостаци ове технике су:

1. интраперитонеална процедура,
2. могуће компликације гастроинтестиналног тракта
2. лучење цревне мукозе,
3. значајно чешћа калкулоза код пацијената са овом процедуром.

Хируршка техника

После преоперативне припреме и чишћења црева узме се 2-3 цм илеума (најчешће, мада могу и други делови танког црева). Изведе се илеална анастомоза. Изоловани цревни сегмент на мезентеричним крвним судовима отвори се на антимезентеричној линији и затвори попречно преко 10-14 Фр катетера. Двослојни шав (екстрамукозни и серозни). Ако је потребна већа дужина може се узети и суседни цревни сегмент (слика бр 4).



Слика бр 11: Монтијева операција

Хируршки резултати

Према објављеним радовима континентност овако изведене стоме креће се око 91-93%, стеноза се јавља у око 6% пацијената, а лакоћа катетеризације и до 97% (125). Недостаци су често јављање калкулозе уколико се адекватно не испира цревна слуз, и нешто чешће инфекције (126).

1.10.2 ИЛЕОЦЕКАЛНА ВАЛВУЛА

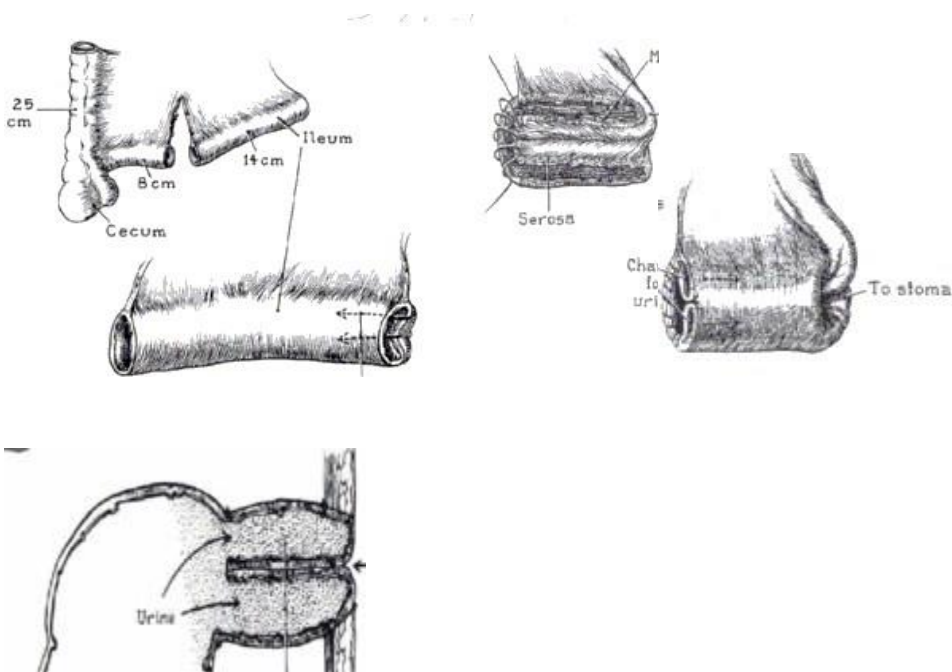
Употреба илецекалне валвуле као континентног механизма почиње са Гицхристом (Gichrist) 1950 године и била је веома популарна код групе аутора на челу са Ровландом (Rowland) 1987. године (127) и Бирлом 1995. године (128). Постоје разне модификације ове методе. Уопштено кратак сегмент терминалног илеума у природној димензији или у модификованој величини се користи као еферентни крак. Овај сегмент треба бити одговарајуће величине ради лаке интермитентне катетеризације. Континентност је постигнута употребом преклопљене илеоцекалне валвуле, а не дужином излазног крака. Преклапање илеоцекалне валвуле је обично постигнуто појединачним или продужним шавом, укључујући и дистални илеум и илеоцекалну валвулу. Резервоар се конструише од претходно ремоделираног десног колона, до хепатичне флексури, са или без дисталног илеума (128). Стандардна уретеро-колонијална анастомоза је начињена испод теније као превенција рефлукса. Употреба стаплера са прављење резервоара значајно скраћује оперативни период.

Постоје бројне модификације у основи ове технике које постижу добре резултате. Стопа континентности иде и до 95% са презервацијом горњег уротракта (129). Хусман и Цаин су употребили цекум за аугментацију мокраћне бешике, а од дисталног илеума начинили катетеризабилну стому са такође добрим резултатом (130).

1.10.3 ХИДРАУЛИЧНА ВАЛВУЛА

Бенхеркроун (Bencherroun) је 1982.г. је развио интересантну хидрауличну валвулу као континентни механизам који је касније модификован од Гузмана 1989. године (131). Издвоји се терминални део илеума који је спојен са изолованим сегментом, а подељен је 8 цм изнад илецекалне валвуле и сегмент илеума око десет центиметра са сопственим мезентеријумом. Одвојени сегмент илеума се савије унутра целом дужином. Један крај А се споји са крајем Б. Затварање се завршава ушивањем свих слојева и задњој средишњој линији. Тако настају два одвојена отвора који треба да омогуће да се слуз коју лучи изврнута слузокожа слива у цекумски резервоар као и за пролаз урина у илеумски сегмент. Урин тако створеном илеумском залистку повећава отпор цурења кроз кондуит. Урин у резервоару формира притисак који дозвољава улаз малог дела илеума (као рукав) око катетеризабилног канала (68). Компресије унутрашњег канала теоретски обезбеђују континентност. Рани резултати су охрабрујући. Континентност постигнута у око 75%, а након једне ревизије и до 90 % (131).

Ова процедура није досад постигла већу популарност.

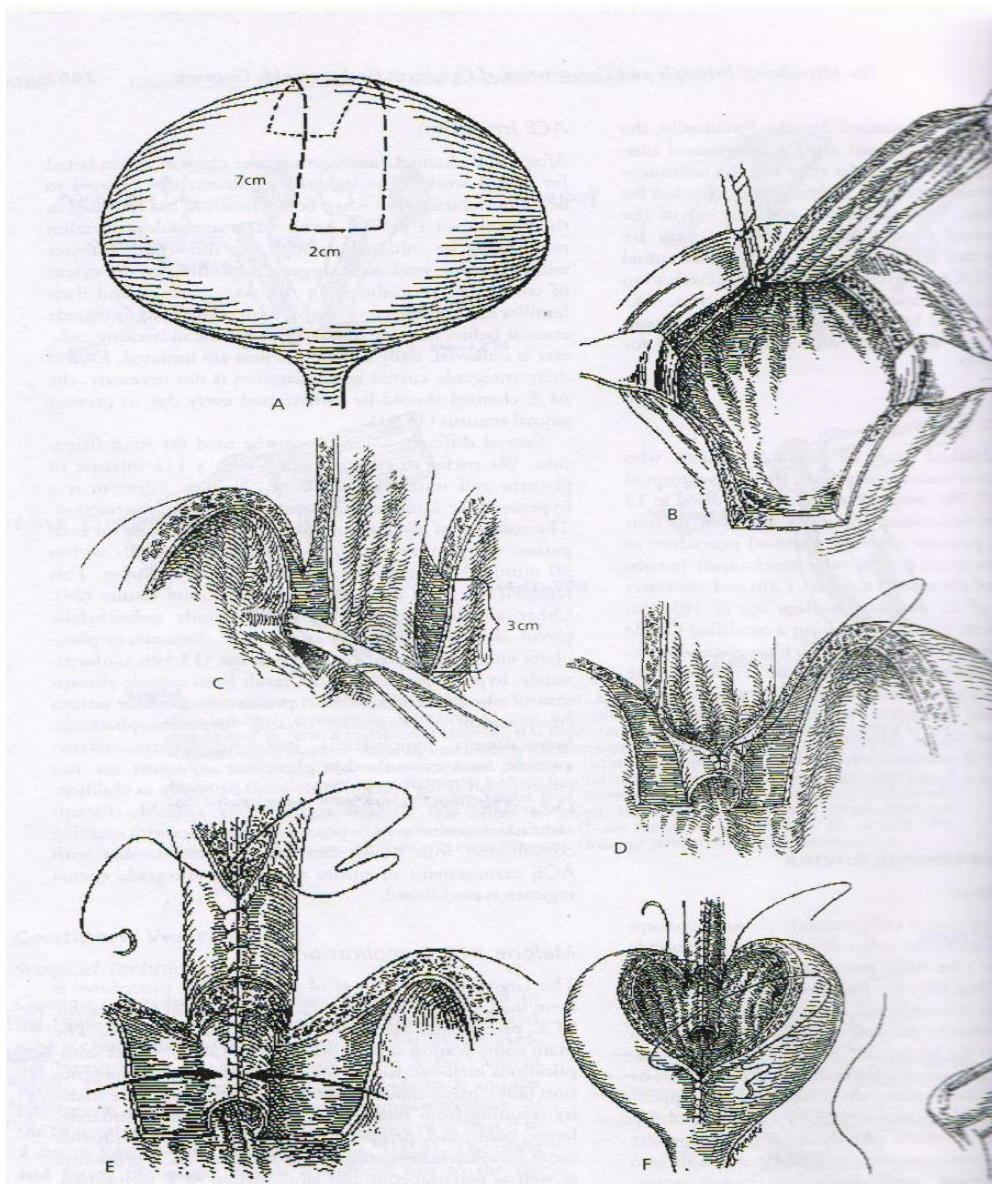


Слика Бр 12. Бенхекроунов континентни механизам(Бенцхеироун худраулиц валвае)

1.10.4 КОНТИНЕНТНА ВЕЗИКОСТОМА БЕШИЧНИМ ТУБУСОМ

Ова континентна везикостома је прво описана 1970. године од стране Шнајдера (Schnaieder) (132). Употреба Шнајдерове технике креирањем бешичног тубуса од предњег зида мокраћне бешике као предњи флап од пуног зида, отприлике око 9 цм у дужини и 3-5 цм у ширини (слика 12А, 12Б). Дистални део флапа формира континентни механизам формирајући инвагинацију унутар бешике у дужини 3-4 цм правећи на тај начин нипл валве („nipple valve,“) механизам за континентност (слика 12Ц и 12Д). Дистални крај формира стому која излази на кожу тј. абдоминални зид било да је пупак, или доњи квадрант где се формира стома (слика 12Е). Овај тип технике је јако погодан код пацијената који имају велики капацитет мокраћне бешике као и не задебљали зид. Модификовану технику истог описао је 1975.г Цасале (132). Ова техника употребљава флап мокраћне бешике у дужини око 7 цм и 2м у ширини. Проксимално континентни механизам се формира употребом субмукозног тунела.

Детаљи ове технике су приказани сликом (слика бр 12).



Слика бр 12: Цасале континентна катетеризабилна стома бешичним тубусом
Аи Б- формирање флапа од предњег зида мокраћне бешике
Ци Д- формирање континетног механизма-нипл валве
Е и Ф-формирање стоме

Хируршки резултати

Континентност је постигнута у највећем броју случајева (око 94-5 % зависно од аутора. Тамо где није постигнута првом техником решена је Касале-овом (Casale) операцијом која нуди значајне предности у односу на Шнајдерову технику (133,134). Компликације су јављале махом у виду стеноза (мали флап узет) или структура на кожи (реша се неком од кожних режњева) (133,134).

Предности укључују избегавање интраперитонеалних дискеција, нема цревне анастомозе, а апендикс се чува за евентуалну Малоне процедуру или у случају да га нема. Недостатак је смањење је капацитета мокрачне бешике (права индикација је мокраћна бешика великог капацитета

1.11.0 Инфекције код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама

Уропатогене бактерије имају способност адхеренције за апикалне ћелије уринарног тракта. Кроз интеракцију потоген-домаћин долази до локалног имуног одговора (135). Уринарне инфекције код пацијената са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике се сматрају компликованим, јер постоје фактори ризика који не постоје код ненеурогених мокраћних бешика. Основна патологија ће диктирати структурне, физиолошке и имунолошке разлике између пацијената, као и избор лечења уринарне инфекције (135). Стога је детаљно познавање фактора ризика који могу постојати код пацијента са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике императив у третману уринарне инфекције, код пацијената са неурогеном дисфункцијом (136).

Верује се да исхемија зида мокраћне бешике која је резултат повећаног интравезикалног притиска предиспонира за инфекцију, због хипоперфузије ткива и смањене испоруке инфламаторних ћелија и антибиотика (136). Ово је подржано студијама, које показују да је побољшање уродинамских параметара повезано са мање уринарних инфекција код болесника неурогеном мокраћном бешиком (137). Прекомерна испуњеност мокраћне бешике или уринарна стаза на сличан начин доприносе ризику од инфекције, елиминацијом једног од најважнијих природних заштитних механизма, а то је мокрење (136). Поремећај мокрења може бити резултат промена на детрузору (тј. арефлексијом или хиперрефлексијом) и / или сфинктерном дисфункцијом (тј. Detrusor sphincter dysinergia -DSD) (135,136).

Резидуални волумен 50 cm^3 је повезан са стопом од 5% уринарних инфекција у поређењу са 24% код пацијената са резидуалном већим 251 cm^3 (137,138).

Детрусор сфинктер дисинергија формира висок интравезикални притисак и повишен притисак у задњој уретри, што може довести до хроничне дилатације задње уретре и хипертрофије и издужености врата бешике –мењајући тиме анатомски интегритет доњег уринарног тракта и последично хидрокинетику (135). Ове промене резултирају турбулентним протоком урина и касније стазом, што поништава природне заштитне механизме од инфекције (139). Пацијенти са ДСД ће имати балонирану задњу уретру, хипертрофичан и издужен врат мокраћне бешике (140). Повишени интравезикални притисак је предиспозиција за настанак везикоуретерног рефлука (ВУР) који значајно повећава ризик од уринарних инфекција код болесника са неурогеном бешиком, што касније доводи до оштећења бубрега (140). Проспективна студија 128 пацијената са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике и везикоуретерним рефлуком, је показала да имају 23-пута већи ризик за развој рецидивирајућих инфекција уротракта у односу на контролну групу, (пацијенти са неурогеном бешиком без везико-уретерног рефлука)(140).

Заштитна микробиолошка улога перинеума, је поремећена код пацијената код са неурогеном бешиком, те су бројне студије показале корелацију између уретралне, перинеалне флоре и узрочног организма одговорног за уринарну инфекцију (140,141). Око 74,1% пацијената са аномалијом или повредом кичмене мождине са значајном бактериуријом, је имало најмање једну од бактеријских врста изолованих у урину, такође присутних у перинеалним и/или уретралним културама (142).

Верује се, да слој гликозаминогликана који покрива уротелијум служи као заштитна баријера која спречава везивање и инвазију бактерија за епител, те је веома важна у превенцији уринарних инфекција (143). Показано је да поремећај слоја глкозаминогликана

повећава ризик од инфекције. Овај слој гликозоаминогликана је код пацијената са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике континуирано изложен бројним бактеријским врстама, а самим тим и инфекцији, што доводи до поремећаја и ометања регенерације (135,143,144).

Још један важан фактор у урођеном имунитету бешике укључује имуноглобулин који се излучује са мукозне површине: секреторни имуноглобулин А (S-IgA) (145). Високе концентрације постоје у апикалним ћелијама уротелијума и првенствено функционишу аглутинацијом бактерија и спречавају њихово везивање за уротелијум (145). Чини се да овај важан имуноглобулин недостаје, или је значајно смањен код пацијената са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике, што их чини осетљивим на инфекцију. Биопсије узете код пацијената са нормалном мокраћном бешиком, показали су снажно имуно деловање S-IgA у 100% узорака. У групи са неурогеном мокраћном бешиком, <50% узорака је показало смањену или умерену количину S-IgA (146). Апикални слој уротелијских ћелија, познат као кишобран ћелије, играју критичну улогу у урођеном имунитету бешике захваљујући својим нитима на врху ћелије, привлачењем, убијањем и елиминацијом заражених ћелија помоћу брзог апоптозног механизма (147). Фактори који су укључени у овај механизам одбране домаћина показали су се одсутним код болесника са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике, тиме се елиминише друга одбрана против инфекције (147).

Савремене студије су почеле да показују да се дисфункцијски инфламаторни одговор унутар неурогене бешике може послужити као важнији фактор у настанку инфекције од традиционално разматраних фактора као што је пост-микциони резидуални волумен. Уобичајени урођени имуни одговор који је стимулисан бактеријским компонентама и резултира у инфламаторном сигнализирању и активацији леукоцита, изгледа да је измењен у неурогеној мокраћној бешици. Још једна студија модела на пацовима са повређеном кичменом мождином је показала дефицит у имуном одговору на инфекције. Наиме, двадесет и четири сата након инфекције, пацови су смањили експресију неколико цитокина и хемокина укључених у регрутовање леукоцита, адаптивни одговор и упалу (151,152,153). Антибиотици који су дати и успешно су се изборили са инфекцијом код пацова без повреде кичмене мождине (контролна група), међутим, код пацова са повредом кичмене мождине је виђен продужени период инфламације уз смањену експресију антиинфламаторних и упорно повишених проинфламаторних молекула (153). Ове студије указују на рањивост, која је посредована неуронским путем, која је суштинска за пацијенте са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике. Међутим, ти путеви нису у потпуности схваћени и потребна су даља истраживања(153).

Адаптивни имунитет

Адаптивни одговор на инфекцију започиње након регрутације макрофага и мастоцита (154). Пропуст да се активира овај систем вероватно је повезан са дисрегулисаним урођеним одговорима који су горе описани. Овде постоји простор за даља истраживања. Аспирати коштане сржи код квадриплегијских и параплегијских пацијената показали су да су оба имунитета, неспецифични (НК ћелија) и адаптивни (Б и Т ћелијски) имунитет, знатно оштећени и није постојала корелација са временом од повреде (154).

Клиничка слика

Чисте интермитентне катетеризације су метод избора за пражњење мокраћне бешике код неурогених или ненеурогених узрока отежаног или некомплетног пражњења мокраћне бешике (20). Не постоји једна најбоља техника или један најбољи начин пражњења мокраћне бешике. Зависи од анатомских, неуролошких, економских и социјалних фактора (155). Најчешћа компликација чистих интермитентних катетеризација су инфекције уротракта (155). Инциденца варира у литератури зависно од различитих дефиниција, као и метода за дијагностику и евалуацију уринарних инфекција. Сходно томе смо дефинисали и учинили градацију инфекција уротракта код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама и приказали на на табели бр:1

		Клиничка дијагноза	Клинички симптоми	Степен
1	I	Циститис	дизурија, супрапубични бол, нелагодност у пределу бешике, неспецифични симптоми	I
2	II	Пуелонефритис гр I	повишена температура, лумбални бол, неспецифични симптоми, са или без симптома везаних за циститис	II
3	III	Пуелонефритис гр II	умерен пијелонефритис са додатком: повраћање, мучнина, субфебрилност, са или без симптома циститиса	III
4	IV	Уросепса	повишена температура (изнад 38° C), тахикардија, $P_{CO_2} \leq 32 \text{ mmHg}$, Леукоцити ≥ 12.000 или више од 10% незрелих форми, са или без симптома карактеристичних за циститис или пијелонефритис.	IV
5	V	Уросепса гр II	хипотензија, олигурија, ацидоза, дисфункција органа и симптоми уросепсе блажег облик	V
6	VI	Уросептични шок	симптоми као у претходна два облика уросепсе, али упркос адекватној реанимацији пацијента са присуством абнормалне перфузије органа долази до фаталне ацидозе, олигурије и промену менталног стања	VI

Табела Бр 1: Клиничка дијагноза и клинички симптоми инфекције уротракта код пацијената са континентном везикостомијом

* Уросепса је дефинисана као сепса пореклом из урогениталног тракта.

*Хипотензија приписана уросепси је дефинисана као систолни притисак испод 90 mmHg

Улаз микроорганизама у уротракт без икаквих симптома смо дефинисали као асимптоматску бактериурију (156). Ово стање се не сматра уринарном инфекцијом, али се терапија препоручује у случају пре извођења неких уролошких интервенција или процедура (156). Ипак, присуство патогеног микроорганизама у урину се сматра ризико-фактором за инфекцију уротракта.

Уроинфекција се дефинише као сигнификантна бактериурија са знацима и симптомима приписаних уринарном тракту (156). Клиничка презентација је зависна од нивоа уринарног тракта (горњи или доњи) који је захваћен микроорганизмима. Баланс вирулентности микроорганизама и заштитних механизма домаћина одређује да ли ће ово бити инфекција или бактериурија (157).

Терминологија	Дефиниција
Сигнификантна бактериурија	Уринокултура са 10^3 бактерија у једном мл урина
Асимптоматска бактериурија	Присуство бактерија без симптома
Циститис, уретритис	Мукозна инфекција уретре или м. бешике
Пијелонефритис	Инфламација реналног пелвиса или бубрега
Хронични пијелонефритис	Оштећење бубрега узроковано рекурентном или перзистентном инфекцијом у асоцијацији са хроничном инфламацијом или „renal scaring „
Инфекције уротракта са сепсом	Сепса узрокована ширењем уроинфекције

Табела Бр 2: Терминологија појединих облика инфекција уротракта

Процена озбиљности је заснована на клиничкој презентацији, фактору ризика и терапијским опцијама. На основу тога је инфекција уротракта класификована као циститис, пијелонефритис и уросепса, баш како је приказано у Табели бр 2.

Клиничку презентацију инфекције уротракта смо у Табели бр 2 приказали тако да је пијелонефритис озбиљнија инфекција од циститиса, а мање теже стање од уросепсе или уросептичног шока. Пијелонефритис смо поделели на пијелонефритис првог степена (лечимо оралним антибиотикима) и другог степена који захтева парентералну терапију и хоспитализацију (157).

У дијагностичкој евалуацији пацијената је веома важно детектовати и могуће факторе ризика за настанак инфекције. Елиминација фактора ризика уз третман инфекције је терапијски циљ. Европска асоцијација уролога је прихватила ОРЕНУЦ

(ORENUC) систем од шест категорија као факторе ризика за инфекцију код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама. Честе катетеризације су саме по себи

уролошки фактор ризика за инфекције. Нерешена уринарна опструкција и лоше контролисана неурогена мокраћна затим употреба сталног катетера се сматрају факторима ризика за теже инфекције уротракта (158).

Прегледом литературе нашли смо да код пацијената са урођеним аномалијама кичменог стуба, пораст резидуалног волумена у мокраћној бешици значајно доприноси настанку инфекциј уротракта. Претходни третман са сталним уринарним катетером је посебан ризик за настанак уросепсе, посебно у року од првог до трећег дана након промене чистих интермитентних катетеризација-а (158).

Лабораторијска дијагностика

Прецизна дијагноза симптоматске инфекције уротракта код пацијената на чисти интермитентним катетеризацијама је замагљена високом стопом колонизације доњег уринарног тракта (159). Различити медицински уређаји и помагала, без обзира да ли су повремени или стални, неминовно доводе до употребе антибиотика, чиме се смањује сензитивност и специфичност дијагностичких тестова, као што су уринске траке и уринокултура за прецизно дијагностиковање симптоматске уринарне инфекције (159). Нажалост, у литератури не постоји златни стандард у дијагностиковању уринарне инфекције, а различите студије, посебно у популацији са неурогеном бешиком, користе различите дефиниције, методе сакупљања и знакове и симптоме за постављање дијагнозе инфекције уротракта (160).

Друштво инфектолога Америке (IDSA-infectious disease society of America) објавило је смернице клиничке праксе у 2010. години за дијагнозу уринарних инфекција повезаних са катетерима код одраслих и деце. Овај документ се може применити на популацију пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама због њиховог несразмерног кориштења различитих медицинских катетера за пражњење мокраће бешике. Правилно узимање узорка је од највеће важности и треба га стандардизовати за све пацијенте а посебно са пацијенте на чистим интермитентним катетеризацијама. Прво и најважније, не би требало употребљавати катетер с антибиотиком. Ако постоји клиничка сумња на инфекцију уротракта или уросепсу код пацијента на чистим интермитентним катетеризацијама, онда се сакупљање узорка извршити методом узимања урина катетером. Узорци се никада не смеју сакупљати из кесе за урин (161). Контаминација са периуретралном флором је мање вероватна са катетеризираним урином (162).

Не постоји стандардна дефиниција значајних бактериурија код пацијената који су са сталним катетером, или на чистим интермитентним катетеризацијама.

Друштво инфектолога Америке предлаже следећу препоруку: Уринарна инфекција код пацијената са сталним уринарним катетером, супрапубичном деривацијом или на интермитентним катетеризацијама, дефинисана је присуством симптома или знакова који су компатибилни са знацима уринарне инфекције, без других идентификованих извора инфекције, више од 10^3 / мл урина бактеријских врста у једном појединачном узорку катетера, или у поновљеном узорку урина од пацијента чији је уретрални или супрапубични катетер уклоњен у претходних 48 часова (162).

Своје препоруке је 1994. дао је, Национални институт за истраживање о инвалидности и рехабилитацији (НИДРР), о дијагностици, превенцији и терапији уринарних инфекција међу особама са повредом кичмене мождине. Овде су дефинисали уринарну

инфекцију код пацијената са сталним катетером и пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама ако је концентрација већа од 10^2 /мл урина (162). Традиционални праг од $\geq 10^5$ /мл био повезан са неприхватљивом осетљивошћу за грам негативне (0.65) и грам позитивне (0.45) микроорганизме (162). Употребом прага од $\geq 10^2$ /мл урина значајно је побољшала осетљивост (0.91) (162). У скорашњем систематском прегледу број колонија од $\geq 10^2$ /мл урина имао је високу осетљивост и разумну специфичност да дефинише значајну бактериурију код пацијената који користе чисте интермитентне катетеризације као вид пражњења мокраћне бешике.

Узимајући све то у обзир, ИДСА предлаже 10^3 у мл урина јер је то минимални ниво детекције који се користи у многим микробиолошким лабораторијама и не угрожава осетљивост (161,163). Ово је подржано од стране међународне радне групе која је у 2013. години представила стандардни формат за прикупљање и извештавање о уринарним инфекцијама код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама (26). Важно је препознати да је ово само препорука и да свака колонија бактерија у катетеризованом урину потенцијално може представљати значајну бактериурију и треба је тумачити заједно са клиничком сликом пацијента (161,163).

ИДСА се противи тумачењу да је пијурија најважнији параметар за дефинисање уринарне инфекције код пацијента на чистим интермитентним катетеризацијама (164,165,166). Они, међутим, признају ако нема доказа о пиурији код пацијента са симптомима, да је потребно тражити другу дијагнозу (166,167,168). Објављене су три студије уринарних инфекција код болесника са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике, које су показале високу осетљивост и специфичност позитивних нитрита и леукоцитне естеразе у дијагностици уринарне инфекције (169). Ретроспективна студија Дароуча и Грина (Darouiche Green) пратила су појаву уринарне инфекције код 89 пацијената који су користили различите методе пражњења мокраћне бешике. Открили су да је 45% пацијената имало позитивне нитрите и да је 100% пацијената са позитивним нитритима имало позитивну уринокултуру. Слично томе, 55% пацијената је имало ≥ 6 леукоцита у урину од којих је 95% имало позитивну уринокултуру. Стога, аутори су препоручили да не захтевају уринокултуру ако су пацијенти имали < 6 леукоцита на микроскопском прегледу урина. (170).

Још једна проспективна студија је дефинисала дијагностичке критеријуме за уринарну инфекцију код мушких пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама. Симптоматску уринарну инфекцију су дефинисали: више од $\geq 10^2$ бактерија у мл. урина најмање једним знаком или симптомом специфичним за инфекцију уротракта дефинисан критеријумима Америчке асоцијације за пара и квадриплегију (American paraplegia Society). Приказали су 381 пацијента са знацима симптоматске уринарне инфекције. Најчешћи клинички знаци, сами или у комбинацији, били су: замућен урин (51,4%), почетак уринарне инконтиненције (51,2%), умор или осећај нелагодности (41,7%), затим грозница (30,7%) и повећана спастичност (30,2%). Трећина пацијената је имала изолован знак, једна трећина је имала два клиничка знака, а једна трећина је имала три и више клиничких знакова. Повећана спастичност, умор или осећај нелагодности врло ретко су пријављивани као самостални знаци. Пацијенти са 3 или више знакова имали су знатно већи број леукоцита у урину у поређењу са асимптоматском групом. Код пацијената са изолованим знаком није било значајне разлике у броју леукоцита и броју бактерија у милилитру урина у поређењу са асимптоматском групом (166).

Фенотип	Категорије фактора ризика	Пример фактора ризика
О	Нема или непознати фактори ризика	Здрава особа
Р	Фактори ризика за рекурентне инфекције уротракта али без ризика од тежих исхода	Хормонална неравнотежа контролисан дибетес меллитус (ДМ), поједине крвне групе
Е	Ризико фактори ван урогениталног система	Новорођенче. Прематурус, мушки пол, лоше контролисан (ДМ)
Н	Болести бубрега са ризиком за озбиљне инфекције	Употреба имуносупресивне терапије Полицистични бубрези, друге нефропатије
У	Уролошки фактори ризика који ће се повући у току терапије	Асимптоматска бактеријурија, калкулоза, добро контролисана неурогена бешика
Ц	Перманентни уринарни катетер и неразрешиве уролошке факторе ризика	Нерешива уролошка опструкција Лоше контролисана неурогена бешика

Табела Бр 3: Фактори ризика за настанак инфекције уротракта код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама

Бројни радови су дефинисали резидуални урин као главни фактор ризика за настанак уринарне инфекције код пацијената са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике (168).

Дијагноза инфекције уротракта код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама се добија узорком урина добијеног из катетера. Фреквенција узимања урина за преглед се значајно разликује између појединих студија. Поједини аутори заступају мишљење да урин треба узимати једном дневно у току акутне фазе, једном недељено у току субакутне фазе уринарне инфекције и пет пута годишње у току дуготрајне неге пацијената (140). Узорак урина добијен катетером неће бити контаминиран периуретралном и перинеалном флором, па је самим тим прави репрезент присуства бактерија у мокраћној бешици код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама. Нема стандардне дефиниције за сигнификантну бактеријурију код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама. Број бактерија изнад 10^2 /мл урина, узет катетером из мокраћне бешике, има оптимум сензитивности и специфичности за дефинисање уринарне инфекције .

Интернационални водич за катетером повезане инфекције уротракта указује да је 10^3 /мл урина разумни компромис између осетљивости у детекцији уринарне инфекције и опремљености микробиолошке лабораторије за детекцију и квантификацију организама(162,163) . Поставља се питање: да ли је потребно индивидуално за сваку бактеријску врсту одредити број бактерија у милилитру катетером узетог урина као праг за инфекцију? Неке бактеријске врсте као Ешерихија коли(Е.colli) и друге Г-ентеричне

бактерије су вирулентније у мањој концентрацији него друге бактерије (коагулаза негативни стафилокок или неке врсте стрептокока) који су мање патогени и у већим концентрацијама (163). Па чак, нису подједнако вирулентни различити сојеви исте

бактеријске врсте. (164). Поједини сојеви бактерије Ешерихије коли, код пацијената са симптоматском уринарном инфекцијом, се разликују од бактерија или сојева Е коли код пацијената са асимптоматском бактериуријом (164).

Леукоцитна-естераза тест је позитиван у преко 89% пацијената са инфекцијом уринарног система код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама али нема значајну вредност код асимптоматских пацијената са сигнификантном бактериуријом (174).

Пацијенти са неурогеном бешиком, због основног патоанатомског субстрата, често имају одсуство или смањену сензитивност у карлици па је утврђивање потенцијалних симптома уринарних инфекција веома тешко.

Клинички знаци и симптоми који указују на инфекцију уротракта код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама су: нелагодност или бол у пределу бубрега или мокраћне бешике, повишена температура, уринарна инконтиненција, код пацијента са квадриплегијом пораст спастицитета мишића, осећај нелагодности, слабости, дисерфлексија, а касније и летаргија (173). Уколико се не нађе други извор инфекције код пацијената са бактериуријом потребно је пацијента сматрати и лечити као инфекцију уротракта (173).

Превенција:

Разне технике су описиване као превенција за бактериурију или симптоматску инфекцију уротракта код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама.

1. Коректно и правовремено извођење катетеризације је нужност у превенцији инфекција уротракта.

2. Едукација пацијената или родитеља од стране клиничке сестре, о начину извођења чистих интермитентних катетеризација је значајно смањило ризик од настанка инфекција уротракта. Андресон је описао пет пута већи инциденцу појаве уринарне инфекције код пацијената који три пута дневно изводе катетеризацију, у односу на групу пацијената са шест пута дневно изведеним катетеризацијама (173).

3. Превенција препуњености мокраћне бешике је веома важна. Предуслов да би се смањило број уринарних инфекција је комплетно пражњење мокраћне бешике. Мур и сарадници (Moog et al) су инциденцу појаве инфекције уротракта или бактериурије испитивали поредећи стерилне и чисте технике, премазане и непремазане катетере, катетере за једнократну или вишекратну употребу, код пацијената са некомплетним пражњењем мокраћне бешике. Закључили су да није било разлике између испитиваних група те није било могуће рећи да ли један тип катетера, технике, или стратегије био бољи од другог већ да је најважније комплетно пражњење (165). Мада постоје и радови који указују да катетери са хидрофилним премазом, показују боље резултате од катетера премазаних нехидрофилном супстанцом (166). Нема разлике између једнократне и вишекратне употребе катетера за ризик од инфекције (167). Различите процедуре су описиване да редукују колонизацију бактерија код

вишекратно употребљених уринарних катетера, али нема још увек правог доказа и званичне потврде (167). Француски уролог Бетије (Beathie) је доказао да употреба, легуром сребра премазаних катетера, значајно редукује број уринарних инфекција код хоспитализованих пацијената са сталним катетером у кратком времену, али код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама то није још увек доказано (167).

Бенефит од антисептичким супстанцама обложених катетера, или инстилација у мокраћну бешику повидон јодида или неке друге антисептичке субстанце код пацијента на чистим интермитентним катетеризацијама није никад била доказана (167, 168).

Антибиотска профилакса

Радови Мортонa и сарадника нису подржали употребу антибиотске профилаксе за спречавање инфекције уротракта код пацијената са неурогеном мокраћном бешиком на чистим интермитентним катетеризацијама (169). Антибиотска профилакса је само значајно смањила учесталост асимтоматских бактеријурија у овој групи пацијената (169).. Недавна ажурирана анализа Кохране-а (Cochrane et al) која процењује антибиотску профилаксу код пацијената са дуготрајном катетеризацијом није била у могућности пружити препоруке за клиничку праксу у погледу профилаксе код пацијената са сталним катетером или код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама (170).

Антибиотска терапија

Терапија бактеријурије остаје и даље предмет бројних студија и истраживања са различитим препорукама и закључцима. Европска секција за инфекције у урологији је следећом табелом малим словима од а до ц градирала описала осетљивост узрочника на расположиве антимикуробне лекове (Табела Бр 4)

Степен	Осетљивост узрочног патогена на доступна антимикуробна средства
а	Патоген осетљив на најчешће коришћене антибиотике
б	Патоген делимично осетљив на најчешће коришћене антибиотике, али и не на антибиотике који се не употребљавају у првој линији у терапији уроинфекције
ц	Патоген мултирезистентан на најчешће коришћене антибиотике

Табела Бр 4: Степен осетљивости узрочника на расположиве антимикуробне лекове И на крају да закључимо.

1. Асимптоматска бактериурија се карактерише са више од 10^3 у мл урина узетим катетером или супрапубичном деривацијом у одсуству симптома повезаних са уринарним системом (прописаних од европске асоцијације уролога за уринарне инфекције)
2. Уринарна инфекција: присуство симптома уринарне инфекције прописано од стране Британске асоцијације уролога за инфекцију и позитивним налазом у урину (искључен други разлог инфекције)
3. Фебрилна инфекција уротракта је уринарна инфекцију уз повишену температуру (већа од 38°C) без нађеног другог узрока инфекције.
4. Стопа уринарних инфекција је дефинисана бројем уринарних инфекција у току једне године
5. Хоспитализација због уринарне инфекције је дефинисана као лечење уринарне инфекције у болничким условима, која је захтевала бар једну ноћ проведenu у болници.

1.12.0 Калкулоза код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама

Фактори ризика који доприносе настанку калкулозе код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама су: уринарна инфекција, хронична метаболична хиперхлоремичка ацидоза, продукција мукуса из цревног сегмента (171). Палмер и сарадници су дијагностиковали камен у мокраћној бешици у 53% пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама, код којих је урађена аугментација мокраћне бешике цревним сегментом (171) Међутим, описани су и случајеви формирања камена код пацијената са неурогеном дисфункцијом, који су на чистим интермитентним катетеризацијама, без аугментације мокраћне бешике.(172) Два су разлога који воде овој појави(172):

- пражњење мокраћне бешике чистим интермитентним катетеризацијама ствара стање интермитентне уринарне ретенције.

-прекомерна дистензија мокраћне бешике води компромитовању васкуларизације зида мокраћне бешике или цревног сегмента.

Ова два узрока у сваком случају смањују одбрамбене способности мокраћне бешике на инфекцију и секундарним путем су увод у формирање калкулуса (172). Стаза погодује формирању кристала у урину који у присуству инфекције лакше адхерирају за слузницу зида бешике. Неадекватно пражњење, било микцијом или путем чистих интермитентних катетеризација-а, (нпр. мали промер катетера који служи за пражњење) погодује формирању камена. Присуство хроничне инфекције и стазе урина у дужем периоду, су два главна фактора који погодују стварању каменова у мокраћној бешици. Блајт и сарадници су објавили да се калкулус формирао у 33% пацијената са ентероцистопластиком и континентном апендикозом, у поређењу са 21% код пацијената са неурогеном дисфункцијом на чистим катетеризацијама кроз нативну уретру (173).

Ми смо приказали наша искуства у формирању калкулуса код пацијената са различитом типовима континентне деривације са или без ентероцистопластике.

2. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Студија има делом ретроспективни, а делом проспективни карактер. Обухваћени су сви пацијенти са изведеном континентном везикостомом, услед различитих патоанатомских субстрата. Сви пацијенти су лечени на одељењу дечје урологије Универзитетске дечје клинике у Београду и Клиници за дечју хирургију у Крагујевцу чиме је испуњен основни услов случајног узорка.

Период истраживања је од 1987 до даљњег. У том периоду су осмишљене, изведене и приказана три типа континентних уринарних деривација као и објављена једна потпуно нова оперативна техника (препуцијумска континентна везикостома). Сви пацијенти су подељени у три групе по типовима континентних уринарних деривација: апендиковезикостома, препуцијумска везикостома и везикостома креирана дисталним уретером. Код сваког пацијента пратили смо период пре извођења алтернативног начина пражњења, време кад је урађена операција и позивали их периодично након операције.

Код сваког пацијента који је одговарао дефиницији узорка ове студије анализирани су:

1. Анамнестички подаци узети од родитеља пацијената, узраст, пол, породична оптерећеност, основна болест, пренатална дијагноза, проблеми с којима се сусрећу пацијенти пре извођења континентне уринарне деривације, период након операције (рани период до месец дана оперативног захвата и касни период након тога), ране и касне компликације, проблем са извођењем катетеризације или самокатетеризације, инфекције...
2. Лабораторијске анализе које су узете у разматрање: анализе за функцију бубрега (уреа, креатинин, ГФР) и за инфекцију (ККС, ЦРП, број леукоцита са леукоцитном формулом) налаз урина и уринокултуре.
3. Ехосонографски преглед подразумева: ехосонографске карактеристике бубрега (величина, дебљине и ехосонографске карактеристике паренхима, величина пијелона и морфологија чашица) затим мокраћне бешике (величина, капацитет, дебљина зида, резидуални урин). Прегледи су вршени у пренаталном периоду, постнатално у одређеним интервалима, непосредно пред оперативни захват, 1 и 3 месеца након хируршке интервенције и годишње праћење након тога.
4. Микциона цистоуретрографија (МЦУГ) са посебним освртом на карактеристике описа мокраћне бешике као и присуство везикоуретерног рефлукса. Код једног броја пацијената са аугментираним мокраћном бешиком приказаћемо је пре и после аугментације
5. Интравенска урографија са акцентом на аномалије уротракта и проценом функције бубрега, у последње време, код већине пацијената, је ова метода замењена нуклеарно-магнетном урографијом
6. Нуклеране студије, са проценом функције бубрега, су рађене пре и након извођења континентне везикостоме.

Методолошки поступак је једнак за цео узорак ове студије.

Експериментални рад:

Експериментални део рада се састоји у извођењу једне потпуно нове оперативне технике (препуцијумска везикостома), као и варијације оперативне технике у креирању континентне ветикостоме дисталним уретером без затварања врата мокраћне бешике.

Уз информисану сагласност родитеља изведене су хируршке интервенције чији неуспех би значио само губитак делића коже препуцијума и дела дисталног уретера који се, иначе, код циркумцизије и уретероцистонеостомије бацају. Код свих пацијената је тражена сагласност од родитеља и добијена у свим случајевима.(122)

Хируршка техника је заснована на принципима апендиковезикостоме описана од стране Митрофанова. После трансекције уретера, дистални уретер се изведе на кожу, уз пажљиву презервацију везикалне артерије. Уколико је рефлуксирајући уретер, рађена је —детрусор туннелинг! процедура или Лич Грегоар(Litch Gregoire) техника. Проксимални део уретерног кондуита се изведе на абдоминални зид у пределу леве или десне илијачне јаме. Стома је формирана употребом троугластог „ V "кожног флапа

Проксимални део уретера се уретероцистонеостомијом имплантира у мокраћну бешику. Уринарни катетер пласиран кроз везикостомију се уклања између друге и треће недеље након операције, а пре почетка извођења чистих интермитентних катетеризација.

Специфичност наше технике се огледа и у томе:

- А) што у нашој серији пацијената није затваран врат мокраћне бешике,
- Б) никада није рађена компликована транс-уретеро-уретеростома коју препоручује и сам Митрофанов,
- Ц) уретер је имплантиран на потпуно новом месту на зиду мокраћне бешике (уретероцистонеостомија).

2.1.1 Врста студије

Клиничка, опсервациона, аналитичка, ретроспективно-проспективна студијасерија случајева.

2.1.2 Популација која се истражује

Истраживање ће обухватити децу оба пола, узраста од 3 до 18 година којима је изведена континентна везикостома, различитих патоанатомских субстрата, на Универзитетској дечјој клиници у Београду и Клиници за дечју хирургију КЦ Крагујевац.

2.1.3 Узорковање

У студији ће се користити метод случајног узорка (пацијенти који задовољавају критеријуме).

Укључујући критеријуми:

Неурогена дисфункција мокраћне бешике,
Пацијенти са аномалијом уротракта,

Пацијенти са аномалним развојем кичмене мождине,
Пацијенти на чистим интермитентним катетеризацијама,
Пацијенти којима је изведен неки од типова континентне уринарне деривације, Минимум три године праћен од стране лекара на Клиници где је изведена континентна везикостомија,
Потписан формулар информисаног пристанка.

Искључујући критеријуми:

Пацијенти који не користе чисте интермитентне катетеризације,
Пацијенти који се самокатетеризују, или их родитељи катетеризују кроз нативну уретру,
Пацијенти којима је затворен врат мокраћне бешике,
Неурогена дисфункција мокраћне бешике узрокована стеченим неуролошким болестима или повредом кичмене мождине (мултипла склероза, неуропатије било ког порекла...),
Повреда кичмене мождине,
Пацијенти који користе друге методе пражњења мокраћне бешике (Креде-ов поступак),
Пацијент на другим методама катетеризације,
Старост изнад 18 година,
Пацијенти који нису обавили све дијагностичке процедуре.

2.1.4 Варијабле које се мере у студији

Независна варијабла:

- А) континентна везикостома креирана дисталним уретером,
- Б) континентна апендиковезикостома,
- Ц) континентна везикостома креирана од препуцијалног ткива,

Зависна варијабла:

1. Континентност

Уринарна континентност, дескриптивна варијабла, се дефинише као интервал кад је пацијент сув више од 4 сата,

Уринарна инконтинентност, дескриптивна варијабла, се дефинише као немогућност задржавања урина дуже од два сата. Успех континентне деривације смо приказали као :

- а) потпуно континентан,
- б) више од 50% сувог периода у односу на период када су чисте интермитентне катетеризације обављане кроз нативну уретру,
- ц) инконтинентан

2. Функција бубрега (16)

Функција бубрега, номинална варијабла, праћена кроз стопу гломеруларне филтрације, (ГФР) одређене непосредно пре извођења континентне деривације и три године након тога. Укупна стопа гломеруларне филтрације је укупан плазма клиренс ДТПА(99mTc диетилене триаминепентаацетик ацид) кориговане на 1,73м² површине тела. Радио изотоп је дат као једнократна ињекција. Значајно оштећење бубрежне функције се сматра уколико је ГФР нижи више од 25% од преоперативне вредности. Сепаратни ГФР је добијен реналном сцинтиграфијом са ДТПА као контрастним средством.

3. Инфекције уротракта, дескриптивна варијабла:
 - a) Присуство микроорганизама унутар уротракта без клиничких симптома називамо асимптоматском бактериуријом,
 - b) Присуство сигнификантне бактериурије праћене знацима или симптомима инфекције уротракта називамо симптоматском уринарном инфекцијом.
 - c) Сигнификантна бактериурија код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама се дефинише као број 10^3 бактерија у једном милилитру урина извученим уринарним катетером кроз континетну везикостому (дефиниција европске асоцијације уролога, секција за инфекције у урологији),
4. a) Ране компликације, дескриптивна варијабла: компликације које се јављају унутар прве године након изведене континетне везикостоме,
 - b) Касне компликације, дескриптивна варијабла: су компликације које се јављају годину дана након изведене континетне везикостоме.

2.1.5 Снага студије и величина узорка

Величина узорка се одређује на основу следећих статистичких параметара:

1. нивоа статистичке значајности од 5% (величина грешке, типа алфа=0,05),
2. најмање вредности снаге студија од 80%, интервал поверења 95%,
3. дистрибуције пацијената међу упоређиваним групама у односу 1:1,
4. величине ефекта преузете из студије публикације: Радојчић З. et al: Refluxing megaureter for the Mitrofanoff channel using continent extravesical detrusor tunneling procedure. J.Uro.174(2):693-5, (121) где је код испитаника са изведеном континетном везикостомом креираном дисталним уретером, показано да је успешност испитиване везикостоме била 80% (27 од 33 пацијената), а ако претпоставимо да је за 30% (величина ефекта од 0,3 је горња граница минималне клиничке значајности) она успешнија од апендиковезикостоме и препуцијалне везикостоме, уз ниво статистичке значајности алфа од 0,05 и минималну снагу студије од 80% добијемо коришћењем Хи квадрат теста (таблица контигенције) да је потребно најмање 36 пацијента (по 12 за сваку групу) како бисмо доказали радну хипотезу истраживања са разумним степеном вероватноће.

2.1.6 Статистичка анализа

У сврху сумирања добијених резултата студије у светри групе испитаника користићемо стандардне статистичке параметре и то:

А) нумерички (континуални подаци) у зависности од врсте расподеле израчунате на основу Колмогоров-Смирнов, или Шапиро-Вилк теста, биће приказани као средња вредност или стандардна девијација у случају нормалне дистрибуције,

односно као медијана и интерквартални ринг (IQP) уколико подаци не прате нормалну расподелу.

Б) категоријске варијабле приказаћемо као апсолутне и релативне показатеље заступљености појединих категорија, тј број пацијената, пропорција или процентуална заступљеност.

Разлике између континуалних и нумеричких варијабли пре и после интервенције у засебним групама испитаника утврдићемо упареним Студентовим Т-тестом (за везане узорке), односно његовом непараметријском алтернативом Вилкоксоновим тестом еквивалентних парова. Значајност разлике у категоријским варијаблама пре и после интервенције биће испитана варијантом χ^2 теста, МекНемар (McNemar) тестом ако будемо имали дихотомна обележја, односно Кохреановим Q тестом или χ^2 тестом у случају више од две категорије.

Значајност разлике у независном збуњујућем и зависном континуалним варијаблама пре и после интервенције биће испитана АНОВА тестом (у случају нормалне расподеле), односно непараметријским Крускал-Волс тестом (у случају да расподела није нормална) као и χ^2 квадрат тестом код категорисаних варијабли.

Аналитичка процена повезаности узрока и исхода утврдиће се мулти и биваријантним регресионим статистичким методама (мултипла линеарна регресија, бинарна логистичка регресија), применом модела коригованог за утицај других независних и збуњујућих варијабли. Процена везе приказана вредношћу коригованог односа шанси (Odds ratio) са припадајућим 95% интервалом поверења. За све статистичке прорачуне ниво значајности подешен је на стандард 5% (0,05). Анализе ће бити урађене у комерцијалном статистичком програму —СПСС версион 20.01.

3.ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

Циљеви истраживања

1. Утврдити ефекат чистих интермитентних катетеризација на бубрежну функцију,
2. Одредити улогу чистих интермитентних катетеризација за социјалну и друштвену реадаптацију пацијената,
3. Одредити уже индикације за поједине типове континентних везикостома,
4. Упоредити промену бубрежне функције у односу на поједине типове континентних везикостома и време увођења чистих интермитентних катетеризација,
5. Упоредити континентност у односу на тип везикостоме,
6. Упоредити ране и касне компликације појединих континентних везикостомаУ

Хипотезе

1. Увођење чистих интермитентних катетеризација доводи до значајног побољашња бубрежне функције,
2. Постоји значајна разлика између појединих континентних везикостома у погледу постизања континентности, промену бубрежне функције, раних и касних компликација, броју уринарних инфекција, лакоће извођења самокатетеризација,
3. Континентне везикостома изведена коришћењем дисталног уретера има значајне предности у односу на континентне везикостоме креиране од других ткива.

4. РЕЗУЛТАТИ РАДА

У оквиру овог истраживања обухваћена су 74 пацијента код којих је изведена континентна везикостома. Изведено је 5 различитих типова везикостома и то: апендиковезикостома, везикостома дисталним уретером, препуцијумска везикостома, везикостома илеумом (Монтијева операција) и бешична везикостома. Расподела пацијената по типовима стома приказана је у *Табели бр 5*.

4.1 Врсте примењених континентних везикостомија.

ТИП ОПЕРАЦИЈЕ	БР болесника	ПРОЦЕНАТ %
Апендиковезикостома	31	41,3 %
Везикостома дист.уретером	27	36,0%
Препуцијумска везикостома	10	13,3%
Везикостома танкоцревним сегментима	4	5,3%
Везикостома тубуларизованим режњем мокраћне бешике	2	2,7%
УКУПНО	74	100%

Табела Бр 5: Врсте примењених континентних везикостомија

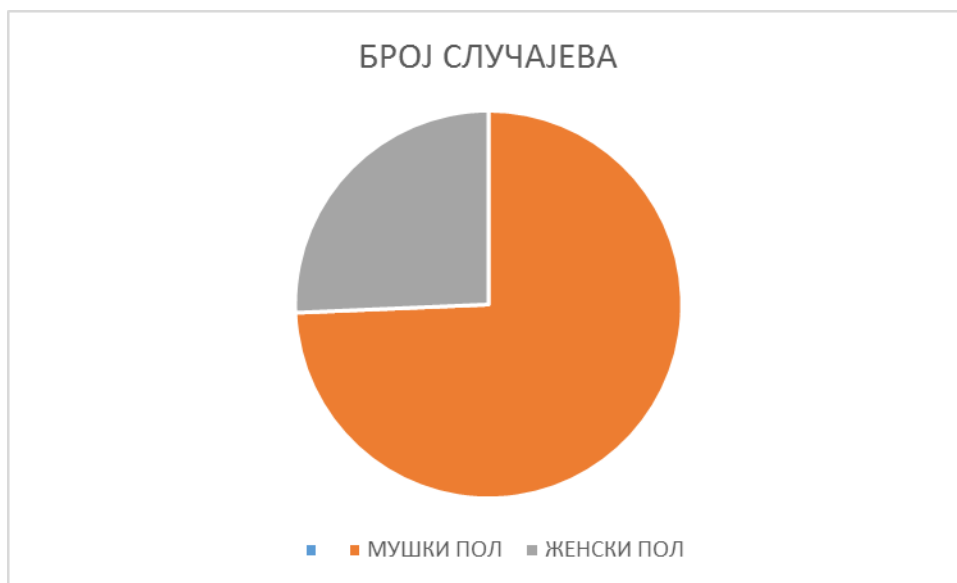


Графикон Бр 1: Врсте примењених континентних везикостомија.

4.2 Расподела пацијената са континентном везикостомијом према полу

ПОЛ	БРОЈ СЛУЧАЈЕВА	ПРОЦЕНАТ
МУШКИ ПОЛ	55	74,3%
ЖЕНСКИ ПОЛ	19	25,7%
УКУПНО	74	100%

Табела Бр 6: Расподела пацијената са континентном везикостомијом према полу

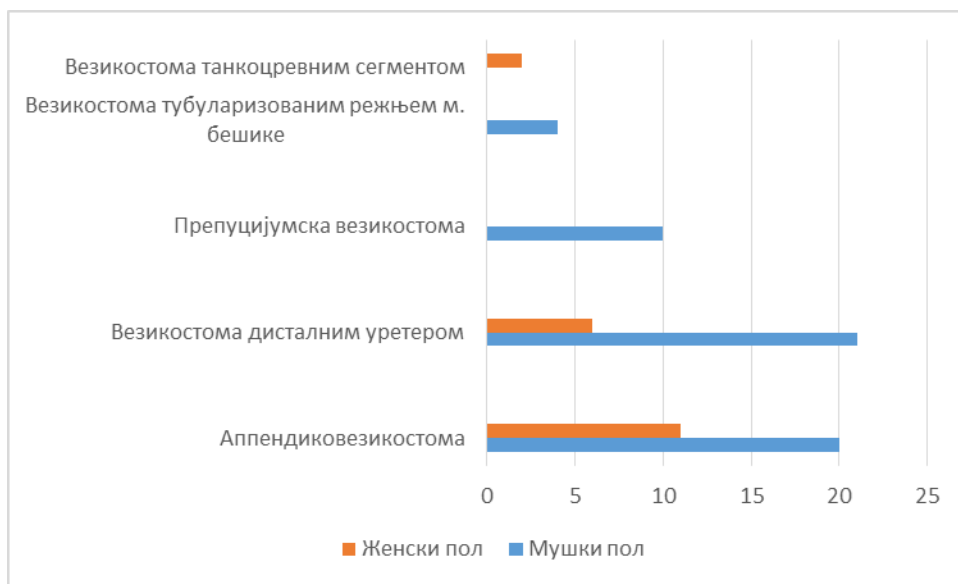


Графикон Бр 2: Расподела пацијената са континентном везикостомом по полу

Врста операције	Мушки пол	Женски пол	Укупно	%
Аппендиковезикостома	20	11	31	41,9
Везикостома дисталним уретером	21	6	27	36,4
Препуцијумска везикостома	10	0	10	13,5
Везикостома тубуларизованим режњем м. бешике	4	0	4	0,55
Везикостома танкоцревним сегментом	0	2	2	0,27
Укупно	55	19	74	100%
Процент	74,3%	25,7%	100%	

Табела Бр 7: Расподела пацијената по типу континентне везикостомије и према полу

Коментар: Пол није имао утицај на избор типа континентне деривације осим у случају препуцијумске везикостоме која је примењена само код мушког пола.



Графикон Бр 3: Графички приказан однос пола према врстама операције

4.3 Расподела типова континентне деривације у односу на патолошки субстрат

Клиничке карактеристике	Апендикозна везикостома	Везикостома дист. уретером	Препуцијумска везикостома	Укупно
Аномалије развоја ЦНС	10(38,5%)	4(15,4%)	12(46,1%)	30(30,5%)
Екстрофијаеписпадија комплекс	8(80%)	2(20%)	0	10(12,2%)
Валвула задње уретре	3(15,8%)	7(47,4%)	7(36,8%)	17(22,4%)
Експанзивни процес	2(33,3%)	0	4(66,7%)	5(7,3%)
Неурогена дисфункција м. бешике	2(25%)	5(62,5%)	1(12,5%)	6(10,82%)
Друге болести	8(33%)	12(50%)	4(16,7%)	6(27,6)
Средње време праћења	19,7 г	14,9г	10,9г	17,8
Локација стоме а) Умбиликална б) Не умбиликална	7 24	0 27	.3 .7	.10 .77
Аугментирана мокраћна бешика	10	6	3	18

Табела Бр 8: Расподела типова континентних везикостома према основној болести

Коментар: Није постојала статистичка значајна повезаност између основне болести и врсте континентне везикостоме, $p=0,061$. Основна болест нема статистички значајан утицај на избор континентне везикостоме.

Избор типа континентне деривације је имао значајни утицај на локацију стоме. Зато је континентна везикостома креирана дисталним уретером у готово стопроцентном случају била постављена ван пупка ($p=0,0018$).

4.4 Пренатална дијагностика

Од 74 пацијената са континентном везикостомом, разних основних патолошких супстрата, код 24 или 32,43 % су верификоване промене пренатално. Промене су описане као цистична промена у абдомену, проширен пкс или увећана мокраћна бешика. Највећи број пренатално дијагностикованих промена је било у последњих десет година.

Патоанатомска промена	Бр пацијената	%
Цистична промена у абдомену	11	14,86
Проширен ПКС	8	10,82%
Увећана мокраћна бешика	5	6,76%
Мијеломенингоцела	4	32,43%
Укупно	28	100%

Табела Бр 9: Пренатално виђене аномалије код пацијената са континентном везикостомијом

Три најважнија циља увођења континентних деривација су:

1. Очување функције бубрега,
2. Континентност,
3. Смањење броја инфекција уротракта.

4.5 Функција бубрега

Следећа испитивања су била везана значај чистих интермитентних катетеризација, без обзира на врсту изведене континентне стоме.

Циљ је био приказати промене у реналној функцији као и квалитету живота увођењем ових операција. Параметри за процену реналне функције су нам били лабораторисјки налази урее и креатинина као и стопа гломеруларне филтрације. За ово истраживање имали смо 29 пацијената, а време праћења је износило три године. Процена функције је рађена годину дана пре изведене континентне деривације као и једну и три године након тога.

Овај однос је приказан следећом Табелом бр 10

		СРЕДЊА ВРЕДНОСТ	Н	СД
ПАР 1	УРЕА ПРЕ	11,8897	29	1,5697
	УРЕА 1Г	6,7000	29	1,6499
ПАР 2	УРЕА ПРЕ ОП	11,8897	29	1,5697
	УРЕА 3Г ПОСЛЕ	8,2552	29	1,9309
ПАР 3	УРЕА 1Г ПОСЛЕ	6,7000	29	1,6499
	УРЕА 3Г ПОСЛЕ	8,2552	29	1,9309
ПАР 4	КРЕАТ ПРЕ ОП	149,2414	29	14,8388
	КРЕАТ 1Г ПОСЛЕ	88,7931	29	15,1996
ПАР 5	КРЕАТ ПРЕ ОП	149,2414	29	14,8388
	КРЕАТ 3Г ПОСЛЕ	105,8966	29	20,2914
ПАР 6	КРЕАТ 1Г ПОСЛЕ	88,7931	29	15,1996
	КРЕАТ 3Г ПОСЛЕ	105,8966	29	20,2914
ПАР 7	ГФР ПРЕ ОП	70,3793	29	10,4212
	ГФР 1Г ПОСЛЕ	79,3103	29	18,7066
ПАР 8	ГФР ПРЕ ОП	70,3793	29	10,4212
	ГФР 3Г ПОСЛЕ	80,3793	29	13,6837
ПАР 9	ГФР 1Г ПОСЛЕ	79,3103	29	18,7066
	ГФР 3Г ПОСЛЕ	80,3793	29	13,6837

Табела Бр 10: Средња вредност урее, креатинина и ГФР пре и након изведене континентне везикостомије

	Средња вредност	СД	t	дф	тест
Уреа пре оп Уреа 1 г после	5,1897	1,7867	15,642	28	,000
Уреа пре оп – Уреа 3 г после	3,6345	1,9277	10,153	28	,000
Уреа 1 г после оп- Уреа 3 г посл	-1,5552	,9800	-8,546	28	,000
Креат. пре оп - креат. 1 г после	60,4483	20,611 3	15,793	28	,000
Креат. пре оп. – Креат. 3 г. после	43,3448	24,920 3	9,367	28	,000
Креат. 1 г. после – Креат 3 г. после оп	-17,1034	11,953	-7,698	28	,000
ГФР пре оп.- ГФР 1 г после	-8,9310	14,899 5	-3,228	28	,003
ГФР пре оп. – ГФР 3 г. после	-10,0000	6,6655	-8,079	28	,000
ГФР 1 г. после оп - ГФР 3.г. после	-1,0690	12,241 4	-,470	28	.,642

Табела бр 11: Просечна вредност уреје, креатинина и ГФР пре и након изведене континетне уринарне деривације

Коментар 1:

Разлике у вредности уреје пре отварања стоме и после годину дана су високо статистички значајне ($p=0,001$).

Разлике у вредности уреје пре отварања стоме и после 3 године су високо статистички значајне ($p=0,001$).

Разлике у вредности уреје после годину дана и после 3 године су статистички значајне ($p=0,071$).



Графикон Бр 4: Просечна вредност урее пре, једну и три године после операције

Коментар 2:

Разлике у вредности креатинина пре отварања стоме и после годину дана су високо статистички значајне ($P = 0,001$).

Разлике у вредности креатинина пре отварања стоме и после 3 године су високо статистички значајне ($P = 0,001$).

Разлике у вредности креатинина после годину дана и после 3 године су статистички значајне ($P = 0,066$).



Графикон Бр 5: Просечна вредност креатинина пре, једну и три године после операције

Коментар 3:

Разлике у вредности ГФР пре отварања стоме и после годину дана су статистички значајне ($p=0,003$).

Разлике у вредности ГФР пре отварања стоме и после 3 године су статистички значајне ($p=0,001$).

Разлике у вредности ГФР после годину дана и после 3 године су статистички значајне ($p = 0,0642$).



Графикон Бр 6: Просечна вредност стопе ГФР пре, једну и три године после операције

Закључак: Увођење чистих интермитентних катетеризација је значајно побољшало реналну функцију исказану кроз сва три параметра.

У даљем току смо тестирали функцију бубрега пре, једну годину после и три године после операције по типовима континентних везикостома и добили следеће резултате:
Промена вредности урее према врсти операције

УРЕА1-2

Тип операције	Н	Средња вредност	Стандардна девијација	Стандардна грешка	Мин	Мах
Аппендиковезикостома	11	5,0364	1,9765	,5959	2,10	8,30
Везикостома дисталним уретером	11	5,7909	1,6065	,4844	3,00	8,80
Препуцијумска везикостома	8	5,1600	1,1104	,4966	3,60	6,30
Везикостома тубуларизованим режњем м. бешике	1	4,4000	,	,	1,40	1,40
Везикостома танкоцревним сегментом	1	4,2000	,	,	4,20	4,20
Укупно	29	5,1897	1,7867	,3318	1,40	8,80

Табела Бр:12 Статистичка обрада вредности урее пре операције и једну годину после

АНОВА тест
УРЕА1-2

	Σ	ДФ	Ф	Тест
Између група	19,580	4	1,683	0,187
Унутар групе	69,807	24		
Укупно	89,387	28		

Табела Бр 13: Статистичка обрада вредности урее пре операције и годину дана након операције између испитиваних група -АНОВА тест

Коментар: Промене вредности урее пре отварања стоме и после годину дана нису статистички значајне између појединих КВ ($p=0,187$).

УРЕА 1-3

Тип операције	Н	Средња вредност	СД	Стд грешка	Мин	Мах
Аппендиковезикостома	11	3,1364	1,8742	,5651	,00	6,10
Везикостома дисталним уретером	11	4,4455	2,1393	,6450	-,40	7,70
Препуцијумска везикостома	5	3,6200	1,3330	,5962	1,90	5,50
Везикостома тубуларизованим режњем м. бешике	1	1,5000	,	,	1,50	1,50
Везикостома танкоцревним сегментом	1	2,4000	,	,	2,40	2,40
Укупно	29	3,6345	1,9277	,3580	-,40	7,70

Табела Бр 12: Статистичка обрада вредности урее између једне године и три године после операције

АНОВА тест
УРЕА1-3

	Σ	Дф	Ф	
Између група	16,045	4	1.094	0,382
Унутар групе	88,001	24		
Укупно	104,046	28		

Табела Бр 14: АНОВА тест

Коментар: Промене вредности уреје пре отварања стоме и после 3 године између врста операција нису статистички значајне ($p = 0,382$).

4.5.1 Промене вредности креатинина према врсти континетне деривације

КРЕАТ1-2

Тип операције	Н	Средња вредност	СД	Стдр грешка	Мин	мах
Аппендиковезикостома	11	68,8182	20,5076	6,1833	40,00	87,00
Везикостома дисталним уретером	11	60,9091	19,6135	5,9137	28,00	91,00
Препуцијумска везикостома	5	50,6000	18,7963	8,4060	34,00	83,00
Везикостома тубуларизованим режњем м. бешике	1	40,0000	,	,	40,00	40,00
Везикостома танкоцревним сегментима	1	33,0000	,	,	33,00	33,00
Укупно	29	60,4483	20,6113	3,8274	28,00	91,00

Табела Бр 15: Статистичка обрада вредности креатинина пре операције и једну годину после операције, по типу операције.

АНОВА КРЕАТ1-3

	Σ	дф	Ф	тест
Између група	2429,427	4	1,540	0,223
Унутар групе	9465,745	24		
Укупно	11895,172	28		

Табела Бр 16: АНОВА тест

Коментар: Промене вредности креатинина пре отварања стоме и после годину дана, између врста операција нису статистички значајне ($p=0,223$).

Тип операције	Н	Средња вредност	СД	Стд грешка	мин	мах
Аппендиковесицостома	11	45,9091	32,7428	9,8723	2,00	77,00
Везикостома дисталним уретером	11	49,5455	15,1945	4,5813	29,00	77,00
Препуцијумска везикостома	5	33,2000	23,7950	10,6414	15,00	73,00
Везикостома тубуларизованим режњем м. бешике	1	25,0000	,	,	25,00	25,00
Везикостома танкоцревним сегментом	1	16,0000	,	,	16,00	16,00
Укупно						

Табела Бр 17: Статистичка обрада вредности креатинина једну годину пре и три године после операције по типу операције (КВ)

АНОВА
КРЕАТ1-3

	Σ	ДФ	Ф	тест
Између група	2094,115	4	0,822	0,524
Унутар групе	15294,436	24		
Укупно	17388,552	28		

Табела Бр 18: АНОВА тест

Коментар: Промене креатинина пре отварања стоме и после 3 године између врста операција нису статистички значајне ($p = 0,382$).

4.5.2 Промена вредности ГФР према врсти операције ГФР1-2

ТИП ВЕЗИКОСТОМЕ	Н	Средња вредност	СД	Стдр греска	мин	мах
Апендиковезикостома	11	10,4545	3,8305	1,1549	-16,00	-3,00
Везикостома дисталним уретером	11	11,6364	6,5920	1,9876	-20,00	-2,00
Препуцијумска везикостома	5	1,6000	35,1682	15,7277	-27,00	63,00
Везикостома тубуларизованим режњем м. бешике	1	14,0000	,	,	-14,00	-14,00
Везикостома танкоцревним сегментима	1	-10,0000	,	,	-10,00	-10,00
УКУПНО	29	-8,9310	14,8995	2,7668	-27,00	63,00

Табела Бр 18: Статистичка обрада ГФР пре операције и једне године после

	Σ	ДФ	Ф	тест
Између група	687,389	4	,746	0,570
Унутар групе	5528,473	24		
Укупно	6215,862	28		

Табела Бр 19: АНОВА тест

Коментар: Промене ГФР пре отварања стоме и после годину дана, између врста операција нису статистички значајне ($P=0,570$).

ТИП ВЕЗИКОСТОМЕ	Н	Средња вредност	СД	Стдр греска	мин	мах
Аппендиковесицистома	11	-7,3636	5,6084	1,6910	-14,00	5,00
Везикостома дисталним уретером	11	-13,8182	6,3846	1,9250	-24,00	,00
Препуцијумска везикостома	5	-7,0000	7,7136	3,4496	-14,00	6,00
Везикостома тубуларизованим режњем м. бешике	1	-11,0000	,	,	-11,00	-11,00
Везикостома танкоцревним сегментом	1	-11,0000	,	,	-11,00	-11,00
УКУПНО	29	-10,0000	6,6655	1,2377	-24,00	6,00

Табела Бр 20: Статистичка обрада вредности ГФР између једне године и три године после операције.

АНОВА 1-3

	Σ	ДФ	Ф	тест	
Између група	283,818	4	1,774	0,167	
Унутар групе	960,182	24			
Укупно	1244,000	28			

Табела Бр 21: АНОВА

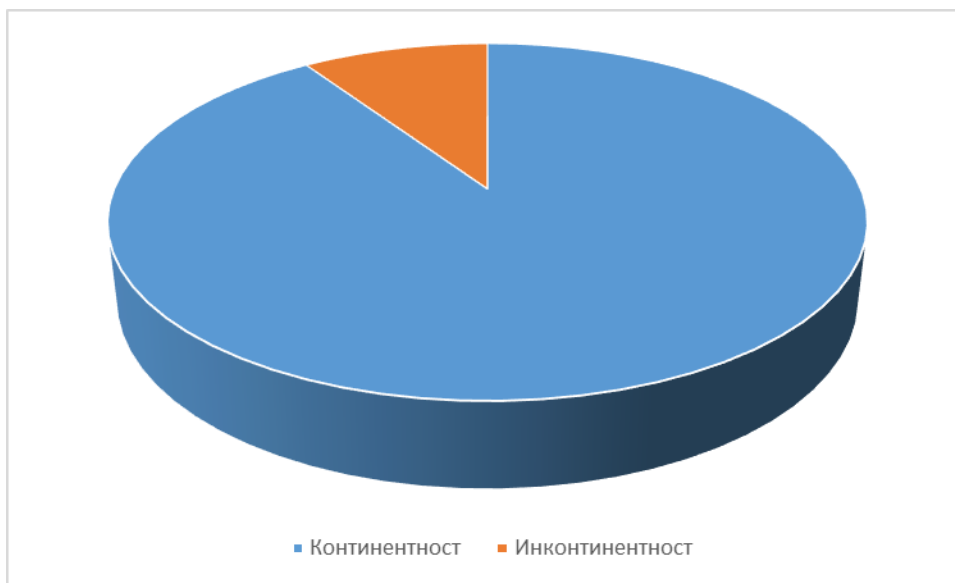
Коментар: Промене вредности ГФР пре отварања стоме и после 3 године, између врста операција, нису статистички значајне ($p=0,167$).

4.6 КОНТИНЕНТНОСТ

4.6.1 Постигнута континентност

Континентност	67	91,55%
Инконтинентност	7	9,45%
Укупно	74	100%

Табела Бр22 : Однос континентних и инконтинентних у нашој серији пацијента

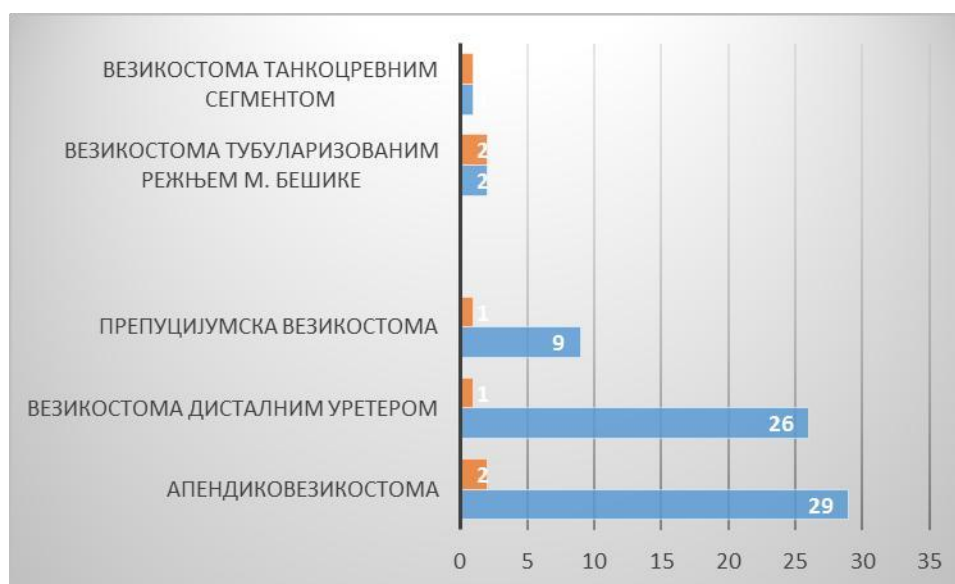


Графикон Бр 7: Графички приказ континентних и инконтинентних пацијената после уведене континентне везикостомије

4.6.2 Постигнута континентност у односу на тип везикостоме

Врсте везикостоме	континентни	инконтинентни	укупно
Апендиковезикостома	29	2	31
Везикостома дисталним уретером	26	1	27
Препуцијумска везикостома	9	1	10
Везикостома тубуларизованим режњем м. бешике	2	2	4
Везикостома танкоцревним сегментом	1	1	2
Укупно	67	7	74

Табела Бр 23: Континентност у односу на тип везикостоме



Графикон Бр 8: Графички приказ односа континентних и инконтинентних пацијената по типовима везикостоме

Коментар 1: Висок проценат постигнуте континентности употребом Митрофаноф принципа, постоји високо статистички значајна разлика у пацијената пре и после операције тј увођења континентне везикостоме.

Коментар 2: Нема статистички значајне разлике између типа континентне везикостоме и континентности П-0,065. Осим у случају континентне везикостоме танкоцревним сегментом васкуларизованим тубусом мокраћне бешике који због малог броја случаја нема статистичку релевантност

У даљем току смо пратили број хируршких интервенција до постизања континентности и приказали следећом табелом:

Бр интервенција до постизања континентности	Укупно
Континентност после прве интервенције	50
%	70,27%
Континентност после друге интервенције	11
%	14,86%
Континентност после треће интервенције	4
%	5,42%
Није континентан	7
%	9,45%
Укупно	74
%	100%

Табела Бр 24: Учесталост континентности у односу на број интервенција

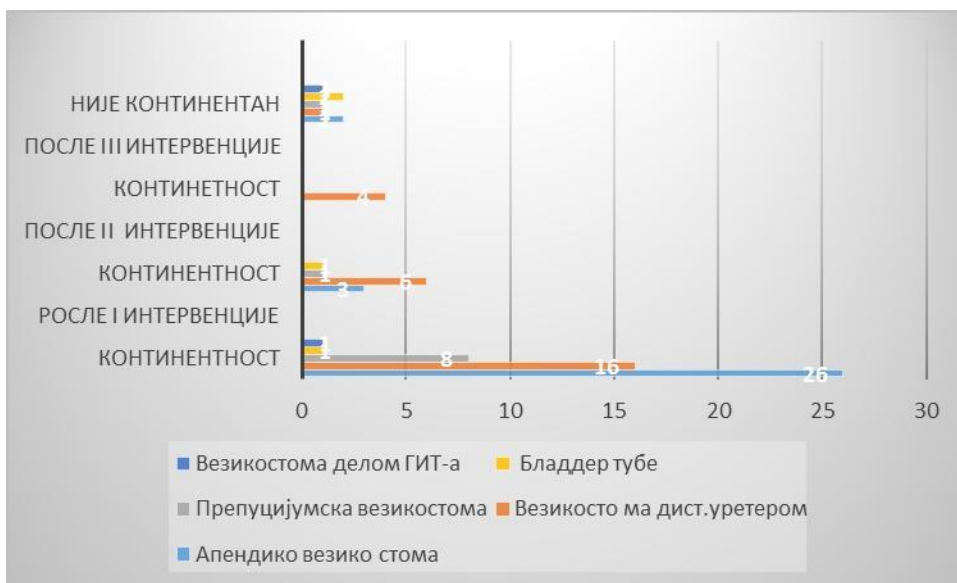


Графикон Бр 9: Учесталост континентности у односу на број интервенација **Коментар:** Врста операције и континентност су независни ($P=0,398$).

4.6.3 Постигнута континентност у односу на број операција и на тип континентне деривације

	Апендикозно-везикуларна стома	Везикуларна дист. уретером	Препуцијумска везикуларна стома	Бешични режањ	Везикуларна стома а делом ГИТ-а
Континентност после I интервенције	28	16	8	1	1
Континентност после II интервенције	1	6	1	1	
Континентност после III интервенције		4			
Није континентан	2	1	1	2	1
Укупно %	31	27	10	4	2

Табела Бр25: Постигнута континентност у односу на број операција и тип континентне везикостоме



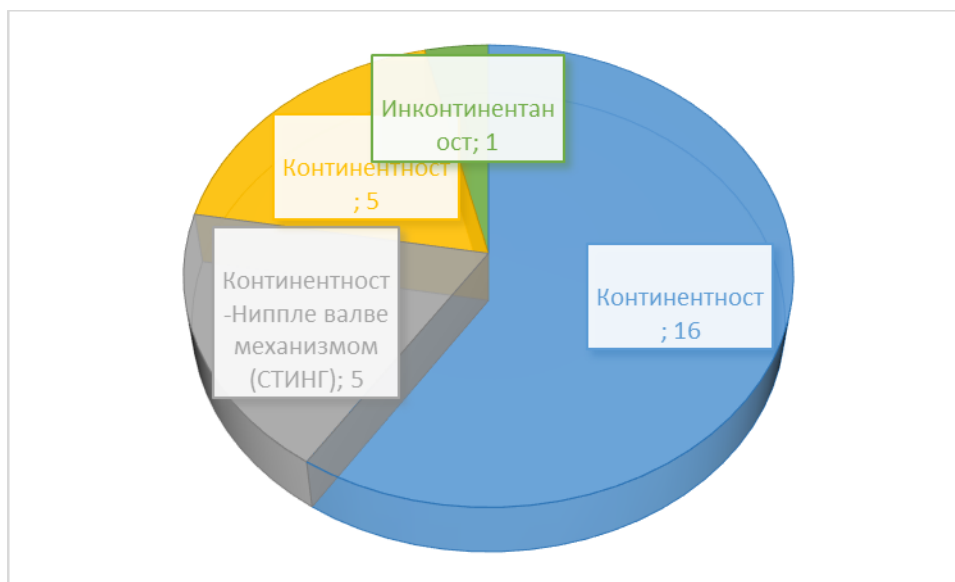
Графикон Бр 10: Постигнута континентност у односу на број операција и тип континентне везикостоме

Коментар: Врста операције и број интервенција до постизања континентности су зависни ($p=0,011$). Највећи број друге и треће интервенције се десио после КВ дисталним уретером.

Континентност, у групи континентне везикостомије креиране дисталним уретером, смо постигли једном од следећих хируршких интервенција:

Тип употребљеног антирефлукс механизма	Бр случајева	Процент %
Континентност флап валве механизмом	16	59,26%
Континентност-Ниппле валве механизмом (СТИНГ)	5	18,51%
Континентност флап+ ниппл валве	5	18,51%
Инконтинентаност	1	03,72%
Укупно	27	100%

Табела Бр 26: Постигнута континентност код континентне везикостомије креиране дисталним уретером



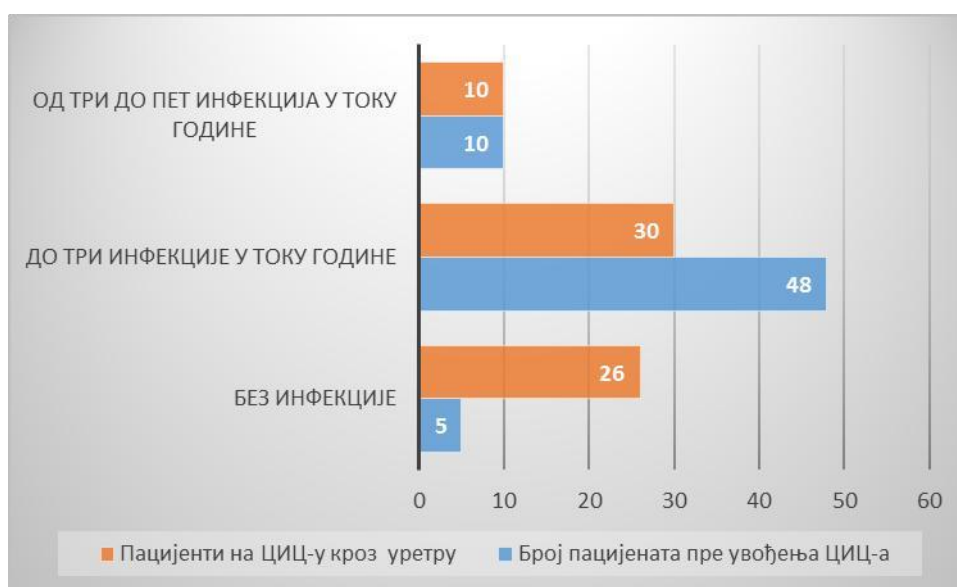
Графикон Бр 11: Типови антирефлукс механизма у нашој серији КВ са дисталним уретером

4.7. Инфекције

Број пацијената	Број пацијената пре увођења ЦИЦ-а	Пацијенти на ЦИЦ-у кроз уретру
Без инфекције	5	26
До три инфекције у току године	48	30
Од три до пет инфекција у току године	10	10
Више од пет инфекција у току године	11	8
Укупно	74	74

Табела Бр: 27 Број пацијената са инфекцијом уротракта пре увођења чистих интермитентних катетеризација и након тога

Коментар: χ^2 тест $p=0,0023$ ($P<0.005$). Постоји статистички значајна разлика између испитиваних група, чешће су инфекције пре увођења чистих интермитентних катетеризација.



Графикон Бр 12: Графички приказ броја пацијената са инфекцијом уротракта пре и након увођења чистих интермитентних актетеризација

	Пацијенти без изведене КВ	Пацијенти са изведеном КВ	п
Број пацијената са позитвним налазом у урину	74	38	
Уринарна инфекција	66	15	0,651
Асимптоматска бактериурија	8	23	0,75
Типови микроорганизама изолованих у уринокултури			
Е.коли	61(83%)	18(13,38%)	0,055
Остали микроорганизми (не Е. коли микроорганизми)	29	13	
<i>Клебсиелла сп.</i>	10	2	
<i>Ентероцоциус сп.</i>	6	1	
<i>Псеудомонас сп.</i>	4	1	
<i>Протеус сп.</i>	2	1	
<i>Ентеробацтер сп.</i>	2	5	
<i>Цитробацтер сп.</i>	3	/	
<i>Стрептоцоциус сп.</i>	2	/	
<i>Стапхилоцоциус ае</i>	2	3	
Резистенција на антибиотик			
<i>Гарамуцин</i>	3	1	
<i>Цефотаксим</i>	2	1	0,52
<i>Нитрофурантоин</i>	12	5	0,21
<i>Цефалехин</i>	10	8	/
<i>Нетилмуцин</i>	/	1	/
<i>Амикацин</i>	1	/	/
<i>Импипенем</i>	1	/	/
<i>Цефазолин</i>	1	2	0,87
<i>Цо-тримохасоле</i>	34	20	0,001
<i>Ампицилин</i>			

Табела Бр 28: Типови микроорганизама и њихова опсетљивост на поједине антибиотике пре И након изведене континентне везикостоме

Коментар: Е.коли је најчешћи микроорганизам, пронађена је код 83% пацијената пре изведене континентне везикостоме и 13,38% пацијената са изведеном континентном

везикостомијом . Виђена је статистички значајна разлика у погледу врста микроорганизама код пацијената пре И након изведене континетне деривације ($p = 0,055$).

Нема значајне разлике у погледу резистентности на антибиотик осим у случају за ко-тромохасол где је резистеност значјно већа била код пацијената пре изведене континетне деривације ($p=0,001$)

Број пацијената	Пацијенти на ЦИЦ-у без КВ	Пацијенти на ЦИЦ-у са КВ
Уринарна инфекција	66	28
Асимтоматска бактеријурија	8	36
Стерилна уринокултура	0	10
Укупно	74	74

Табела Бр 28: Учесталост инфекција уротракта код пацијената на чистим интермитентним катетерзацијама са или без континетне везикостоме

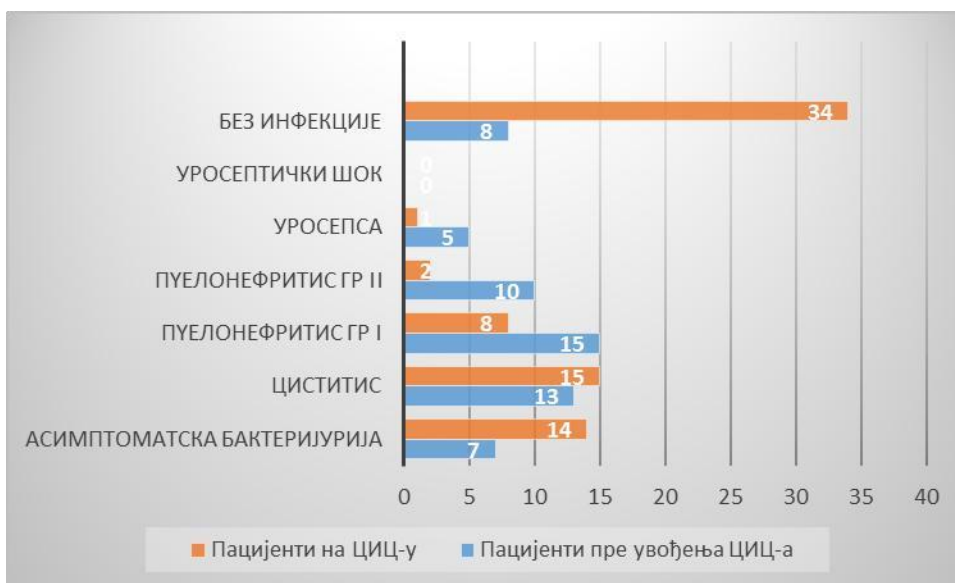
Коментар: $p=0,651$ χ^2 тест нема статистички значајне разлике у инциденци уринарних инфекција између пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама без изведене континетне везикостоме и након изведене континетне везикостоме.



Графикон Бр 12 Учесталост инфекција уротракта код пацијената на чистим интермитентним катетерзацијама са или без континетне везикостоме

Врста уринарне инфекције	Пацијенти пре увођења ЦИЦ-а	Пацијенти на ЦИЦ-у
Асимптоматска бактеријурија	7	14
Циститис	13	15
Пуелонефритис гр I	15	8
Пуелонефритис гр II	10	2
Уросепса	5	1
Уросептички шок	0	0
Без инфекције	8	34

Табела Бр 29: Врста уринарне инфекције, код исте групе испитаника, пре и после увођења чистих интермитентних катетеризација **Коментар** АНОВА тест $p=0,171$: Значајно већи број пацијената без инфекције након увођења чистих интермитентних катетеризација. Запажена јесмањење броја тешких уринарних инфекција (уросепса и пијелонефритис гр III) у групи на чистим интермитентним катетеризацијама. Нема значјане у разлике између две групе у лакшим инфекцијама уротракта (асимптоматска бактеријурија, циститис, пијелонефритис гр I)



Графикон Бр 14: Градација уринарне инфекције

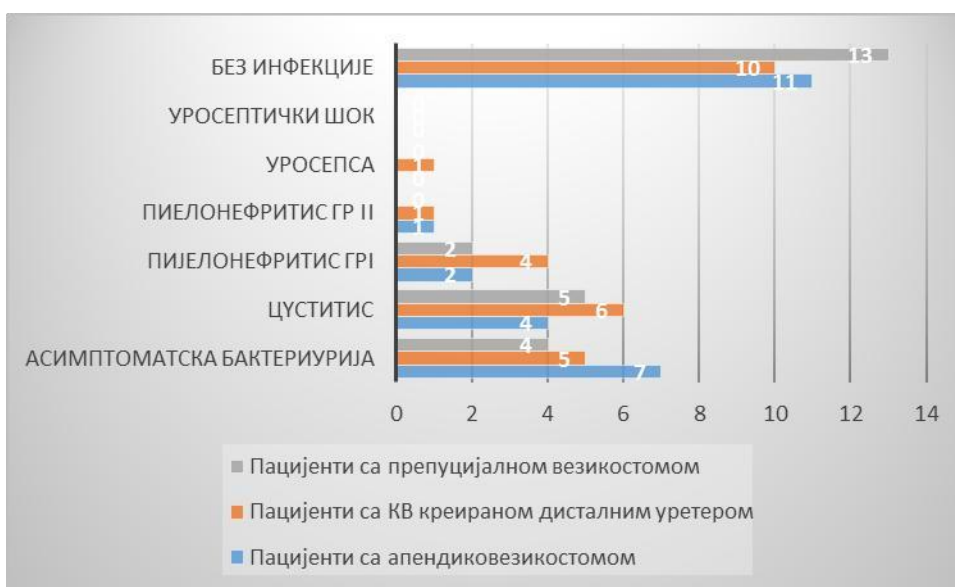
Клинички знаци и симптоми код пацијената са уринарном инфекцијом	Пацијенти на ЦИЦ-у без КВ	Пацијенти на ЦИЦ-у са КВ	p
Бол у трбуху	13	12	0,691
Повишена температура	28	10	0,352
Нелагодност при убацивању катетера	54	2	0,0029
Повишена температура	19	7	0,213
Мучнина и повраћање	9	5	0,313
Укупан број пацијента са уринарном инфекцијом	66	15	

Табела Бр 30: Клинички симптоми пацијената са уринарном инфекцијом Коментар: Статистички значајна разлика се појавила само у категорији нелагодности при убацивању катетера између наше две групе пацијената.

Врста уринарне инфекције	Пацијенти са апендиковезикостомом	Пацијенти са КВ креираном дисталним уретером	Пацијенти са препуцијалном везикостомом
Асимптоматска бактериурија	7	5	4
Цуститис	4	6	5
Пијелонефритис гр I	2	4	2
Пиелонефритис гр II	1	1	0
Уросепса	0	1	0
Уросептички шок	0	0	0
Без инфекције	11	10	13

Табела Бр 31: Врсте уринарних инфекција у зависности типа континентних везикостома.

Коментар: Тип континентне деривације нема статистички значајног утицаја на појаву инфекција уротракта ($p=0,328$).



Графикон бр 15: Графички приказ типова уринарних инфекција између три типа КВ

4.8 Компликације

Све компликације смо поделили на ране и касне. Ране компликације би биле оне које се јављају до месец дана од операције, док касне су оне које се јављају после месец дана од операције. Време праћења је од 3 до 20 година од операције.

4.8.1 Ране компликације

ТИП ОПЕРАЦИЈЕ	Пацијенти без раних компликација	Пацијенти са раним компликацијама	Укупно
Апендиковезикостома	27	4	31
Везикостома дисталним уретером	26	1	27
Препуцијумска везикостома	9	1	10
Везикостома тубуларизованим режњем м. бешике	3	1	4
Везикостома танкоцревним сегментом	1	1	2
УКУПНО	66	8	74

Табела Бр 32: Компликације код пацијената са појединим типовима континентних везикостома

Коментар: Врста операције и ране компликације су независни ($p=0,233$).

4.8.2 Касне компликације.

4.8.2.1 Стеноза

ТИП ОПЕРАЦИЈЕ	Без стенозе стоме	Са стенозом стоме	Укупно
Апендикомезикостома	26	5	31
Везикостома дисталним уретером	26	1	27
Препуцијумска везикостома	8	1	10
Везикостома тубуларизованим режњем м. бешике	3	1	4
Везикостома танкоцревним сегментом	2	0	2
УКУПНО	64	10	74

ТАБЕЛА Бр 33 : Учесталост стеноза континентне везикостоме у зависности од типа континентне везикостоме.

Коментар: Не постоји статистичка зависност између појединих типова КВ и стенозе везикостоме ($p=0.318$). У нешто већем броју се јављала код апендикомезикостоме, али без статистичке значајне.

Начин решавања стенозе стоме	Број пацијента
Дилатација стенозе	3
Дилатација стенозе уз локалну апликацију кортикостероида у ожиљак	5
Хируршко решавање	2

Табела Бр 34: Начин решавања стенозе Митрофановљевог канала

4.8.3 Стриктуре канала

Тип континентне деривације	Број пацијената	Процент %
Апендиковезикостома	3	8,1%
Кон.везикостома креирана дисталним уретером	1	3,73%
Препуцијумска везикостома	0	0%
Укупно	4	5,4%

Табела Бр 35: Број пацијената са стриктуром канала континентне везикостоме.

Коментар: Нема статистички значајне разлике међу испитиваним групама у погледу настанка стриктуре канала ($p=0,38$).

4.8.4. Калкулоза

ВРСТА ВЕЗИКОСТОМЕ	Има калкулозу	Нема калкулозу	Укупно
Апендиковезикостома	14	17	31
%	45,2%	54,8%	100%
Везикостома дисталним уретером	5	22	27
%	18,5%	81,5%	100%
Препуцијумска везикостома	4	6	10
%	40%	60%	100%
Везикостома тубуларизованим режњем м. бешике	0	4	4
%	0%	100%	100%
Везикостома танкоцревним сегментима	2	0	2
%	100%	0%	100%
Укупно	23	51	74
%	31,08%	68,92%	100%

Табела Бр 36: Број пацијената са калкулозом у зависности од типа КВ

Типови континетних везикостома	Аугментиране мокраћне бешике	Аугментиране мокраћне бешике са калкулозом	Процент
Апендиковезикостома	10	6	60%
Конт.везикостома креирана дисталним уретером	7	3	40%
Препуцијумска везикостома	1	1	100%
Укупно	18	10	54,94%

Табела Бр 37: Појава калкулозе код аугментираних мокраћних бешика са КВ

Коментар: Аугментација мокраћне бешике имала је значајан утицај на појаву калкулозе у нашој серији пацијената ($p=0,013$).

ВРСТЕ ВЕЗИКОСТОМЕ	Укупан број случајева без аугментације	Бр.са калкулозом	%
Апендиковезикостома	21	8	38%
Везикостома дист.уретер	20	2	7,5%
Препуцијумска везикостома	9	1	11%
Везикостома тубуларизиваним резњем м. бешике	4	-	--
Везикостома танкоцревним сегментом	2	2	100%
Укупан број	56	13	21,43%

Табела Бр 38: Појава калкулозе код пацијената без аугментације бешике.

Коментар Постоји високо статистички значајна разлика између типова везикостоме и појаве калкулозе $P=0,0018$. Пацијенти са апендиковезикостомом имају највећу шансу за добијање калкулозе.

Хемијски састав камена	Апендикс+ аугментација	Апендикс - аугментац	Дист уретер + аугмента	Дист уретер без аугмент	ПВ са аугмент	ПВ без аугмент
Оксалатни к.		1	1	1		1
Уратни к.	1	1	-	-	-	-
Апатитни к.	5	4	1	-	-	-
Струвитни к	2		3		1	

Табела Бр 39. Хемијски састав каменаца код појединих континентних деривација

4.8.5 Изводљивост катетеризације

ЛАКОЋА КАТЕТЕРИЗАЦИЈЕ	апендикс	уретер	препуцију м	Bladder tube	танко црево	Укупно
Лако се катетеризујем и увек сам	13	12	6			31 65,95%
Лако, самостално, понекад потребна помоћ	3	3	1	1		8 17,02%
Понекад могу сам, али чешће потребна помоћ	2	1	1		1	5 10,65%
Никад не могу сам и тешко се катетеризујем	1	1		1		3 6,38
УКУПНО	19	17	8	2	1	47 100%

Табела Бр 40: Изводљивост катетеризације у вези са типом КВ

Сви пацијенти су старији од 5 година и немају квадриплегију.

Коментар: Тешкоће катетеризације зависе само од врсте операције ($p=0,028$). (Тест бинарне логистичке регресије).

5. ДИСКУСИЈА РЕЗУЛТАТА

Улога чистих интермитентних катетеризација, као релативно једноставне методе за пражњење абнормално функционишуће мокраћне бешике, у последње три деценије добија на популарности код бројних аутора које се баве реконструктивном хирургијом доњег уринарног тракта (174). Често није могућа трансуретрална катетеризација, због бројних проблема који се јављају приликом катетеризације: болне сензације, контрактура доњих екстремитета и други ортопедски проблеми, често онемогућавају прилаз гениталијама, и у огромном проценту онемогућавају самокатетеризације... Стога су континентне деривације добиле на значају, јер омогућавају решавање ових проблема.

Апендикх остаје и даље, у бројним радовима, је највише преферирана тубуларна структура за извођење ових хируршких интервенција (174). Ипак због његове честе недоступности (апендектомија, неповољна анатомија) или немогућности извођења операције, све чешће се бројни аутори довијају употребом и других структура (јајовид, танкоцревни сегмент, ..). Наш број од 74 пацијената са изведеном континентном деривацијом урина, припада великој серији пацијената, а сам однос између појединих типова стома би у принципу одговарао односу у објављеним радовима који се баве овом проблематиком (174,175,176). Наша серија има највећи број апендикозезикостома (41,3%), па везикостома дисталним уретером (36%), па препуцијумских везикостома (13,3%), па стома илеумом, или неким другим делом ГИТ-а (5,3%) и на крају тубуларизација дела мокраћне бешике (2,7%) би одговарала великим серијама и на другим клиникама (175,176). Апендикс и дистални уретер су, дакле, најчешће коришћени за извођење ових операција (код нас 77,3% од свих операција).

5.1. Утицај пола на избор операције

Пол није имао значајан утицај на избор операције тј. који ћемо тип континентне стоме да употребимо. Наравно, препуцијумска везикостома је било присутна само код мушког пола. Постоје радови који описују употребу клиторијалног режња (ембриолошки еквивалент препуцијума), или Фалопијеве тубе за извођење континентне везикостоме али их нисмо имали у нашој серији пацијената (177). Пол нема утицај у одређивању типа стоме. А то је показало и статистичко тестирање на нашој серији пацијената ($p=0,023$).

5.2. Однос основне болести према типу континентне везикостомије

Основна болест није имала пресудан утицај на избор типа континентне везикостоме. За апендикозезикостому основна болест је готово потпуно небитна. Апендикс, ако постоји, и ако је адекватне патоанатомске структуре, уз добар мезо апендикса је индикуван. Кад је уретер у питању, уколико је дилатиран и извијуган, увек има довољну дужину да се може извести и стома од дисталног уретера, и проксимални део уретера се може реимплантирати. Овакав уретер имамо код готово свих везико-уретералних рефлукса четвртог или петог степена као идеално стање за извођење ове интервенције. Без обзира што основна болест није имала већи утицај на избор стоме, нека патолошка стања су ипак некако наметала избор операције. Код 5 пацијената је била урађена једнострана нефректомија због афункције (или хипофункције, ГФР испод 10%),

па смо имали готово цео уретер за извођење стоме. Код 9 пацијената је основни патоанатомски супстрат била валвула задње уретере са масивним једностраним или обостраним везикоуретерним рефлуксом, који је и направио значајан поремећај ембрионалног развоја, тако да смо имали дилатиран и велики уретер који се могао искористити за креирање континентне стоме.

Шест пацијената је вођено као мегауретерохидронефроза са неурогеном бешиком. Као привремена интервенција изведена је „loop“, уретерокутана стома, тако да смо имали дистални уретер за извођење континентне стоме. Јако је важно искључити опструкцију ушћа уретера приликом извођења континентне деривације са дисталним уретером. Цистоскопски преглед са описом и карактеристикама ушћа уретера у мокраћну бешику је саставни део преоперативне припреме пацијената (увек треба мислити на опструктивно-рефлуксивни тип мегауретера). У току операције обавезно треба проверити пролазност уретеровезикалног споја катетером. Тубуларизација мокраћне бешике је рађена код пацијената са дилатираном, увећаном мокраћном бешиком (мегавезика) што је веома ретка ситуација. У осталим типовима континентне везикостоме није било неке посебне везаности за основно оболење. Апендиковезикостома је најравномерније распрострањена, има је у свим типовима основне болести.

Локацију изведене стоме смо поделили на стоме у пределу пупка и ван пупчане регије. Избор континентне деривације је код везикостоме формиране од дисталног уретера имао утицај на локацију стоме на предњем трбушном зиду и он је увек био ван пупка.

5.3. Пренатална дијагностика

У само 32,43% пацијената са континентном везикостомом су пренатално виђене промене у уротракту које су указивале на неку аномалију. Од овог броја скоро две трећине су виђене у последњих десетак година.

Разлози овако малог броја, би били следећи:

- ~ велики број пацијената је рођен пре двадесет и више година када пренатална дијагностика није била тако развијена,
- ~ није било тако пуно ултразвучних апарата високе резолуције, који су могли да открију патоанатомски субстрат,
- ~ пренатална дијагностика није подједнако развијена у нашој земљи, а у нашој серији су пацијенти пореклом из скоро читаве земље.

5.4. Бубрежна функција

Главни циљ свих уринарних диверзија је очување бубрежне функције. Антирефлукс инплантација било које тубуларне структуре у мокраћну бешику доброг капацитета је основа за испуњење овог захтева (177). Поређење реналне функције доста тешко и предмет је бројних дискусија на ову тему. Основа проблема је начин мерења функције бубрега након деривације. Ранијих година су се пратили креатинин и уреа у серуму, а од радиолошких метода процена је рађена интравенском урографијом. Међутим, то су доста непрецизне методе. Стопа гломеруларне филтрације знатно

прецизнија техника одређивања бубрежне функције, али се у нашој земљи рутински одређује последњих тридесетак година (178).

Реналну функцију смо пратили кроз три параметра, уреа, креатинин и стопу гломеруларне филтрације (ГФР) и то у години пре извођења континентне деривације као и у првој и трећој години после операције. Време праћења је три године. Број пацијената који је узет за статистичко тестирање је 48. (пацијентима од 1987 до 1995 године није одређивана (ГФР). Прва процена функције је била пре изведене континентне везикостоме, друга годину дана након изведене деривације, а трећа након три године.

Сви параметри су били статистички значајно побољшани годину дана након формирања континентне деривације (табела бр 10,11, 12) као и графикон (4, 5, 6.). Значајније побољшање је било у првој години након операције, него између прве и треће

Уропатија узрокована неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике, ако није третирана, води оштећењу бубрежног ткива (178). Очување бубрежне функције се заснива на очувању обе функције мокраћне бешике: контрола интравезикалног притиска приликом складиштења урина и адекватно прањење урина (179). Лапидес и сарадници су још 1972. године закључили да "избегавањем високих интравезикалних и интралуминалних притисака, као и прекомерне дистензије ових органа спречава инфекције уринарног тракта и даље оштећење бубрежне функције" (12). Правовремени почетак чистих интермитентних катетеризација, у комбинацији са антимускаринским лековима, је кључ за превенцију високих интравезикалних и интралуминалних притисака (притисак у лумену уретера или пијелона) (178,179). Луис и сарадници су, на серији пацијената са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике (у чијој основи је била мијеломенингоцела), показали да је оштећење бубрежног паренхима (ДМСА сцинтиграфија) било у 19,4% случајева, са преваленцом код пацијената старијих од 10 година (27,3%) која је два пута већа него код пацијената код којих је терапија стартовала пре 5 године живота (13,6%). Узрок већих оштећења бубрега код старије деце може бити објашњењен кашњењем, неправилним коришћењем саветованог лечења, као и недостатком доброг медицинског праћења ове групе болесника (180).

Функција бубрега у нашој студији пратила се кроз три параметра - уреа, креатинин и ГФР. Вредност ГФР-у нормално се смањује са старашћу и износи 1 мл/мин /годишње у узрасту преко 50 и 0,5 мл/мин/годишње код млађих пацијената (181). Разлике у узрастој доби наших болесника (у моменту извођења континентне везикостомије) је пет година, немају значајан утицај на укупну вредност ГФР. Одређивање концентрације уреје и креатинина у серуму је непрецизно за ову сврху због неколико разлога:

1. Кад дође до пораста концентрације у крви, то су касни знаци оштећења бубрежних функција.
2. Други бубрег са нормалном функцијом, може одржавати концентрацију на нормалном нивоу дуже времена.
3. Постоје екстраренални чиниоци који могу утицати на вредност уреје.

Одређивање укупне и сепаратне ГФР вредности је најпрецизнија процена функције бубрега. Смањење вредности ГФР-а више од 25% од почетне вредности бубрежне функције (пре извођења деривације), се сматра значајном (181). Недостатак ове методе може бити делимична апсорпција маркера у цревном сегменту међутим ова апсорпција је толико ниска да скоро нема утицаја на стварну ГФР вредност. Неке мање осцилације у вредности ГФР (мање од 5%) су безначајне и екстрареналног су порекла (181).

Сви наши пацијенти презентовани различитим патоанатомским супстратом, су развили неурогену или миогену дисфункцију мокраћне бешике, које су праћене са инконтиненцијом и честим инфекцијама уротракта. Од 74 пацијената 35 (49,5%) су пре формирања континентне деривације и чистих интермитентних катетеризација, имали вредности уреје и креатинина изнад дозвољених вредности. Саветовали смо правовремени (рани) почетак терапије, чисте интермитентне катетеризације и антимукаринске препарате што је пре могуће, са појединачном стратегијом терапије за сваког пацијента посебно. Наведена терапија даје резултате брзо, кроз статистички значајно побољшане вредности уреје, креатинина и ГФР после прве године третмана, а нешто мање побољшање између прве и треће године од почетка терапије. Постојала је високо статистички значајна разлика између вредности ових параметара пре уведене терапије и три године након почетка терапије ($p < 0.001$).

Статистичка значајна разлика није нађена између три групе пацијената (различити типови континентне уринарне деривације) у вредностима параметара (АНОВА тест $p < 0.256$) што указује на то, да тип континентне деривације није од пресудног значаја за побољшање функције бубрега.

У групи од 74 пацијената (148 бубрежних јединица), 52 пацијената је значајно побољшало функцију бубрега (60,5%). Код 9 (9,5%) пацијената функција бубрега је погоршана. Три пацијента нису примењивали редовно саветоване третмане. Три пацијента, са аугментираним мокраћном бешиком сегментом ГИТ, имали су бројне компликације (стомална стеноза, калкулоза, честе инфекције), тако да смо имали погоршање бубрежне функције временом и завршило се трансплантацијом бубрега. Код два пацијента, терапија је почела прилично касно, када је функција бубрега већ била значајно оштећена.

Између прве и треће године смо имали мањи степен опоравка бубрежне функције код готово свих пацијента. У том периоду су елиминисани узроци који имају утицај на бубрежну функцију: инфекције, повишени интравезикални притисак, везикоуретерни рефлукс, што је то значајно утицало на побољшање реналне функције. Међутим, због своје основне болести су имали поремећену ембриогенезу бубрега, рођени су са бубрежном дисгенезијом различитог степена, ослабљеном реналном функцијом, па су параметри бубрежне функције након три године, прави одраз вредности функције бубрега. Улога феталних интервенција у ембриогенези бубрега ће вероватно имати позитиван утицај, како би се овакви пацијенти родили са што мањом дисгенезијом бубрежног ткива (182).

Правовремени почетак терапије је од суштинског значаја за очување функције бубрега (182). У нашем истраживању, код једног пацијента упркос правовременој и адекватној терапији није било побољшања функције бубрега.

Хопис и Крооп описују мали проценат погоршања функције бубрега (3,2%), у ретроспективној студији, са увођењем чистих интермитентних катетеризација у неонаталном периоду (183). Вудхоусе (Woodhouse et al.) показује да пацијенти који су започели са лечењем пре десете године, су имали учесталост бубрежне инсуфицијенције од 18%, у поређењу са 30% након десете године живота (184). У циљу очувања и праћења функције бубрега, веома је важно наставити контролне ултразвучне прегледе и одређивање концентрације креатинина и ГФР.

Одложено или продужено време екскреције изотопа у једном броју наших случајева је највероватније узроковано неопструктивном уропатијом тј. примарном дисгенезијом бубрежног ткива. Функцију таквих бубрега је потребно пратити сепаратним ГФР-ом.

На основу свега можемо закључити:

1. увођењем континентних деривација и чистих интермитентних катетеризација стварамо мокраћну бешику ниског притиска, и значајно смањујемо резидуални волумен урина,

2. низак интравезикални притисак је основа за очување бубрежне функције,
~ основни патоанатомски супстрат је неадекватан ембриолошки развој бубрега.

Дакле, то су ипак бубрези са мање квалитетног ткива него код особа са нормалним развојем,

1. тамо где је основни патоанатомски супстрат настао у раној ембриогенези бубрега ту су и промене на бубрезима израженије, па је и опоравак реналне функције слабији.

2. брже се опорављала ренална функција код пацијената са ВУР-ом или неурогеном бешиком, или туморима, него код пацијената са валвулом задње уретре,

3. у првој години након увођења терапије имали смо и бољи опоравак реналне функције,

4. у првој години након уведене терапије сви пацијенти су са значајно више пажње приступили редовним катетеризацијама,

5. од прве до треће године параметри су значајно мање побољшани и то је заправо право стање бубрежног ткива,

6. горе наведени параметри од пре увођења ЦИЦ- и три године након се статистички значајно разликују у смислу побољшања.

Није било статистички значајне разлике између појединих типова континентних везикостома и промена реналне функције у периоду од три године. Према томе сви типови континентних стома су дали добре резултате.

5.5 Континентност

Стандардизација дефиниције континентности је есенцијална како би могли да пратимо успех поједних континентних деривација. Једна широко прихваћена дефиниција би имала велику клиничку корист и помоћи ће истраживачима да у својим радовима и пројектима упореде поједине реконструктивне захвате (186). Уринарна континентност је основно мерило квалитета живота (185,187). Пацијенти и њихови родитељи успешност неке процедуре баш посматрају кроз успостављање континентности. Пре било какве процедуре потребно је објаснити реална очекивања о постизању континентности, као и могућност постајања вишеструких хируршких интервенција које претходе овом главном циљу. Обавезно треба проценити физичку и емоционалну зрелост пацијента како би

издражали бројне интервенције и придржавали се режима интермитентних катетеризација.

Два кључна фактора су важна за постизање континентности:

1. Адекватан капацитет мокраћне бешике,
2. Адекватно формиран механизам континентности.

У уводном излагању смо објаснили механизам континентности који настаје употребом Митрофановљевог канала. Суштински је веома важан однос попречног пресека континентног канала и дужине субмукозног канала којим је имплантиран у мокраћну бешику, као и притисак и мокраћној бешици (186). Обзиром да су наши пацијенти са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике, различитог порекла, притисци у таквој бешици су увек били изнад притисака који одговарају нормалној мокраћној бешици (186). Уродинамске студије су показале да раст притиска у мокраћној бешици, доводи по повећања притиска у лумену континентног канала, до једног момента када даљи раст изазива отварање канала и цурење урина. Притисак на ком долази до цурења урина се назива притисак отварања канала (Π) и једнак је $\Pi=2T/P$ (P - је пречник канала, а T је притисак у мокраћној бешици). Посебно је значајна дужина субмукозног канала која представља функционалну дужину. Процењена функционална дужина измерена бројним уродинамским студијама је 2 цм (187). Ми смо у нашој серији пацијената функционалну дужину формирали од 3 до 5 пречника Митрофановљевог канала (пропорцију коју користимо у антирефлукс имплантацији уретера код деце са везико-уретерним рефлуксом). Просечна дужина апендикса је 4,5цм, са просечним притиском затварања од 12 до 17цм X_20 и промером од 0,5 до 1цм потребна је функционлна дужина од 1,5 до 2,5цм за савршену континентност (187). Препуцијум је сличних димензија. Највећи проблем су биле стоме креиране од дисталног уретера јер им је попречни пресек био знатно већи од претходне две структуре. Ту је и проценат постизања континентности био нешто нижи од осталих типова стома и постајао већи број интервенција до постизања континентности. Проблем континентности везикостоме дисталним уретером смо решили антирефлукс извођењем континентне везикостоме (слика бр. 8).

Јако је важна разлика у притисцима у Митрофановљевом каналу и мокраћној бешици. Правилна катетеризација у одређеним временским интервалима је уз адекватан механизам континентности услов постизања успеха.

Континентност смо дефинисали по стандардној дефиницији за пацијенте на чистим интермитентним катетеризацијама, а то је период од 4 сата када је пацијент сув (187). Сходно томе у нашој серији пацијената (74 пацијената) постигли смо континентност од 91,55%, са максималним временом праћења од 22 година, што се уклапа са континентношћу постигнутом у другим објављеним серијама (186,187,188). У највећем броју случајева је постигнута континентност — флап валве механизмом, осим код везикостоме дисталним уретером где је и —нипле валве механизам био у употреби. Постоји високо значајна статистичка разлика у постизању континентности пре и након формирања континентних деривација ($P=0.0016$). У односу на тип континентне везикостоме нема разлике у постигнутој континентности ($p=0,065$). Овај закључак је, такође, у складу са бројним радовима из ове области (8,9,18,19,39,186,187,189). Другим речима Митрофанов принцип

без обзира на употребљено ткиво за прављење катетеризабилних канала је подједнако успешан у смислу постизања континентности.

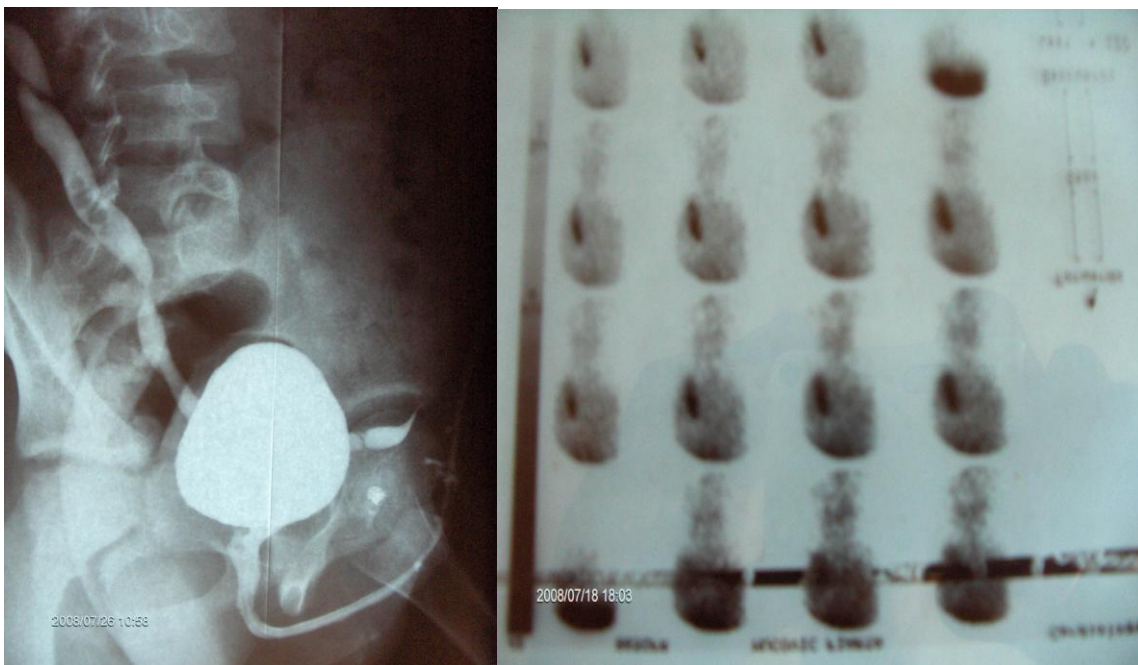
Код броја операција до постизања континентности по типовима везикостома је уочена статистички значајна разлика. Наиме, везикостома дисталним уретером је имала највећи број других и трећих интервенција до постизања континентности. Континентност код овог типа је постизана на три начина: употребом флап валве механизма, употреба нипле валве механизма и комбинацијом и једноги другог типа.

Разлог за овај закључак може да лежи у следећим чињеницама:

1. везикостома дисталним уретером користи, у највећем броју случајева, уретер који је већ рефлуксиван,

2. дистални уретер је у највећем броју случајева био дилатиран,

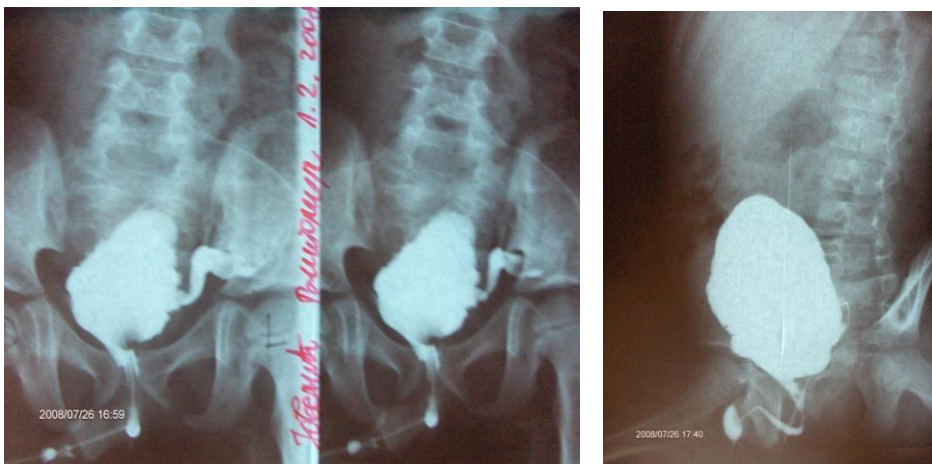
3. потребно је било направити довољно дуг субмукозни канал (антирефлукс механизам), тј значајно дужи него код реимплантације апендикса који има знатно мањи попречни пресек.



Слика Бр 11: МЦУГ: везикоуретерни рефлукс десно и рефлукс кроз стому креирану дисталним уретером.

Слика Бр 12: Сцинтиграфија (код истог пацијента) на којој се види афункција левог бубрега. Касније је урађена лева нефректомија, а дистални уретер је искоришћен за континентну везикостому.

5.везико-уретерални рефлукс је у највећем броју случајева био 4 или 5. степена тако да „nipple valve,, механизам није био довољан за постизање континентности, код једног броја пацијената се после успешне прве операције (постигнута континентност), инконтинетност јавила после две, три или четири године и тада је решавана ендоскопским путем.



Слика бр 13: Рефлукс контраста кроз стому од дисталног уретера

Слика бр14: МЦУГ након ендоскопског решавања рефлукса кроз стому

Закључак:

- 1.Митрофановљеви континентни канали постижу значајну континентност уз адекватан капацитет мокраћне бешике и адекватан континентни механизам.
- 2.Потребна је значајна сарадња пацијента за правилно извођење катетеризација и комплетно пражњење (не дозволити препуњеност мокраћне бешике).
- 3.Континентне деривације дисталним уретером су, због анатомије, захтевале већи број интервенција до постизања континентности.
- 4.Предност континентне везикостоме дисталним уретером је што можемо ендоскопски (СТИНГ процедуром) до постигнемо или поправимо континентност
- 5.Апендикс и препуцијум су имали подједнако постизање континетности.

5.6. Инфекције уротракта

Поред очувања бубрежне функције и континетности, трећи најважнији циљ који се постиже увођењем Митрофановљевог принципа континентних уринарних деривација је смањење броја инфекција уротракта. И овде, као и претходном поглављу, стандардизација дефиниције инфекције уротракта код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама је била преко потребна како би олакшала даља истраживања у овј области. Сигнификантна бактериурија код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама се дефинише као број од 10^3 бактерија у једном милилитру урина, извученим уринарним катетером кроз континентну везикостому (дефиниција европске асоцијације уролога, секција за инфекције у урологији). У поглављу материјал и методе смо прецизно дефинисали и асимптоматску бактериурију и уринарну инфекцију. Прецизним дефинисањем ових термина смо кренули у даља тестирања успеха континентне везикостоме у нашој серији пацијената.

Један од кључних циљева у праћењу и лечењу пацијената са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике је смањење броја инфекција уротракта, уз очување бубрежне функције (189). Поремећаји у доњем уринарном тракту формирају мокраћну бешику која функционише са високим интравезикалним притиском и некомплетним пражњењем бешике, а то је одлична подлога за развој инфекције уротракта (190).

Чисте интермитентне катетеризације се користи као сигурна и ефикасна метода код ових пацијената у циљу редукције инфекција уротракта (191,192). Међутим, сама чиста интермитентна катетеризација може повећати учесталост значајне бактериурије (193, 194). Иако се профилактички антибиотик обично користи, за смањење ризика од бактериурије и уринарних инфекција, студије су показале да употреба профилактичног антибиотика, не да не елиминише бактериурију, већ узрокује повећање учесталости симптоматских уринарних инфекција изазваних резистентним микроорганизмима (195,196). Поред тога, не постоји консензус између центара у погледу дијагнозе бактериурије и уринарне инфекције код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама, у погледу третмана и превенције (199, 200). У овој студији, циљ је био да процени учесталост значајних бактериурија и обрасца отпорности на антибиотике код деце на чистим интермитентним катетеризацијама и да се одреде фактори ризика у смислу развоја уринарних инфекција и оштећења бубрега. Резултати наше студије показују да се значајна бактериурија развија код приближно 56% деце са неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике упркос тренутним медицинским терапијама пре извођења континентне деривације. Уринарна инфекција се развила у приближно 1/5 пацијената. У литератури се наводи да је значајна бактериурија примећена код 60-70% деце на чистим интермитентним катетеризацијама (194,195). Чисте интермитентне катетеризације повећавају учесталост значајне бактериурије, али смањује учесталост уринарне инфекције уротракта, јер спречава или смањује вредност резидуалног урина. (195, 202). Ове стопе су пријављене од 5-20% у претходним студијама (202,203). У нашој студији Е.коли је најчешћи узрочник значајне бактериурије .

У овој студији нас је интересовала инциденца појаве инфекција уротракта код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама са континентном везикостомом и без ње. Када смо упоредили појаву уринарне инфекције пре и након извођења

континентне уринарне деривације видели смо је број инфекција уротракта значајно мањи код пацијената са континентном деривацијом, уз знатно већи проценат асимптоматске бактериурије. Повећана је стопа раста не-Е.коли микроорганизама код пацијената на континентним деривацијама. Није постојала статистички значајна резистентност на антибиотике код пацијената пре и после изведене континетне, осим за кортримоксазол. Резистенција кортримоксазола је присутна са већом стопом код пацијената пре изведене континетне деривације. Профилактички антибиотици који се најчешће користе код деце на чистим интермитентним катетеризацијама су цефалексин, кортримоксазол и нитрофурантоин (195,199, 200). Међутим, показано је да профилактичка употреба антибиотика не елиминише бактериурију и повећава учесталост симптоматских уринарних инфекција резистентним микроорганизмима (194,197,198). Приближно 4/5 наших пацијената је добило редовну профилактичку терапију антибиотиком, а најчешће су коришћени цефалексин и котримоксазол, пре извођења континетне деривације. Није било значајне разлике међу пацијентима са континентном деривацијом и употребом профилактичког антибиотика пре и након извођења континентне везикостоме, у смислу појаве нових типова микроорганизама који се налазе у културама урина. Утврђено је да су стопе отпорности на антибиотик значајно веће код пацијената пре извођења континетне деривације, него у групи након извођења континентне деривације, иако је пре операције већина пацијената била на антибиотској профилакси. Ови резултати нам показују да профилактичка употреба антибиотика може повећати отпорност бактерија на најчешће коришћене антибиотике. Висок степен значајне бактериурије упркос употреби профилактичног антибиотика и чињеница да профилактички антибиотик доводи до значајне стопе отпорности изазива сумњу у ефикасност профилактичке употребе антибиотика у праћењу пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама, са или без континентне деривације.

Бројне студије су показале да је бактериурија примећена код пацијената са неурогеним бешиком често узрокована непатогеним сојевима бактерија, која не доводи до симптома и који не повећавају оштећење бубрега (201, 204,205,206). Осим тога, ови микроорганизми могу да обезбеде биолошки заштитни третман спречавајући раст патогених врста. Стога се код ових пацијената не препоручује скрининг асимптоматске бактериурије (199, 200,201). У нашем истраживању нисмо приметили појаву ових сојева бактерија. Употребу профилактичког антибиотика треба ограничити на пацијенте до једне године старости који имају највећи ризик од оштећења бубрега, на пацијенте са аномалијама који имају висок ризик за оштећење горњег уринарног тракта(везико-уретерални рефлукс). Селекцију антибиотика треба урадити узимајући у обзир и основне физиолошке и социјалне карактеристике пацијента био би закључак бројних студија на ову тему (198,199,210,202, 203).

Још увијек нема консензуса између центара у погледу дијагнозе и лечења уринарних инфекција код пацијената са континетним уринарним деривацијама (199, 201). Одсуство неуролошког сензоријумау мокраћној бешици може довести до потешкоћа у дијагнози асимптоматске бактериурије и симптоматске уринарне инфекције (203). У таквим случајевима, присуство системског инфламаторног одговора може бити од користи (207). У нашој студији, ККС, ЦРП су коришћени за дијагнозу симптоматских фебрилних уринарних инфекција праћених са појавом лумбалних болова, грозницом и повраћањем и свакако су помогли у постављању дијагнозе уринарне инфекције. Налаз урина је ипак био пресудан. Неки центри третирају 10 или више леукоцита у једном великом микроскопском пољу у

присуству значајне бактериурије као довољан дијагностички показатељ уринарне инфекције (199). У нашој студији, већа леукоцитурија је примећена код пацијената са уринарном инфекцијом, али сензитивност и специфичност пиурије, у одсуству фебрилности и других симптома, је отворена за дискусију код ових пацијената. Наши резултати су свакако показали да је у дисперзији различитих клиничких симптома у фази уринарне инфекције, са и без континентне деривације, једино у нелагодности приликом убацивања катетера постојала статистички значајна разлика у корист пацијената са континентном деривацијом.

Чисте интермитентне катетеризације су значајно смањиле број уринарних инфекција у току године и значајно смањиле број озбиљних уринарних инфекција (пијелонефритис гр II, уросепса...). Континентне деривације нису статистички значајно смањиле број тежих инфекција уротракта у односу на пацијенте који су се катетеризовали путем нативне уретре. Између појединих типова континентних деривација није било статистички значајне разлике у погледу броја и степена уринарне инфекције.

Да закључимо:

1. Увођење чистих интермитентних катетеризација је значајно смањило број и степен, или тежину уринарних инфекција.
2. Континентне деривације су смањиле број фебрилних инфекција уротракта, али значајно повећале број асимптоматских бактериурија.
3. Клинички симптоми у фази уринарне инфекције се не разликују међу пацијентима са и без континентне деривације, осим што су нелагодност и болне сензације значајно веће међу пацијентима који се катетеризују кроз нативну уретру.
4. Избор ткива у формирању континентне деривације нема значајног утицаја на фреквенцију појављивања и клинички облик уринарне инфекције.

5.7 Компликације континентних уринарних деривација

5.7.1 Ране компликације

У ране компликације смо узели компликације које се јављају у првих годину дана по отварању континентне везикостоме.

То су:

1. дехисценција стоме,
2. парастомална некроза,
3. парастомална инфекција и 4. парастомално крварење.

Није постојала статистички значајна разлика између појединих типова стома у погледу раних компликација ($p=0,233$). Јавиле су се у 10,8% случајева и међу појединим типовима стома није нађена значајна разлика (Табела бр. 11).

5.7.2..Касне компликације

5.7.2.1 Стеноза

Стомална стеноза је једна од најчешћих компликација након извођења континентних уринарних диверзија. Јавља се са инциденцом од 6 па до 40% (210,211,212). Најчешће се јавља две године након изведене стоме, али може и знатно касније. Разне хируршке технике су коришћене у превенцији настанка стенозе. Најчешћи разлог су ожиљне и фиброзне промене око изведене стоме. Ожиљак је саставни део зарастања рана.

Процес формирања ожиљка траје више месеци и пролази кроз три одвојене фазе:

- инфламације,
- пролиферације и
- ремодулације.

Веома је важно правовремено приметити настанак хипертрофичних ожиљака и правовремено (у фази пролиферације или ремодулације) третирати како не би дошло до стенозе.

Предилекциона места за стенозу су:

1. место извођења стоме на кожи и
2. место анастомозе са мокраћном бешиком.

Стеноза као компликација се јавила код 10 пацијената (13,51%). Највише је била заступљена код апендиковезикостоме, 19,2% случајева (табела бр. 33) са значајном статистичком разликом између појединих типова континентне деривације р-0.0318

Стенозе изазивају:

1. отежану катетеризацију,
2. болне сензације приликом извођења катетеризација
3. ситне микротрауме саме стоме што води инфекцији и ожиљцима који сами по себи воде још већој стенози.

Последица тога је:

1. непотпуно пражњење мокраћне бешике,
2. велики резидуални урин,
3. сколност ка инфекцијама и калкулози,
4. негативан ефекат на бубрежну функцију.

Најраније време јављања стенозе било је годину дана од операције, а најкасније време је 5 година од операције (просечно 2,3 године).

Стенозу смо дефинисали као пријаву пацијента или старатеља о немогућности проласка катетера на месту изведене стоме на кожи. Примарни успех у решавању стенозе је дефинисан као пријава пацијента о лакој проласку уринарног катетера кроз сужено место.

Разлози појаве стенозе су највећим делом васкуларне природе, (слаба васкуларизација апендикса) и неадекватна или „натегнута— дужина самог апендикса за извођење апендиковезикостоме. Стенозе код апендиковезикостоме су се углавном јављале на кожи. Начин њиховог решавања је био дилатацијом (3 пацијента), или хируршким путем уз помоћ локалног кожног режња (2 пацијента). Превенција њиховог

појављивања је „спатулација— на месту извођења на кожи (објашњено у уводном излагању), или неки локални кожни режањ.

Стома дисталним уретером је имала најмањи број стеноза (3,8%). Из радова Аскрафта и Дениса , код континентне деривације дисталним уретером , стенозе се највећим делом јављају у пределу споја са мокраћном бешиком (предео субмукозног канала) Претпоставља се да је узрок овом велика мобилизација уретера како би се добила адекватна дужина за реимплантацију и за изведену стому као и „лош правац— саме континентне стоме. Краморовски је у својој студији овај проблем решавао трансвезикалном балон дилатацијом са половичним успехом (212).

Ми смо у нашој серији имали само једну стенозу континентне деривације дисталним уретером и њу смо решили трансвезикално, ендоскопским путем, балон дилатацијом. Стенотично ушће није прихватљиво за овај тип континентне деривације без обзира што ушће може бити и рефлуксивно (опструктивно-рефлуксивни тип мегауретера).

Јако мали проценат ове компликације смо постигли:

1. пажљивим постављањем индикације за тип континентне деривације ,
2. начин реимплантације уретера (уретероцистонеостомија) нам је решавала могућ проблем са дужином уретера, (по нашем искуству скоро увек има довољно уретера за уретеро-цистонеостому и за континентну везикостомију без или са „psoas hitch,,техником),
3. уретери које смо користили су често били дилатирани (рефлуксирајући) и широког орифицијума па је вероватноћа стенозе била мања,
4. увек смо водили рачуна о правцу пружања континентне деривације (најкраћи пут од мокраћне бешике до коже),

Код треће групе пацијената (препуцијумска везикостома) стеноза се јавила код два пацијента и то 2 и 4,5 година након операције и обе су решене хируршком интервенцијом.

Решавање стенозе стоме могуће је и: дилатацијом стоме и апликацијом кортикостериода локално у хипертрофичан ожиљак, поред хируршког пута.

На табели бр. 34 су приказани начини решавања ове компликације у нашој серији пацијената. Хируршка ревизија је рађена код пацијената код којих локални третман није дао резултате.

На основу свега можемо закључити:

1. Стенозу треба превенирати правилним избором типа континентне деривације и адекватном хируршком техником извођења, водити рачуна пре свега о васкуларној презервацији,
2. Стенозу треба правовремено открити и правовремено третирати,
3. Локални третман је терапијски избор,
4. Хируршка ревизија је рађена само тамо где локални третман није дао резултате,

5.7.2.2 Стриктуре канала

Стриктуре канала се махом испољавала кроз пријаву пацијената да има тешкоће при катетеризацији. Стриктуре канала смо дефинисали као проблем проласка катетера у средњем делу Митрофановљевог канала. Клиничким и цистоскопским прегледом (и бешике и саме везикостоме, кад је могуће) смо искључили стенозу стоме на кожи, или стенозу анастомозе новоформираног канала са мокраћном бешиком. Најчешће се манифестује као сужење у средњем делу канала услед ожиљно промењеног ткива, или ангулација канала које настају као последица бројних фиброзних промена у околини канала. Стриктуре смо доказали цистоскопским прегледом континентног канала којим смо верификовали, одредили место и степен стенозе.

Стриктуре настају услед (213):

1. Васкуларне компромитованости која настаје услед растегнутости структуре од које је формиран канал,
2. Ситних микротраума које настају наеадекватним начином катетеризације,
3. Инфекције самог канала, (описан је апендицитис код апендиковезикостоме).

Због начина настанка често се у литератури користи фраза,, да су за настанак стриктура одговорни и хирург и пацијент,,.

Начин решавања је:

1. Ендоскопски,
2. Хируршки, отвореним путем,
3. Замена Митрофановљевог канала новим (формиран од неке нове структуре).

У нашој серији четири пацијента су имали стриктуре канала (5,08%), и то три пацијента са апендиковезикостомом и један са стомом креираном од дисталног уретера). Није нађена статистички значајна разлика између поједних типова континентних везикостонија (P=0,38).

Пре одлуке о типу збрињавања урађен је цистоскопски преглед канала, где је верификован тип и место отежане катетеризације. Два пацијента са апендиковезикостомом су хируршки решена ослобађањем бројних прираслица, које су канал чиниле извијуганим и отежавале су катетеризацију (или ангулација канала). Један пацијент са стомом формираном од дисталног уретера је такође хируршки ревидиран. Један пацијент са апендиковезикостомом је ендоскопски решен (дилатација).

Стриктуре ,

1. отежавају катетеризацију
2. стварају болне или непријатне сензације приликом катетеризације,
3. стварају већу склоност ка инфекцијама,
4. изазивају непотпуно је пражњење мокраћне бешике,
5. а самим тим имају негативан утицај на бубрежну функцију.

Нешто већу серију ове компликације је описао Краморовски у својој студији. Решавао их је ендовезикалном балон дилатацијом са половичним успехом (212)

Да би учесталост била мања потребно је да сваки континентни канал има :

1. што краћи пут од коже до мокраћне бешике,
2. очувану васкуларизацију,
3. добар калибар
4. добар правац континентног канала (посебно важно код континентне деривације формиране од дисталног уретера).

5.7.2.3. Калкулоза

Чисте интермитентне катетеризације су ефикасан метод лечења пацијената са неефикасним пражњењем мокраћне бешике, али остаје нејасна њихова улога као могућег фактора у настанку камена у мокраћној бешици код деце (213). Инфекција, катетеризација, цревна слуз, неадекватно пражњење су водећи фактори у настанку калкулозе код пацијената са континентном деривацијом. Уз то, сигурно је да основна болест, неурогена дисфункција мокраћне бешике, уз хиперкалциурију као резултат смањеног уноса течности и непокретности пацијената, су додатни фактори који могу да допринесу настанку калкулозе. Улога чистих интермитентних катетеризација као ризико фактора за настанак калкулозе је пријављена и код одраслих пацијената са повредом кичмене мождине, где се јављала чешће обзиром да нико од пацијената пре повреде није раније пријавио уролитијазу (213). Претпоставља се да је формирање калкулуса последица повреде кичмене мождине, која са собом носи непокретност и стечену неурогену дисфункцију мокраћне бешике, али и уринарне инфекције, катетеризације, неадекватно извођење чистих интермитентних катетеризација, неадекватно и непотпуно пражњење мокраћне бешике, имају свој удео у настајању камена у мокраћној бешици.

Већина пацијената који чистим интермитентним катетеризацијама празне мокраћну бешику имају неки облик неурогене дисфункције, са или без аугментације. Они се празне самокатетеризацијом или уз помоћ родитеља преко нативне уретере или

путем неке континентне деривације. Појава калкулозе код аугментиране мокраћне бешике је добро позната. Механизам настанка калкулозе код пацијената који катетеризују нативну мокраћну бешику, без аугментације, је и даље непознаница. Броугх и сарадници си приказали серију 30 пацијената који су били на чистим интермитентним катетеризацијама кроз нативну уретру, са мокраћном бешиком без икаквих хируршких интервенција (аугментација, континентна деривација...) са временом праћења од најмање три године. Сви пацијенти су били без формираног калкулуса (214). Ми смо у нашој серији имали 6 пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама кроз нативну уретру, пре било какве хируршке интервенције, са појавом калкулозе. Након изведене континентне деривације калкулоза је виђена код још 17 нових пацијента, укупно 23 пацијента (31,8%) (табела бр. 36). Код 10 пацијената је била урађена аугментација мокраћне бешике и 13 пацијената без аугментације мокраћне бешике. Од преосталих

13 пацијената без аугментације мокраћне бешике са континентном деривацијом (17,5%), 10 је са апендиковезикостомом и танкоцревним сегментом (76,9%) по један у преосталим типовима континентне деривације (статистички значајно чешће код пацијената са апендиковезикостомом ($P=0.0018$), број пацијената са танкоцревним сегментом је мали за статистичку значајност. Дакле, доминира појава калкулозе код пацијената где је кориштен део гастроинтестиналног тракта, било да је за аугментацију било да је за континентну деривацију. Потврдили само да се калкулоза статистички значајно чешће јавља код пацијената са аугментираним мокраћном бешиком (код 55,55%, 10 од 18 пацијената), ($P=0,0012$), (табела бр 36, и 37). Овде треба рећи да су 4 пацијента имали појаву калкулозе пре аугментације мокраћне бешике. Ако њих изузмемо, онда је 27,7% нових пацијената са појавом калкулозе. Уз све ово треба додати да постоје бројни радови који приказују већу инциденцу калкулозе у мокраћној бешици, након било које интервенције (па чак и континентне деривације) него тамо где је мокраћна бешика нетакнута (214).

На основу свега смо закључили:

1. Апендиковезикостома је тип континентне деривације са највећом инциденцом калкулозе
2. Аугментација мокраћне бешике је статистички значајно ($P=0.0013$) утицала на појаву калкулозе

Апендиковезикостома је тип континентне деривације са најчешћом појавом калкулозе чак и без аугментације мокраћне бешике (38%, 8 од укупно 21 пацијената), као и 45,4% у укупном броју пацијената (са аугментацијом и без аугментације мокраћне бешике) Разлика је високо статистички значајна $P=0.0018$ у корист овог типа континентне деривације, у односу на преостала два типа.

У другој групи пацијента са континентном деривацијом, формираном од дисталног уретера, калкулоза се појавила код 5 пацијената. Три пацијента су са аугментираним мокраћном бешиком, један пацијент је имао калкулозу и пре формирања континентне деривације, а један пацијент је формирао камен након изведене везикостоме.

У трећој групи смо имали само једног пацијента са дијагностикованим калкулусом у мокраћној бешици.

Постоји неколико механизма који могу објаснити већу инциденцу појаве калкулозе у аугментираним него у неаугментираним мокраћним бешикама, код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама:

1. Аугментацијом мокраћна бешика добија добар капацитет, смањен интравезикални притисак, добру комплијансу али и хроничну ретенцију урина што је предиспозиција за инфекцију и кристализацију урина (215).
2. Интестинални сегмент наставља да производи слуз, доказани узрок за формирање камена, када се користи као део уротракта. Слуз се може отклонити честим испирањем, адекватним пражњењем мокраћне бешике, али се тиме повећава ризик од инфекције (222).
3. Инфекција је добро доказани фактор који доприноси формирању камена (216).

Блајт и сарадници су објавили да пацијенти без аугментације мокраћне бешике, али на чистим интермитентним катетеризацијама кроз нативну уретру су имали инциденцу појаве камена у мокраћној бешици од 11%, док су пацијенти са континентним уринарним деривацијама имали 5% калкулозе (217). Пацијенти са аугментацијом мокраћне бешике и континентном деривацијом су такође имали већу појаву калкулозе од пацијената са аугментацијом мокраћне бешике ,али који се катетеризују кроз нативну уретру (8% и 10%), али без статистичке значајности(217). Такође је објављено да се калкулоза формира у 13 од 39 пацијената са ентероцистопластиком (33%) који се празне кроз нативну уретеру, у поређењу са 10 од 48 пацијента (21%) који се празне кроз континентну деривацију. Различити резултати у настанку калкулозе у бројним радовима указују на две ствари: мултифакторијални настанак калкулозе и значај редовног и правилног пражњења мокраћне бешике. Мање ефикасно пражњење урина може бити разлог за већу инциденцу појаве калкулозе код пацијената са континентном деривацијом. Количина резидуалног урина је битан фактор у настанку калкулозе. Она води инфекцији, а уз присуство слузи води стварању калкулуса. Пацијенти који користе чисте интермитентне катетеризације су подложни тешкоћама у катетеризацији било путем уретре или континентне деривације. Нешто више потешкоћа имају приликом пражњења путем нативне уретре него путем Митрофановљевог канала. Ови налази потврђују улогу уринарне стазе у формирању камена у мокраћној бешици (218). Штавише, код пацијената са аугментацијом, већи је проценат пацијената са

калкулозом је био код болесника који су били на чистим интермитентним катетеризацијама него на спонтаним микцијама. Вероватно сама контракција бешике има позитиван утицај да се не формира камен је (219).

Дакле четири важна разлога за настанак калкулозе су:

1. Величина резидуалног урина.
2. Инфекција.
3. Слиз из дигестивног тракта у контакту са урином повећава степен кристализације урина.
4. Контракција мокраћне бешике је битан фактор у превенцији калкулозе.

Значајна бактериурија је још један фактор који је идентификован као ризик за формирање калкулозе у мокраћној бешици. У радовима Нурса и сарадника 88% пацијената са аугментацијом сегментом ГИТ-а, је имало три или више епизода бактериурије или инфекције уротракта (219). Висока преваленција апатита и струвита у анализираним калкулусима наглашава бактериурију као значајан фактор у настанку калкулуса. Он је нагласио да сви пацијенти са ентероцистопалстиком и калкулозом су имали или бактеријурију или инфекцију уротракта више од три пута годишње. У овој серији бактеријурија није најважнији фактор већ комбинација бактериурије, слуги из дигестивног тракта и неадекватног пражњења бешике (220). Увођење режима редовног испирања мокраћне бешике имало је половичан успех код пацијента са аугментацијом мокраћне бешике сегментом ГИТ-а. Половина се није правилно придржавала наведеног режима и протокола за испирање мокраћне бешике (219). Броугх и сарадници су приказали 30 пацијената и показали подједнаку учесталост настанка калкулозе код пацијената са ентероцистопластиком и редовним режимом испирања, и без испирања бешике. Разлози због којих је ова варијабилност велика је вероватно мултифакторијална етиологија настанака калкулозе мокраћне бешике. Сигурно је да бактериурија, стално испирање мокраћне бешике, антибиотска профилакса, сегмент црева одабран за аугментацију, континентност, употреба нативне уретре или Митрофановљевог канала, резидуални урин, су фактори који утичу на формирање калкулозе.

Струвитни каменчићи су чешћи у аугментираним бешикама, а апатитни су чешћи у нативној мокраћној бешици у нашој серији пацијента (табела бр 42). Камен је у просеку био већих димензија у аугментираним мокраћним бешикама (2,3цм) него у нативној мокраћној бешици (1,5цм). 64% пацијената је било без симптома, и каменац је случајно откривен. Ово оправдава протокол рутинског сликања ради раног откривања калкулозе. Тренутно не постоји валидни подаци који пореде обичну абдоминалну радиографију са ултрасонографијом за дијагнозу камена у мокраћној бешици. Ултрасонографија, нарочито код пацијената са аугментацијом сегментом црева, може бити лимитирана, ако се пажљиво не прегледа јер калкулуси могу остати сакривени унутар цревних крипти (221).

Лечење камена мокраћне бешике након реконструкције код деце је контроверзно. Приказане су ендоскопске технике литотрипсије преко уретре или континентног канала, перкутана литотрипсија или отворена метода екстракције камена. Палмер је са сарадницима приказао 19 пацијената која су ендоскопским путем решили камен у аугментираној мокраћној бешици, док су екстракцију камена отвореном методом урадили код 7 пацијента. Стопа рецидива од 17% се може приписати релативно кратком времену праћења пацијента (222). Два пацијента код којих је започета ендоскопска литотрипсија, захтевали су конверзију у отворену процедуру јер је камен био велики, или се слабо фрагментисао. Четири од 19 пацијента који су третирани ендоскопски су имали рецидив у поређењу са 2 од 7 који су имали отворену методу за екстракцију камена (без статистички значајне разлике). Пацијенти након ендоскопске литотрипсије, због великог броја ситних каменчића, захтевају добро испирање мокраћне бешике у наредном периоду, те је то можда разлог нешто веће стопе рецидивирајуће калкулозе код ових пацијената. Перкутана литотрипсија има велики ризик од интраперитонеалне екстравазације (222). Због тога је њихова употреба лимитирана у односу на отворену цистотомију са екстракцијом камена, код пацијената са континентном деривацијом без аугментације мокраћне бешике. Континентни канали су често коришћени за ендоскопску литотрипсију и у бројним радовима су били метод избора (223,224,225).

Потребно је уложити велики напор како би се спречило појављивање и поновно јављање камена у мокраћној бешици код пацијената на чистим интермитентним катетеризацијама. Ови пацијенти су већ имали бројне хируршке интервенције чиме се повећавају шансе за компликације у накнадним процедурама.

Инциденца рецидива може се смањити следећим мерама:

1. Правилно и ефикасно пражњење мокраћне бешике,
2. Малим резидуалним урином,
3. Смањењем броја уринарних инфекција,
4. Испирањем мокраћне бешике,
5. Правовременом дијагностиком појаве камена у мокраћној бешици,
6. Решавати правовремено друге компликације континентних деривација (стеноза...),
7. Што већа мобилност пацијента, колико је то могуће,
8. Одређивањем типа калкулозе и корекцијом исхране пацијента



Слика Бр 15: Калкулус у мокраћној бешици код пацијента са везикостомом креираном од апендикс

5.7.2.4 Изводљивост катетеризације

Изводљивост катетеризације смо добили интервјуом од 47 (од 74) пацијената, о проблемима и тешкоћама које имају приликом катетеризације. Све пацијенте смо поделили у 4 групе и приказали Табелом бр: 40. Узели смо пацијенте старије од 5 година и оне који нису квадриплегичари тј. који природом основне болести могу да се самокатетризују. Употребили тест бинарне логистичке прогресије и добили закључак: Тешкоће катетеризације не зависе од врсте операције ($p = 0,028$). Највећи број пацијента 65,95% нема никаквих проблема са самокатетризацијом. То су пацијенти који су континентни и који од самог почетка прихватили стому као вид пражњења. Највећи проблем у катетеризацији су стенозе, које су пак најчешће код апендиковезикостома. Врло малом броју пацијената су проблем „непријатне болне сензације— приликом убацивања катетера, али и то наводе само у првој години након операције. Бол се јавио код два пацијента (један је стално био под инфекцијом и имао хиперемичну и мацерирану кожу око стоме, а други је имао калкулозу). Тешкоће приликом убацивања имали смо само код апендиковезикостоме (оперативно нађене бројне прираслице тако да је канал био извијуган).

6. ЗАКЉУЧАК

1. Континентне уринарне деривације су велики корак напред у побољшању квалитета живота и друштвеној адаптацији наших пацијената.
2. Континентне деривације су имале видан утицај у побољшењу функције бубрега, без статистичке значајности у односу на тип континентне деривације.
3. Континентне деривације су значајно смањиле број и тежину уринарних инфекција, уз повећање учесталости асимптоматских бактериурија без обзира на тип континентне деривације.
4. Континентне уринарне деривације су у високом проценту постигле свој циљ у постизању континентности, са подједнаким успехом код сва три типа
5. Ране компликације су подједнако заступљене у свим типовима континентних везикостомија.
6. Стеноза стоме и калкулоза су пријављене као најчешће касне компликације са нешто већом заступљеношћу код апендиковезикостоме

Предности и недостатци појединих континентних деривација

1. Континентна везикостома креирана дисталним уретером:

Предности:

- природа уретера је да буде у контакту са урином,
- слузокожа не лучи слуз као цревни сегмент,
- екстраперитонеални приступ,
- мали проценат компликација (најмањи проценат стеноза стоме, без болних сензација приликом катетеризација, прираслица)
- безначајан проценат калкулозе
- могућности коришћења апендикса или препуцијума за друге реконструктивне захвате
- естетски добар резултат

Недостаци:

- најмањи проценат континентности у односу на друга два типа
- нешто већи број интервенција до постизања континентности
- могућ проблем дужине уретера за реимплантацију и дисталну стому (мада се може превазићи „psoas hitch„ техником или 2.
- може се користити у другим реконструктивним захватима (аугментација мокраћне бешике)

2. Апендиковезикостома:

Предности:

- користи се део цревног сегмента без већег значаја
- највише коришћен у нашој серији и највише искуства из литературе је добијено употребом овог типа континентне деривације
- добра континентност
- осим у Малоне-овој операцији апендикс се не користи у другим реконструктивним захватима

Недостаци:

- цревни сегмент са својом физиологијом у уринарном тракту
- нешто већи проценат стенозе , стриктуре и калкулозе у односу на друге две континентне деривације
- описан је апендицитис код апендиковезикостоме
- тешко направити преоперативну процену да је апендикс адекватних карактеристика(дужина, промер, васкуларизација, мезо апендеикса..) за извођење апендиковезикостоме - интраперитонеални приступ

3.Препуцијална везикостома:

Предности:

- оригинална техника наше клинике
- екстраперитонеални приступ
- преоперативно је могуће проценити да ли је препуцијум адекватних карактеристика за употребу у овим интервенцијама
- добра континентност
- безначајан број и раних и касних компликација
- без секундарних хируршких интервенција
 - значајна искуства у препуцијалним режњевима постигнута у хирургији хипоспадија које раде исти тип лекара као и континентне деривације(дечји уролози, дечји хирурзи)
- нема лучења слузи

Недостатци :

- још увек недовољна искуства и мали број радова објављених са овом оперативном техником
- лимитиран на мушки пол

7.ЛИТЕРАТУРА

- 1.Hadži-Đokić J. Urinarne derivacije. Medicinski fakultet u Beogradu.Elitmedica 129-133, 2008.
2. Benson M.C. and Olsson C.A.:Urinary diversion. In Campbells Urology,6th ed. Edited by P.C. Walsh,A.B. Retick, T.A. Stamay and E.D. vaughan, Jr philadelphia: W.B. S Co ,vol 3, chapt 72, pp 2654-2720, 1992
- 3.Lapides J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS: Clean intermiten catheterisation in the treatment of urinarz tract disease. J Urol 107;458, 1972
- 4.Ducket JW, Snyder HM III: Use of the Mitrofanoff principle in urinary reconstruction. Urol Clin North Am 13:271. 1982
- 5.Ducket JW, Snyder HM III: Continent urinary diversion: variations on the Mitrofanoff principle. J urol 136:58, 1980
6. Benson M.C. and Olsson C.A.:Urinary diversion. In Campbells Urology,6th ed. Edited by P.C. Walsh,A.B. Retick, T.A. Stamay and E.D. vaughan, Jr philadelphia: W.B. S Co ,vol 3, chapt 72, pp 2654-2720, 1992
- 7.Harrison SCW, Abrams P: *Bladder function*. In: Sant GR, ed. *Pathophysiologic Principles of Urology*, London: Blackwell Scientific Publications; 1994:93-121
8. Nørgaard JP, van Gool JD, Hjalmas K, et al: Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. International Children's Continence Society. *Br J Urol* 1998; 81(Suppl 3):1-16.
9. Wyndeale JJ, Kovindha A, Madersbacher H et al. Neurologic urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 210; 29:159-64
10. Passerini-Glazel et al., 1992. Passerini-Glazel G, Cisternino A, Camuffo MC, et al: Video-urodynamic studies of minor voiding dysfunction in children: An overview of 13 years' experience. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1992; 141:70
11. Webb et al., 1991. Webb RJ, Ramsden PD, Neal DE: Ambulatory monitoring and electronic measurement of urinary leakage in the diagnosis of detrusor instability and incontinence. *Br J Urol* 1991; 68:148.
12. Blaivas et al., 1977a. Blaivas JG, Labib KB, Bauer SB, Retik AB: A new approach to electromyography of the external urethral sphincter. *J Urol* 1977; 117:773
13. Nagaraj UD, Bierbrauer KS, Stevenson CB, Peiro JL, Lim FY, Zhang B, Kline-Fath BM.Myelomeningocele Versus Myelocele on Fetal MR Images: Are There Differences in. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Oct 17:1-5. doi: 10.2214/AJR.18.20088
14. Reiner I, Jones M, Donnell S, Rickwood AM. Incidence of normal micturition in myelomeningocele patients.*Arch Dis Child*. 1992 May;67(5):640-1
15. Jørgensen FS Picture of the month. Myelomeningocele. *Ugeskr Laeger*. 1999 Apr 26;161(17):2544.
16. Peyronnet B, Brochard C, Jezequel M, Hascoet J, Alimi Q, Senal N, Carsin-Nicole B, Riffaud L, Le Reste PJ, Bonan I, Olivari-Philipponnet C, Siproudhis L, Kerdraon J, Game X, Manunta A Comparison of neurogenic lower urinary tract dysfunctions in open versus closed spinal dysraphism: A prospective cross-sectional study of 318 patients.*Neurourol Urodyn*. 2018 Aug 2. doi: 10.1002/nau.23782.

17. Benson M.C. and Olsson C.A.:Urinary diversion. In Campbells Urology,6th ed. Edited by P.C. Walsh,A.B. Retick, T.A. Stamay and E.D. vaughan, Jr philadelphia: W.B. S Co ,vol 3, chapt 72, pp 2654-2720, 1992
18. Norgaard JP, van Gool JD, Hjalmas K, et al: Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. International Children's Continence Society. *Br J Urol* 1998; 81(Suppl 3):1-16.
19. Yeung CK: *Pathophysiology of bladder dysfunction*. In: Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE, ed. *Pediatric Urology*, Philadelphia: WB Saunders; 2001:453-469.
20. Harrison SCW, Abrams P: *Bladder function*. In: Sant GR, ed. *Pathophysiologic Principles of Urology*, London: Blackwell Scientific Publications; 1994:93-121
21. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR: The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol* 1998; 160:1019-1022
- 22.Scholtmejer RJ et al: vesicoureteralni reflux and videourodynamic studies: results of a prospective study after three zears of follow-up. *Urology*, 43(5),714-18, 1994
23. McGuire EJ.Urodynamics of the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am*. 2010 Nov;37(4):507-16. doi: 10.1016/j.ucl.2010.06.002.
24. Jones W.R, et all: Neurogenic bladder et RVU. *J of urolgy*,vol 122:1332-1325, 1980
- 25.Vukadinović Vojkan, Endoskopsko lečenje veziko-ureteralnog refluksa, Magistarski rad, Medicinski fakultet u Beogradu,1997
26. Vukadinović Vojkan Prednosti ureterocistoplastike kao metode za uvećanje mokraćne bešike kod dece, Doktorska disertacija, Medicinski fakultet u beogradu, 1998
27. 3. Marshall DF, Boston VE. Does bladder capacity assessment by frequency/volume chart correlate well with urodynamic estimation in children with spina bifida? *Eur J Pediatr Surg*. 2001;11(Suppl 1):S24–S27. doi: 10.1055/s-2001-19736.
28. Wen JG, Tong EC. Cystometry in infants and children with no apparent voiding symptoms. *Br J Urol*. 1998;81:468–473. doi: 10.1046/j.1464-410x.1998.00544.x.
29. Hjälmås K. Urodynamics in normal infants and children. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1988;114:20–27.
30. Yeung CK: The normal infant bladder. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995; 173:19-23
31. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, Rittig S, Vande Walle J, von Gontard A, Wright A, Yang SS, Neveus T. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the standardization committee of the international children's continence society. *Neurourol Urodynam*. 2016;35:471–481. doi: 10.1002/nau.22751
32. Buser N, Ivic S, Kessler TM, Kessels AG, Bachmann LM. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. *Eur Urol*. 2012;62:1040–1060. Doi
- 33.Anderson KE. The overactive bladder: pharmacologic basis of drug treatment. *Urology*. 1997;50:74–89. doi: 10.1016/S0090-4295(97)00595-5.
34. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD003781.

35. Blais AS, Bergeron M, Nadeau G, Ramsay S, Bolduc S. Anticholinergic use in children: persistence and patterns of therapy. *Can Urol Assoc J*. 2016;10:137–140. doi: 10.5489/cuaj.3527.
- 36.. Park SJ, Pai KS, Kim JM, Park K, Kim KS, Song SH, Park S, Kim SO, Ryu DS, Baek M, Lee SD, Lee JW, Im YJ, Han SW, Chung JM, Cho MH, Ha TS, Cho WY, Suh HJ, Korean Children's Continenace and Enuresis Society. Efficacy and tolerability of anticholinergics in Korean children with overactive bladder: a multicenter retrospective study. *J Korean Med Sci*. 2014;29:1550–1554. doi: 10.3346/jkms.2014.29.11.1550.
- 37.. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. *BJU International*. 2010;105:1276–1282. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09036.x.
38. Wagg A, Compion G, Fahey A, Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU Int*. 2012;110:1767–1774. doi: 10.1111/j.1464-1465.
39. Gish P, Mosholder AD, Truffa M, Johann-Liang R. Spectrum of central anticholinergic adverse effects associated with oxybutynin: comparison of pediatric and adult cases. *J Pediatr*. 2009;155:432–434. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.01.074.
40. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJ: Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;18(1):CD005429.
- 41 Buser N, Ivic S, Kessler TM, Kessels AG, Bachmann LM. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. *Eur Urol*. 2012;62:1040–1060. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.060.
42. Novara G, Galfano A, Secco S, D'Elia C, Cavalleri S, Ficarra V, Artibani W. A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol*. 2008;54:740–764. doi: 10.1016/j.eururo.2008.06.080. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
43. Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospiumchloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol*. 2001;41:636–644. doi: 10.1177/00912700122010528. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
44. Robinson D, Giarenis I, Cardozo L. New developments in the medical management of overactive bladder. *Maturitas*. 2013;76:225–229. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.07.003. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
- 45 Waldeck K, Larsson B, Andersson KE. Comparison of oxybutynin and its active metabolite, *N*-desethyl-oxybutynin, in the human detrusor and parotid gland. *J Urol*. 1997;157:1093–1097. doi: 10.1016/S0022-5347(01)65148-6.
- 46.Momper JD, Karesh A, Green DJ, Hirsch M, Khurana M, Lee J, Kim MJ, Mulugeta Y, Sachs HC, Yao L, Burckart GJ. Drug development for pediatric neurogenic bladder dysfunction: dosing, endpoints, and study design. *J Clin Pharmacol*. 2014;54:1239–1246. doi: 10.1002/jcph.345.
- 47 Momper JD, Karesh A, Green DJ, Hirsch M, Khurana M, Lee J, Kim MJ, Mulugeta Y, Sachs HC, Yao L, Burckart GJ. Drug development for pediatric neurogenic bladder dysfunction: dosing, endpoints, and study design. *J Clin Pharmacol*. 2014;54:1239–1246. doi: 10.1002/jcph.345.
48. Medhi B, Mittal N, Bansal D, Prakash A, Sarangi SC, Nirthi B. Comparison of tolterodine with standard treatment in pediatric patients with non-neurogenic dysfunctional

voiding/over active bladder: a systematic review. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2013;57:343–353

49 Grigoleit U, Murtz G, Laschke S, Schuldt M, Goepel M, Kramer G, Stöhrer M. Efficacy, tolerability and safety of propiverine hydrochloride in children and adolescents with congenital or traumatic neurogenic detrusor overactivity: a retrospective study. *Eur Urol*. 2006;49:1114–1120. doi: 10.1016/j.eururo.2006.02.026. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]

50. Lopez Pereira P, Miguelez C, Caffarati J, Estornell F, Anguera A. Trospium chloride for the treatment of detrusor instability in children. *J Urol*. 2003;170:1978–1981. doi: 10.1097/01.ju.0000085667.05190.ad.[[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]

51 Bürst M, Wolf A. Efficacy and safety of trospium chloride use in children with idiopathic and neurogenic detrusor overactivity: an overview of available data. *Urotoday Int J*. 2011;4(1):17. doi: 10.3834/uij.1944-5784.2011.02.17. [[Cross Ref](#)]

52. Buyse G, Waldeck K, Verpoorten C, Björk H, Casaer P, Andersson KE. Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. *J Urol*. 1998;160:892–896. doi: 10.1016/S0022-5347(01)62828-3. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]

54. Humblet M, Verpoorten C, Christiaens MH, Hirche H, Jansen K, Buyse G, van Gool JD. Long-term outcome of intravesical oxybutynin in children with detrusor-sphincter dyssynergia: with special reference to age-dependent parameters. *Neurourol Urodyn*. 2015;34:336–342. doi: 10.1002/nau.22560. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]

55. Buyse G, Waldeck K, Verpoorten C, Björk H, Casaer P, Andersson KE. Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. *J Urol*. 1998;160:892–896. doi: 10.1016/S0022-5347(01)62828-3. [56. Hayashi A, Saito M, Okada S, Hanada T, Watanabe T, Satoh K, Kanzaki S. Treatment with modified intravesical oxybutynin chloride for neurogenic bladder in children. *J Pediatr Urol*. 2007;3:438–442. doi: 10.1016/j.jpuro.2007.05.007. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]

57. Fader M, Glickman S, Haggart V, Barton R, Brooks R, Malone-Lee J. Intravesical atropine compared to oral oxybutynin for neurogenic detrusor overactivity: a double-blind, randomized crossover trial. *J Urol*. 2007;177:208–213. doi: 10.1016/j.juro.2006.08.099. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]

58. Yamaguchi O, Chapple CR. β_3 -adrenoceptors in urinary bladder. *Neurourol Urodyn*. 2007;26:752–756. doi: 10.1002/nau.20420. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]

59. Blais AS, Nadeau G, Moore K, Genois L, Bolduc S. Prospective pilot study of mirabegron in pediatric patients with overactive bladder. *Eur Urol*. 2016;70:9–13. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.007. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]

60. Morin F, Blais AS, Nadeau G, Moore K, Genois L, Bolduc S. Dual therapy for refractory overactive bladder in children: a prospective open-label study. *J Urol*. 2016;197(4):1158–1163. doi: 10.1016/j.juro.2016.11.101. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]

61. Yamanishi T, Yasuda K, Sakakibara R, Hattori T, Tojo M. The effectiveness of terazosin, an α_1 -blocker, on bladder neck obstruction as assessed by urodynamic hydraulic energy. *BJU Int*. 2000;85:249–253. doi: 10.1046/j.1464-10x.2000.00418.x. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]

62. Kroll P, Jankowski A, Maćkowiak J. The comparative study on selective α_1 -blocker and behavioural therapy in the treatment of dis-coordinated voiding in children. *Przegl Lek*. 2006;63(Suppl 3):226–228. [[PubMed](#)]

63. Yang SS, Wang CC, Chen YT. Effectiveness of alpha-1-adrenergic blockers in boys with low urinary flow rate and urinary incontinence. *J Formos Med Assoc.* 2003;102(8):551–555. [[PubMed](#)]
64. Austin PF, Homsy YL, Masel JL, Cain MP, Casale AJ, Rink RC. Alpha-adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction. *J Urol.* 1999;162:1064–1067. doi: 10.1016/S0022-5347(01)68067-4. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
65. VanderBrink BA, Gitlin J, Toro S, Palmer LS. Effect of tamsulosin on systemic blood pressure and nonneurogenic dysfunctional voiding in children. *J Urol.* 2009;181:817–822. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.045. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
66. Van Batavia JP, Combs AJ, Horowitz M, Glassberg KI. Primary bladder neck dysfunction in children and adolescents III: results of long-term alpha-blocker therapy. *J Urol.* 2010;183:724–730. doi: 10.1016/j.juro.2009.10.032. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
67. Schulte-Baukloh H, Michael T, Miller K, Knispel HH. Alfuzosin in the treatment of high leak-point pressure in children with neurogenic bladder. *BJU Int.* 2002;90:716–720. doi: 10.1046/j.1464-410X.2002.03008.x. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
68. Abrams P, Amarenco G, Bakke A, Buczyński A, Castro-Diaz D, Harrison S, Kramer G, Marsik R, Prajsner A, Stöhrer M, et al. Tamsulosin: efficacy and safety in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to suprasacral spinal cord injury. *J Urol.* 2003;170:1242–1251. doi: 10.1097/01.ju.0000084623.65480.f8.
69. Joseph DB, Bauer SB, Colodny AH, Mandell J, Retik AB (1989) Clean intermittent catheterization of infants with neurogenic bladder. *Pediatrics* 84:78–82
70. Kessler TM, Lackner J, Kiss G, Rehder P, Madersbacher H (2006) Early proactive management improves upper urinary tract function and reduces the need for surgery in patients with myelomeningocele. *Neurourol Urodyn* 25:758–762
71. Schlager TA, Clark M, Anderson S (2001) Effects of single-use sterile catheter for each void on the frequency of bacteriuria in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization for bladder emptying. *Pediatrics* 108:E71
72. Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong-de Vos van Steenwijk CC, de Jong TP (2006) Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. *Eur Urol* 49:908–913
73. Gonzalez et al., 1986. Gonzalez R, Sidi A, Zhang G: Urinary undiversion: Indications, technique and results in 50 cases. *J Urol* 1986; 136:13-16.
74. Mitrofanoff P: Cystostomie continente transappendiculare dans la treatment des vessies neurologiques. *Chr pediatr* 21:297-305, 1980
75. Douglass Coning et al :Monti procedura advantages or disadvantage. *Urology* 2005. 2664-67
76. Monti P, Lara R.C., Dutra M et al: New techniques for construction of efferent conduits based on the Mitrofanoff canales in children. *J Urol*, 157:635, 1997
77. Krstic ZD. Prepuccial continent vesicostomy: preliminary report of a new technique. *J Urol* 1995.; 154:1160
78. Horwitz M, Kuhr CS, Mitchell ME. The Mitrofanoff catheterizable channel: patient acceptance. *J urol* 1995; 153:771
79. Canning, 1998. Canning DC: *Continent urinary diversion*. In: King LR, ed. *Urologic Surgery in Infants and Children*, Philadelphia: WB Saunders; 1998:139-161.
80. Shekelle P.G, Morton S.C, Clark K.A, Pathak M, Vickrey B.G Systematic review of risk factors for urinary tract infection in adults with spinal cord dysfunction

- J Spinal Cord Med, 22 (1999), pp. 258-272
81. M. Stöhrer, B. Blok, D. Castro-Diaz, E. Chartier-Kastler, G. Del Popolo, G. Kramer, *et al.* EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction Eur Urol, 56 (2009), pp. 81-88, [10.1016/j.eururo.2009.04.028](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.04.028)
82. T. Prieto-Fingerhut, K. Banovac, C.M. Lynne A study comparing sterile and nonsterile urethral catheterization in patients with spinal cord injury Rehabil Nurs, 22 (1997), pp. 299-302
83. L.M. Duffy, J. Cleary, S. Ahern, M.A. Kuskowski, M. West, L. Wheeler, *et al.* Clean intermittent catheterization: safe, cost-effective bladder management for male residents of VA nursing homes J Am Geriatr Soc, 43 (1995), pp. 865-870
84. K. Getliffe, M. Fader, C. Allen, K. Pinar, K.N. Moore Current evidence on intermittent catheterization: sterile single-use catheters or clean reused catheters and the incidence of UTI J Wound Ostomy Continence Nurs, 34 (2007), pp. 289-296,
85. D.G. Barnes, A.G. Timoney, G. Moulas, P.J. Shaw, P.J. Sanderson. Correlation of bacteriological flora of the urethra, glans and perineum with organisms causing urinary tract infection in the spinal injured male patient Paraplegia, 30 (1992), pp. 851-854,
86. D.D. Cardenas, K.N. Moore, A. Dannels McClure, W.M. Scelza, D.E. Graves, M. Brooks, *et al.* Intermittent catheterization with a hydrophilic-coated catheter delays urinary tract infections in acute spinal cord injury: a prospective, randomized, multicenter trial. PM R, 3 (2011), pp. 408-417,
87. L. Li, W. Ye, H. Ruan, B. Yang, S. Zhang, L. Li Impact of hydrophilic catheters on urinary tract infections in people with spinal cord injury: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Arch Phys Med Rehabil, 94 (2013), pp. 782-787,
88. S.A. Clarke, M. Samuel, S.-A. Boddy Are prophylactic antibiotics necessary with clean intermittent catheterization?. A randomized controlled trial. J Pediatr Surg, 40 (2005), pp. 568-571,
89. A. Bakke, S.E. Vollset Risk factors for bacteriuria and clinical urinary tract infection in patients treated with clean intermittent catheterization J opediatr. Surg 2005, 40 (2) 578/82 **90.** J. Salomon, P. Denys, C. Merle, E. Chartier-Kastler, C. Perronne, J.-L. Gaillard, *et al.* Prevention of urinary tract infection in spinal cord-injured patients: safety and efficacy of a weekly oral cyclic antibiotic (WOCA) programme with a 2 year follow-up--an observational prospective study. J Antimicrob Chemother, 57 (2006), pp. 784-788,
- 91. A.J. Wolfe, L. Brubaker "Sterile Urine" and the presence of bacteria Eur Urol, 68 (2015), pp. 173-174,
92. A. Prasad, M.E. Cevallos, S. Riosa, R.O. Darouiche, B.W. Trautner A bacterial interference strategy for prevention of UTI in persons practicing intermittent catheterization. Spinal Cord, 47 (2009), pp. 565-569, 1
93. Badeau X, Crocs J. Intermittent catheterization in neurology patients. Update in genitourinary tract infection and uretra trauma. Annals of physical and rehabilitation, 2016, 59(2):125-29
94. Gonzalez et al., 1986. Gonzalez R, Sidi A, Zhang G: Urinary undiversion: Indications, technique and results in 50 cases. *J Urol* 1986; 136:13-16
94. Guzman et al., 1989. Guzman JM, Montes de Oca L, Gonzalez R, et al: Modified Benckekroun technique for continent ileal stoma. *J Urol* 1989; 142:1431.
95. Hendren, 1987. Hendren WH: *Techniques for urinary undiversion.*

- In: King LR, Stone AR, Webster GD, ed. *Reconstruction and Continent Urinary Diversion*, Chicago: Year Book; 1987:101.
96. Casale, 1991. Casale AJ: Continent vesicostomy: A new method utilizing only bladder tissue [abstract 72]. Presented at the 60th annual meeting of the American Academy of Pediatrics, New Orleans, Louisiana, 1991.
 97. Polm PD, de Kort LMO, de Jong TPVM, Dik P. Techniques Used to Create Continent Catheterizable Channels: A Comparison of Long-term Results in Children. *Urology*. 2017 Dec;110:192-195. doi: 10.1016/j.
 98. Sumfest J.M., Burns M.W. and Mitchell M.E.: The Mitrofanoff principle in urinary reconstruction. *J urol.*, 150:1875, 1999
 99. Canning, 1998. Canning DC: *Continent urinary diversion*. In: King LR, ed. *Urologic Surgery in Infants and Children*, Philadelphia: WB Saunders; 1998:139-161.
 100. Blaivas et al., 1977a. Blaivas JG, Labib KB, Bauer SB, Retik AB: A new approach to electromyography of the external urethral sphincter. *J Urol* 1977; 117:773. 101. Hjälmås K. Urodynamics in normal infants and children. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1988;114:20–27.
 102. Marshall DF, Boston VE. Does bladder capacity assessment by frequency/volume chart correlate well with urodynamic estimation in children with spina bifida? *Eur J Pediatr Surg*. 2001;11(Suppl 1):S24–S27. doi: 10.1055/s-2001-19736
 103. Harris CF, Cooper CS, Hutcheson JC et al: Appendicovesicostomy: the Mitrofanoff procedure- a 15 year's perspective. *J Urol* 2000; 163:1922.
 104. Horwitz M, Kuhr CS, Mitchell ME. The Mitrofanoff catheterizable channel: patient acceptance. *J urol* 1995; 153:771
 105. Duckett JW, Snyder HM III: Use of the Mitrofanoff principle in urinary reconstruction. *Urol Clin North Am* 13:271. 1986
 106. Duckett JW, Snyder HM III: Continent urinary diversion: variations on the Mitrofanoff principle. *J urol* 136:58, 1980.
 107. Cadeddu and Docimo, 1999. Cadeddu JA, Docimo SG: Laparoscopic-assisted continent stoma procedures: Our new standard. *Urology* 1999; 54:909-912.
 108. Cromie et al., 1991. Cromie WJ, Barada JH, Weingarten JL: Cecal tubularization: Lengthening technique for creation of catheterizable conduit. *Urology* 1991; 37:41.
 109. Harris et al., 2000. Harris CF, Cooper CS, Hutcheson JC, Snyder HM: Appendicovesicostomy: The Mitrofanoff procedure—a 15-year perspective. *J Urol* 2000; 163:1922-1926
 110. Cain MP, Casale AJ, King SJ et al. Appendicovesicostomy and newer alternatives for Mitrofanoff procedure: results in the last 100 patients at Riley Children's hospital. *J urol* 1999; 162:1749
 111. Dykes EH, Duffy PG, Ransley PG: The use of the Mitrofanoff principle in achieving clean catheterisation and urinary continence in children. *J pediatr Surg* 1991; 26:535 112. Harris CF, Cooper CS, Hutcheson JC et al: Appendicovesicostomy: the Mitrofanoff procedure- a 15 year's perspective. *J Urol* 2000; 163:1922.

113. Lefèvre M, Faraj S, Camby C, Guinot A, de Napoli Cocci S, Leclair MD Appendicovesicostomy (Mitrofanoff procedure) in children: Long-term follow-up and specific complications. *Prog Urol*. 2018 Oct;28(12):575-581. doi: 10.1016/81
- 114 Chulamorkodt NN, Estrada CR, Chaviano AH Continent urinary diversion: 10-year experience of Shriners Hospitals for Children in Chicago. *J Spinal Cord Med*. 2004;27 Suppl 1:S84-7
- 115 Herndon CD, Cain MP, Casale AJ, Rink RC. The colon flap/extension **Malone** antegrade continence enema: an alternative to the Monti **Malone** antegrade continence enema. *J Urol*. 2005 Jul;174(1):299-302
116. Krstic ZD: Preputial continent vesicostomy. A new technique. A preliminary report. *J Urol* 154(3):1160-1161, 1995
117. Perovic S. Continent urinary diversion using preputial penile or clitoral skin flap. *J urol*, 155(4):1402-6
118. Krstic ZD: Preputial continent vesicostomy. A new technique. Our two and half year experience. 8th Annual Meeting European Society of Pediatric urology, Rome 2-6 april, 1997, Abstract Book
119. Krstic ZD, Varinac D, Nikolic M: variations on the ureteral continent urinary diversion. BAPS, XLVI Annual international congress, Liverpool 20-23 July, 1999
120. Mor Y, Kajbafzadeh A.M., German K et al: The role of ureter in the creation of Mitrofanoff channels in children. *The Journal of Urology* 5:635-37, 1997
121. Radojicic I, Zoran, Perovic V, Sava, Vukadinovic M, Vojkan et Bumbasirevic Z Marko: Refluxing megaureter for the Mitrofanoff Channel using continent extravesical detrusor tunneling procedure. *J Urol*, 174:693-95, 2005
122. Willital GH et al. Atlas of childrens surgery. PABST, 359-63, 2005
123. Vukadinović Vojkan Prednosti ureterocistoplastike kao metode za uvećanje mokraćne bešike kod dece, Doktorska disertacija, Medicinski fakultet u Beogradu, 1998
124. Monti PR et al: New technique for construction of efferent conduits based on the Mitrofanoff principle. *Urol* 52:870-873, 1998
- 125 Castellan MA, Gosallbez R et al: Clinical applications of the Monti procedure as continent catheterizable stoma. *Urology* 1999, 54: 153
126. Douglass Coning et al :Monti procedura advantages or disadvantage. *Urology* 2005. 2664-67
127. Guzman JM, Montes de Oca L, Gonzalez R, et al: Modified Benckroun technique for continent ileal stoma. *J Urol* 1989; 142:1431.
128. Bihrlé et al., 1991. Bihrlé R, Klee LW, Adams MC, Foster RS: The clinical experience with the transverse colon-gastric tube continent urinary reservoir. *J Urol* 1991; 146:751
129. Cromie et al., 1991. Cromie WJ, Barada JH, Weingarten JL: Cecal tubularization: Lengthening technique for creation of catheterizable conduit. *Urology* 1991; 37:41.
130. Cain MP, Casale AJ, King SJ, Rink RC: Appendicovesicostomy and newer alternatives for the Mitrofanoff procedure: Results in the last 100 patients at Riley Children's Hospital. *J Urol* 1999; 162:1749-1752
131. Mansson W, Goleen S, :Continent coecal reservoir in urinary diversion. Role hydraulic valve. *British Journal of Urology*, 56:359-365, 1988

132. Casale AJ: Continent vesicostomy: A new method utilizing only bladder tissue . Presented at the 60th annual meeting of the American Academy of Pediatrics, New Orleans, Louisiana, 1991
133. Cain MP, Casale AJ, King SJ, Rink RC: Appendicovesicostomy and newer alternatives for the Mitrofanoff procedure: Results in the last 100 patients at Riley Children's Hospital. *J Urol* 1999; 162:1749-1752.
134. Thomas et al., 2005. Thomas JC, Donohoe JM, DeMarco RT, et al: Continent catheterizable channels and the timing of their complications: Vanderbilt Children's Hospital Experience. Presented at the Southeastern Section of the American Urological Association annual meeting, Charleston, SC, 2005.
135. Wyndeale JJ, Kovindha A, Madersbacher H et al. Neurologic urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 210; 29:159-64
136. Wyndeale JJ. Complications of intermittent catheterisation: prevention and treatment. *Spinal cord* 2002,40:536-41
137. Bjerklund Johansen TE, Botto H, Cek M et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *ICUD and EAU, 2010:979-93*, Chapter 16: Classification of urinary infection
138. De ridder DJ, Everaert K, Fernandez LG. Intermittent catheterization with hydrophilic coated catheters reduces the risk of clinical urinary infection in the spinal cord injured patients: a prospective randomised Parallel comparative trial. *Eur Urol* 2005;(48):991-6
139. Siroky MB. Pathogenesis of bacteriuria and infection in the spinal cord injured patient. *Am J Med* 2002;113:67S-79S
140. Manack A, Motsko SP, Haag-Molkenteller C, et al. Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in a US claims database. *Neurourol Urodyn* 2011;30:395-40
141. Ronco E, Denys P, Bernede-Bauduin C, et al. Diagnostic Criteria of Urinary Tract Infection in Male Patients With Spinal Cord Injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2011;25:351-353
142. Morton SC, Shekelle PG, Adams JL, et al. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:129-38
143. Hull RA, Rudz DC, Wieser IE, Donovan DH. Virulence factors of *E. coli* isolates from patients with symptomatic and asymptomatic bacteriuria and neuropathic bladders due to spinal cord and brain injuries. *J Clin Microbiol*, 1998;36:115-7
144. Waites KB, Canupp KC, DeVivo MJ. Microbiology of the urethra and perineum and its relationship to bacteriuria in community-residing men with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2004;27:448-52
145. Niël-Weise BS, van den Broek PJ, da Silva E, et al. Urinary catheter policies for longterm bladder drainage. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD004201
146. Darouiche RO, Green BG, Donovan WH, et al. Multicenter randomized controlled trial of bacterial interference for prevention of urinary tract infection in patients with neurogenic bladder. *Urology* 2011;78:341-6
147. Wold AE, Mestecky J, Tomana M, et al. Secretory immunoglobulin A carries oligosaccharide receptors for *Escherichia coli* type 1 fimbrial lectin. *Infect Immun* 1990;58:3073-7

148. Vaidyanathan S, McDicken IW, Soni BM, et al. Secretory immunoglobulin A in the vesical urothelium of patients with neuropathic bladder--an immunohistochemical study. *Spinal Cord* 2000;38:378-81.
149. Mulvey MA, Lopez-Boado YS, Wilson CL, et al. Induction and evasion of host defenses by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *Science* 1998;282:1494-1497
150. Balsara ZR, Ross SS, Dolber PC, et al. Enhanced Susceptibility to Urinary Tract Infection in the Spinal Cord-Injured Host with Neurogenic Bladder. *Infect Immun* 2013;81:3018-26
152. Balsara ZR, Ross SS, Dolber PC, et al. Enhanced Susceptibility to Urinary Tract Infection in the Spinal Cord-Injured Host with Neurogenic Bladder. *Infect Immun* 2013;81:3018-26.
153. Chaudhry R, Madden-Fuentes RJ, Ortiz TK, et al. Inflammatory response to *Escherichia coli* urinary tract infection in the neurogenic bladder of the spinal cord injured host. *J Urol* 2014;191:1454-61
154. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:625-63
155. Classen DC, Larsen RA, Burke JP, et al. Prevention of catheter-associated bacteriuria: clinical trial of methods to block three known pathways of infection. *Am J Infect Control* 1991;19:136-42.
156. Bas SHJ Zegers, Cuno CSPM, Verpoorten C, Christiaens MH, Klipmen JL, van Gool JD. Home screening for bacteriuria in children with spina bifida and clean intermittent catheterization. *BMC Infectious Dis* 2012;12:264-6
157. Jayawardena V, Midha M. Significance of bacteriuria in neurogenic bladder. *J Spinal Cord Med* 2004;27:102-5
158. Barkin M, Dolfen D, Hirschorn S, Bhartwal N, Comisarow R. The urological care of spinal cord injured patient. *J Urol* 1983;129:335-9
159. Schlager TA, Hendley JO, Wilson RA, Simon V, Whittam TS. Correlation of the periurethral bacterial flora with bacteriuria and urinary tract infection in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization. *Clin Infect Dis*, 199;28:346-50.
160. D'Hondt F, Everaert K. Urinary tract infections in patients with spinal cord injuries. *Curr Infect Dis Rep* 2011;13:544-51
161. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:625-63
162. The prevention and management of urinary tract infections among people with spinal cord bladder. *J Urol*, 1980;123:364-6
162. National Institute on Disability and Rehabilitation Research Consensus Statement. January 27-29, 1992. *J Am Paraplegia Soc* 1992;15:194-204
163. Jayawardena V, Midha M. Significance of bacteriuria in neurogenic bladder. *J Spinal Cord Med* 2004;27:102-58.
164. Anderson RU. Prophylaxis of bacteriuria during intermittent catheterization of the acute neurogenic.
165. Moore KN, Fader M, Getliffe K. Long-term bladder management by intermittent catheterization in adults and children. *Cochrane database syst rev* 2007;4:CD00608
166. Kurtz MJ, van Zandt K, Burns JL. Comparison study of home catheter cleaning methods. *Rehabil Nurs* 1998;20:212-4

- 167 Beattie M. Can silver alloy catheters reduce infection rates. *Nurs Times* 2011;47:565-9
- 168 Haldorson AM, Keys TF, Maker MD, opitz JL. Nonvalue of neomycin insitilation after intermittent urinary catheterization. *Antimicrob Agents chemother* 1978;14:368-71
169. Morton SC, Shekelle PG, Adams JL, et al. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:129-38.
- 170 Darouiche RO, Green BG, Donovan WH, et al. Multicenter randomized controlled trial of bacterial interference for prevention of urinary tract infection in patients with neurogenic bladder. *Urology* 2011;78:341-6
171. Palmer LS, Franco I, Kogan SJ, Reda E, Gill B, Levitt SB. Urolithiasis in children following augmentation cystoplasty. *J Urol* 1993; **150**: 726
172. Mitchell ME, Kulb TB, Backes DJ. Intestinocystoplasty in combination with clean intermittent catheterization in the management of vesical dysfunction. *J Urol* 1986; **136**: 288-91
173. Blyth B, Ewalt DH, Duckett JW, Snyder Hm III Lithogenic properties of enterocystoplasty. *J Urol*1992; **148**: 575-7
174. Sumfest J.M., Burns M.W. and Mitchell M.E.: The Mitrofanoff principle in urinary reconstruction. *J urol.*, 150:1875, 1999
175. Mor Y, Kajbafzaden A.M., German K et al:Th role of ureter in the creation of Mitrofanoff chanales in children. *The journal of Urology* 5:635-37, 1997
176. Duckett J. W and Lotfi A: Appendicovesicostomy (and variations) in bladder reconstruction. *J Urol*, 149:1091, 1993
177. Dykes E.H., Duffy P.G. and ransley P. G.:The use of the Mitrofanoff principle in achieving clean intermittent catheterisation and urinary continence in children. *J ped Surg* 26:535, 1999
177. Benson M.C. and Olsson C.A.:Urinary diversion. In *Campbells Urology*,6th ed. Edited by P.C. Walsh,A.B. Retick, T.A. Stamay and E.D. vaughan, Jr philadelphia: W.B. S Co ,vol 3, chapt 72, pp 2654-2720, 1992
178. Lin-Dyken DC, Wolarich ML, Hawtrey CE, Doja MS. Folow-up of clean intermittent catheterization for children with neurogenic bladders. *Urology* 1992;40(6):525-9.
179. Lapidés J, Diokno AC, Silber SM, Lowe BS .Clean intermittent self -catheterization in treatment of urinary tract disease. *J Urol.* 2002;167(4):1584-6.
180. Lews MA, Webb NJ, Stellman-Ward GR, Bannister CM. Investigative techniques and renal parenchimal damage in children with spina bifida. *Eur J Pediatr Surg* . 1994;4Suppl1:29-31
- 181.Xiao-Dong Jin, Simone Roethlisberger, Fiona C. Burkhard, Frederic Birkhaeuser, Harriet C.Thoney, Urs E. Studer. Long- term renal function after urinary diversion by ileal conduit or orthotopic ileal bladder substitution. *Eur Urol* 2012;61:491-7).
182. Müller T¹, Arbeiter K, Aufricht C .Renal function in meningomyelocele, risk factors, chronic renal failure, renal replacement therapy and transplantation. *Curr Opin Urol* 2002;12(6):479-81
183. Hopps CV, Kropp KA. Preservation of renal function in children with myelomeningocele managed with basic newborn evaluation and close followup. *J Urol* 2003;169(1):305-8

184. Woodhouse CR. Myelomeningocele in young adults. *BJU int* 2005;95(2):223-30.) 185. .
 Dykes E.H., Duffy P.G. and ransley P. G.:The use of the Mitrofanoff principle in achieving clean intermittent catheterisation and urinary continence in children. *J ped Surg* 26:535, 1999
186. Webb et al., 1991. Webb RJ, Ramsden PD, Neal DE: Ambulatory monitoring and electronic measurement of urinary leakage in the diagnosis of detrusor instability and incontinence. *Br J Urol* 1991; 68:148.
187. Nørgaard JP, van Gool JD, Hjalmas K, et al: Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. International Children's Continence Society. *Br J Urol* 1998; 81(Suppl 3):1-16.
188. Celayir et al., 1995. Celayir S, Buyukunal C, Dervisoglu S, Kilic N: Urodynamic investigations in reversed seromuscular enterocystoplasty (RSMCE): An experimental study in a rabbit model. Presented at the Section on Urology meeting, American Academy of Pediatrics, San Francisco, California, 1995
189. Kurzrock EA, Polse S. Renal deterioration in myelodysplastic children: urodynamic evaluation and clinical correlates. *J Urol*. 1998;159:1657–
 61.<http://dx.doi.org/10.1097/00005392-199805000-00084>.[\[PubMed\]](#)
190. De Jong TPVM, Chrzan R, Klijn AJ, Dik P. Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:889–96.<http://dx.doi.org/10.1007/s00467-0080780-7>.[\[PMC free article\]](#)[\[PubMed\]](#)
191. Guys JM, Hery G, Haddad M, Borrienne C. Neurogenic bladder in children: basic principles, new therapeutic trends. *Scand J Surg*. 2011;100:256–63. [\[PubMed\]](#)
192. Verpoorten C, Buyse GM. The neurogenic bladder: medical treatment. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:717–25.<http://dx.doi.org/10.1007/s00467-007-0691-z>.[\[PMC free article\]](#)[\[PubMed\]](#)
193. Verpoorten C, Buyse GM. The neurogenic bladder: medical treatment. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:717–25.<http://dx.doi.org/10.1007/s00467-007-0691-z>.[\[PMC free article\]](#)[\[PubMed\]](#)
194. Verpoorten C, Buyse GM. The neurogenic bladder: medical treatment. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:717–25.<http://dx.doi.org/10.1007/s00467-007-0691-z>.[\[PMC free article\]](#)[\[PubMed\]](#)
195. Bauer SB. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:541–51.<http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0764-7>.[\[PMC free article\]](#)[\[PubMed\]](#)
196. Schlager TA, Clark M, Anderson S. Effect of a single-use sterile catheter for each void on the frequency of bacteriuria in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization for bladder emptying. *Pediatrics*. 2001;108:e71.<http://dx.doi.org/10.1542/peds.108.4.e71>.[\[PubMed\]](#)
197. Zegers B, Uiterwaal C, Kimpen J, et al. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in children with spina bifida on intermittent catheterization. *J Urol*. 2011;186:2365–
 70.<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.07.108>.[\[PubMed\]](#)
198. Clarke SA, Samuel M, Boddy SA. Are prophylactic antibiotics necessary with clean intermittent catheterization? A randomized controlled trial. *J Pediatr Surg*. 2005;40:568–
 71.<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.11.027>.[\[PubMed\]](#)
199. Elliott SP, Villar R, Duncan B. Bacteriuria management and urological evaluation of patients with spina bifida and neurogenic bladder: a multicenter survey. *J*

- Urol. 2005;173:217–20.<http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000146551.87110.f4>.[\[PubMed\]](#)
200. Zegers BS, Winkler-Seinstra PL, Uiterwaal CS, de Jong TV, Kimpen JL, de Jong-de Vos van Steenwijk CC. Urinary tract infections in children with spina bifida: an inventory of 41 European centers. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:783–8.<http://dx.doi.org/10.1007/s00467008-1067-8>.[\[PubMed\]](#)
201. Schlager TA, Dilks S, Trudell J, Whittam TS, Hendley JO. Bacteriuria in children with neurogenic bladder treated with intermittent catheterization: natural history. *J Pediatr.* 1995;126:490.<http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476%2895%2970477-9>.[\[PubMed\]](#)
202. Joseph DB, Bauer SB, Colodny AH, Mandell J, Retik AB. Clean intermittent catheterization of infants with neurogenic bladder. *Pediatrics.* 1989;84:78. [\[PubMed\]](#)
203. Garcia Leoni MR, Esclarin De Ruz A. Management of urinary tract infection in patients with spinal cord injuries. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9:780–5.<http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00643.x>.[\[PubMed\]](#)
204. Ottolini MC, Shaer CM, Rushton HG, Majd M, Gonzales EC, Patel KM. Relationship of asymptomatic bacteriuria and renal scarring in children with neuropathic bladders who are practicing clean intermittent catheterization. *J Pediatr.* 1995;127:368–72.<http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476%2895%2970065-X>.[\[PubMed\]](#)
205. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria. When to screen and when to treat. *Infect Dis Clin N Am.* 2003;17:367–94.<http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5520%2803%2900008-4>.[\[PubMed\]](#)
206. Storm DW, Patel AS, Horvath DJ, Li B, Koff SA, Justice SS. Relationship among bacterial virulence, bladder dysfunction, vesicoureteral reflux and patterns of urinary tract infection in children. *J Urol.* 2012;188:236–41.<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.03.025>.[\[PubMed\]](#)
207. Seki N, Masuda K, Kinukawa N, Senoh K, Naito S. Risk factors for febrile urinary tract infection in children with myelodysplasia treated by clean intermittent catheterization. *Int J Urol.* 2004;11:973–7.<http://dx.doi.org/10.1111/j.14422042.2004.00943.x>.[\[PubMed\]](#)
208. Brown S, Marshall D, Patterson D, Cunningham AM. Chronic pyelonephritis in association with neuropathic bladder. *Eur J Pediatr Surg.* 1999;9:29–30.<http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1072309>.[\[PubMed\]](#)
209. Mc Guire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol.* 1981;126:205–9. [\[PubMed\]](#)
210. Seki N, Akazawa K, Senoh K, et al. An analysis of risk factors for upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia. *BJU Int.* 1999;84:679–82.<http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00220.x>.[\[PubMed\]](#)
211. M.C. Adams, D.B. Joseph, J.C. Thomas. Urinary tract reconstruction in children A.J. Wein, L.R. Kavoussi, A.W. Partin, C.A. Peters (Eds.), *Campbell-walsh urology* (11th ed.), Elsevier, Philadelphia (2016), pp. 3330-3367
212. Kramolowsky EV, Clayman RV, Weyman PJ. Endourological management of ureterovesical anastomotic strictures: is it effective? *J Urol* 1987; 137: 390-4

213. Aschraft KW, Dennis P. the reimplanted ureter as a catheterisation stoma. *J Ped Surg*, 1986.dec,21(12):1042-45
214. Brough RJ, O'Flynn KJ, Fishwick J, Gough DCS. Bladder washout and stone formation in paediatric enterocystoplasty. *Eur Urol* 1998; **33**: 500 2)
215. Khoury AE, Salomon M, Doche R *et al*. Stone formation following augmentation cystoplasty: the role of intestinal mucus. *J Urol* 1997; **158**: 1133 7
216. Tori JA & Kewalramani LS. Urolithiasis in children with spinal cord injury. *Paraplegia* 1979; **16**: 357 65
217. Blyth B, Ewalt DH, Duckett JW, Snyder Hm III Lithogenic properties of enterocystoplasty. *J Urol*1992; **148**: 575 7]
- 218 Krishna A, Gough DCS, Fishwick J, Breuce J. Ileocystoplasty in children: assessing safety and success. *Eur Urol* 1995; **27**: 62 6].
219. Nurse DE, McInerney PD, Thomas PJ, Mundy AR. Stones in enterocystoplasties *Br J Urol* 1996; **77**: 684 7].
220. Tori JA & Kewalramani LS. Urolithiasis in children with spinal cord injury. *Paraplegia* 1979; **16**: 357 65].
221. Grenabo L, Hedelin H, Hugosson J, Pettersson S. Adherence of urease_induced crystals to rat bladder epithelium following acute infection with different uropathogenic microorganisms. *J Urol*1988; **140**: 428-30
222. Palmer LS, Franco I, Reda EF, Kogan SJ, Levitt SB. Endoscopic management of bladder calculi following augmentation cystoplasty. *Urology* 1994; **44**: 902 4]

БИОГРАФИЈА

Мр сци. мед. др Милан Пауновић је рођен 01. 03. 1969. године у Краљеву где је завршио основну и средњу школу.

Медицински факултет у Крагујевцу је уписао 1989. године а дипломирао је 1995. године након 6 година студирања, са просечном оценом **9,19**.

Магистарске студије је завршио 2003. године са темом „ Индикациона подручја у односу на могуће селективно лечење инвагинација црева у деце “ код ментора проф др Драгана Ђоковића, чиме је стекао назив магистра медицинских наука.

Специјалистичке студије из области дечија хирургија уписао 1998. а завршио 2003. године на Медицинском факултету у Београду са одличном оценом.

Субспецијалистичке студије из области дечија урологија уписао 2008. године а завршио 2010. године на Медицинском факултету у Београду одбраном теме, « Значај континентне везикостоме креиране дисталнимуретером у деце » код ментора проф др Зорана Крстића, чиме је стекао назив специјалисте дечје урологије.

Докторска дисертација, „ Анализа предности и недостака различитих типова континентних везикостома у деце,“ код ментора проф др Зорана Крстића је добила позитивну оцену комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације.

Укључен је у обављање практичне наставе на предмету Хирургија на Медицинском факултету у Крагујевцу као асситент у настави од 2011. године. Тренутно је запослен као специјалиста дечије хирургије и дечије урологије на Клиници за дечију хирургију Клиничког центра Крагујевац у Крагујевцу, и директор Клинике за дечију хирургију КЦ Крагујевац.

Члан је посебног одбора за медицинску едукацију при Лекарској комори Србије за регион Централне и Западне Србије и представник републичког одбора за едукацију Лекарске коморе Србије за праћење спровођења континуиране медицинске едукације.

БИБЛИОГРАФИЈА

1. Монографије, посебна поглавља у научним књигама (наслов, аутори, година издавања и издавач):

1. ТРАУМА, примарно збрињавање трауматизованих пацијената. Уредник Јасна Јевђић
Поглавље 10: Повреде код деце. Милан Пауновић. Крагујевац. Медицински факултет
Универзитета у Крагујевцу, 2011.

2. Рад из докторске дисертације

1. **Пауновић Милан**, Крстић Зоран, Ђорђевић Мирослав, Вукадиновић Војкан, Пауновић
Светлана. Long/term outcomes of catheterizable continet urinary diversion in children. Српски
архив за целокупно лераство

doi:10.2298/SARH180731104P(<http://www.dx.doi.org/10.2298/SARH180731104P>)

3. Радови објављени у научним часописима међународног значаја (категорија М20)

1. **Пауновић М**, Павићевић П., Радловић В., Вукадиновић В. Позициона инстилацаиона
контрастна цистографија - нов метод у дијагностиковању везикоуретералног рефлукса у
деце. Српски архив за целокупно лекаство 2008; 136(11):617-19,

2. Светлана Пауновић, Мирјана Јанићијевић-Петровић, **Милан Пауновић**, Сунчица
Срећковић, Ненад Петровић, Татјана Шаренац. Panophalmitis after spontaneous perforation
in glaucomatous eye. Медицински гласник, 2012;9(2):432-4

3. Михаљевић О, Живанчевић-Симоновић С, Милођевић Ђорђевић О, Ђурђевић П,
Јовановић Д, Тодоровић З, Грујичић Д, Радовић-јаковљевић М, Тубић Ј, Марковић А,
Пауновић М, Станојевић-Пирковић М, Марковић С. Apoptosis and genome instability in
children with autoimmune diseases. Mutagenesis. 2018; doi: 10.1093/mutage/gey037

4. Крстић З, **Пауновић М**, Вукадиновић В, Смољанић Ж, Вуканић Д, Ђорђевић М, перовић
С. Continent urinarz diversion. Variations on the Ureteric Mitriofanoff Conduit. Journal of Pedi-
atric urologz, 2010;6(suppl)1:S45. doi:dx.doi.org/10.1016/j.jpurol.2010.02.069.

3. Зборници међународних научних скупова (категорија М30)

1. **Пауновић М.**, Крстић З., Вукадиновић В. Континентне уринарне деривације код деце.
Први конгрес дечијих хирурга Србије са међунарадним учешћем. Београд, Април 2010.
Орална презентација

2. **Пауновић М.**, Чановић Д., Ђоковић Д., Златановић Н., Пауновић С. Ехинококна болест слезине: Приказ три случаја. Први конгрес дечијих хирурга Србије са међународним учешћем. Београд, Април 2010. Постер презентација

3. Ђоковић Д., **Пауновић М.**, Златановић Н., Бубања И. Акутни абдомен код деце: Приказ три случаја. Први конгрес дечијих хирурга Србије са међународним учешћем. Београд, април 2010. Постер презентација.

4. И. Бубања, Р. Алексић, Д. Ђоковић, **М. Пауновић**, В. Пајевић. Изолована хемимелична дисплазија епифизе талуса. Први конгрес дечијих хирурга Србије са међународним учешћем. Београд, Април 2010. Постер презентација

5. Радовановић Д, Чановић Д, лазић Д, Павловић М, Спасић М, **Пауновић М.** Percutaneous endoscopic gastro-jejunosomy as nutrition way in a patient with rupt the cerebral vascular anomaly. 32. Балканска медицинска Унија 2012. 21-23 септембар Ниш. Орална презентација

4. Часописи националног значаја (категорија М50)

1. Светлана Пауновић, Зора Станковић, **Милан Пауновић**. Значај Nd:YAG Lasser iridotomije у терапији глаукома затвореног угла. Serbian Journal of experimental and clinical research: 2008;9(1):31-33

2. Фаника Пантовић, Андјелка Стојковић, **Милан Пауновић**, Драгана Савић, Александра Бушетић-Симовић. Diaphragmatic defect or pulmonary sequestration in a five-year-old boy. Медицински гласник 2013;10(2):403-4

5. Зборници скупова националног значаја категорија (М60)

1. **Пауновић М.**, Златановић Н., Ђоковић Д. Двадесетпетогодишње искуство у лечењу инвагинације црева у деце на оделењу дечје хирургије у Крагујевцу. XXX окотобарски здравствени дани 2005, Медицински часопис 1(супл 1) 27-8,.

2. **Пауновић М.**, Златановић Н, Алексић Р. Менаџмент малротације црева у деце. XXX окотобарски здравствени дани 2005, Медицински часопис 1(супл 1) 28-9. (М64 = 0, 2 бода)

3. Златановић Н., **Пауновић М.**, Ђоковић Д. Еволуција отворених хируршких техника код ингвиналних кила. XXX окотобарски здравствени дани 2005, Медицински часопис 1(супл 1) 27-8.

6. Магистарске и докторске тезе (категорија М70)

2.7.1. « Индикациона подручја у односу на могуће селективно лечење инвагинација црева у деце ». Magistarska teza. Medicinski fakultet Kragujevac. 2005.

7.Техничка и развојна решења (категорија М80)

8.Патенти, ауторске изложбе, тестови (категорија М90)

10. Пројекти

1. Јуниор пројекат медицинског факултета. **ЈП 23-10.** Назив пројекта: Значај Nd: Yag Laser иридотомије код глаукома затвореног угла. Руководилац пројекта: Проф др Петровић јанићијевић Мирјана. Ангажовани истраживачи: Др Светлана Пауновић, Др Сунчица Срећковић, Др Ненад Петровић, **Др Милан Пауновић**

2. Јуниор пројекат медицинског факултета. **ЈП 03-12.** Назив пројекта: Дијагностички значај фекалног калпротектина као биомаркера интестиналне инфламације у педијатријској гастроентерологији. Руководилац пројекта проф др Биљана Вулетић. Ангажовани истраживачи: проф др Игрутиновић З, Асс др Марковић С, Проф др Обрадовић С, Доц др Вујић А, Проф др Стојковић А, Доц др Јовановић С, доц др Костић Г., Доц др Кањевац Т, **Асст др Пауновић М**, асст др Ристић Г, асст др Симовић А, Др Рашковић З, Николић С.

11. Неиндексирани скупови

1. Први међународноа дечија уролошка радионица,, Нуросpadias repair,, 2013, медицински факултет Ниш

12. Чланство у стручним и научним асоцијацијама

- 1.Члан Српског лекарског друштва
- 2.Члан лекарске коморе Србије

ПРИЛОГ

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број - РБ:

Идентификациони број - ИБР:

Тип документације - ТД:

Тип записа - ТЗ:

Врста рада - ВР:

Аутор - АУ: Др Милан Пауновић, мр сци мед

Ментор/коментор - МН: др сци мед Зоран Крстић, редовни професор

Наслов рада - НР: Анализа предности и недостака различитих типова континетних везикостома у деце

Језик публикације - ЈП: српски

Језик извода - ЈИ: српски

Земља публикавања - ЗП: Србија

Уже географско подручје - УГП: Централна Србија

Година - ГО: 2020.г

Издавач - ИЗ:

Место и адреса - МС:

Физичи опис рада - ФО:

Научна област - УДК: Хирургија

Научна дисциплина - ДИ:

Предметна одредница/ кључне речи - ПО: континетне везикостомија, дете, чисте интермитентне катетеризација

Чува се - ЧУ:

Важна напомена- МН:

Извод - ИД:

САЖЕТАК

Увод/Циљ: Аугментација мокраћне бешике са или без континетне везикостомиије је широко примењена код деце са малом, абнормално развијеном мокраћном бешиком која води оштећењу бубрега и инконтиненцији. Презентиране су индикације, резултати и компликације пацијената с разним типовима континентних уринарних диверзија код деце. Циљ рада је био да прикажемо дугорочне резултате и компликације појединих континентних уринарних деривација код деце као и начин њиховог решавања.

Методe: Ретроспективно приказано 74 пацијената (55 дечака и 19 девојчица) са континентним уринарним деривацијама у периоду од 1987. до 2008 г., узраста од 3 до 8 година. Средње време праћења је 17,8 године (од 3 до 22 г.). Континетне везикостоме укључују апендиковезикостому 31 (41,3%), везикостому дисталним уретером 27 (36,0%), препуцијумску везикостому 10 (13,3%), танкоцревним сегментом 4 (5,3%) и бешични тубус код 2 пацијента (2,7%). Индикације за извођење континетне везикостоме су разни облици неурогених и мишићних дисфункција мокраћне бешике са инконтиненцијом различитих патоанатомских субстрата: аномалије развоја кичмено-можданог сегмента 30, екстрофија мокраћне бешике 10, валвула задње уретре 17, експанзивни процеси 5, неурогена дисфункција мокраћне бешике (6), остале аномалије код 6 пацијената. Аугментација мокраћне бешике рађена код 18 (24,3%).

Резултати Континетност постигнута у 91,55%, без значајне разлике између појединих типова стома (P=0,065). Компликације укључују ране (стомална некроза, стомално крварење, парастомална инфекција) у 8/74 (10,8%) и касне: калкулоза 23/74 (31,8%), стеноза стома (10/74) (13,5%) тешкоће изводљивости катетеризације 3/74 (6,08%). Калкулоза преодминатна код апендиковезикостоме и Монтијеве операције (P=0,012).

Закључак : Континетне везикостомиије дају висок степен континетности, мали број компликација и позитивно утичу на бубрежну функцију.

Кључне речи: континетне везикостомиије, дете, постоперативне компликације

Датум прихватања теме од стране ННВ - ДП:

27.09.2017.г

Датум одбране - ДО:

Чланови комисије - КО:

1. Проф Др Драгче Радовановић , ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, председник комисије.
2. Проф др Петровић Дејан, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. Проф др Владимир Банчевић, ванредни професор медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC

Accession number - ANO:

Identification number - INO:

Documentation type - DT:

Type of record - TR:

Contents code - CC:

Author - AU: Dr Milan Paunovic

Menthor/co-mentor - MN: dr sci med Zoran Krstic,professor

Title - TI:Analysis of the advantages and disadvantages of different types of continent catehe-
terisable vesicostomy in children**Language of text - LT: Serbian language**

Language of abstract: Sebian and English

Country of publication - CP: Serbia

Locality of publication - LP: central Serbia

Publication year - PY: 2020.

Publisher - PU:

Publication place - PP:

Physical description - PD:

Scientific field - SF:

Scientific discipline - SD:

Subject/key words - SKW: continent vesicostomy, children,clean intermittent catheterisation
UDC

Holding data:

Note - N:

ABSTRACT

Introduction.The use of bladder augmentation and/or continent urinary diversion has gained wide acceptance, particularly in children with small,abnormal developed bladder or high-pres-
sure bladder that gives a great risk of renal deterioration and incontinence. We discuss indica-
tions,results and complications with various types of continent vesicostomies in children

Methods: 74 patients with continent vesicostomy (CV) are retrospectively reviewed (55 boys and
19 girls) from 1987 to 2008. The median follow-up time was 17.8 years (from 3 to 22 years). CV

include: appendicovesicostomy 31 (41.3%), vesicostomy with distal ureter 27 (36.0%), preputial continent vesicostomy 10 (13.3%), by small intestine segment 4(5,3%) and bladder tubus at 2 patients(2,7%). CV in patients with augmented bladder in 18(24,3%) children

The indications for performance of CV were various types of neurogenic and myogenic dysfunctions of urine bladder with incontinence duo to the following pathoanatomic substrates: anomalies of brain-spine segment development (30), extrophy of the bladder(10), posterior urethral valve (17), expansive processes (5), neurogenic bladder (6), and other anatomical defects in 6 patients.

Results: Continence achieved in 91.55% without statistically significant difference between particular types of the stomas (P-0.065). Early complications included(stoma necrosis, stoma bleeding, peristomal infection) in 8/74(10.8%) patients,and late: calculosis 23/74 (31.8%), stomal stenosis 10/74, (13.5 %), difficulties of catheterization in 3/74, (6.08%). Calculosis was predominant in appendicovesicostomy(P-0.012).

Conclusion: CV is a safe procedure applied for the main purposes of achieving continence, preservation of renal function and improvement of the quality of life, along with an acceptable low rate of complications.

Accepted by the Scientific Board on - ASB:

27.09.2017.g.

Defended on - DE:

Thesis defended board (Degree/name/surname/title/faculty) - DB:

1. Dr Dragce Radovanovic, professor, Faculty of Medical Scineces University of Kragujevac
2. Dr Dejan Petrovic, professor, Faculty of Medical Scineces University of Kragujevac
3. Dr Vladimir Bancevic, professor,Medical Faculty of the Military Medical Academy,University of Defence in Belgrade

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Милан П. Пауновић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

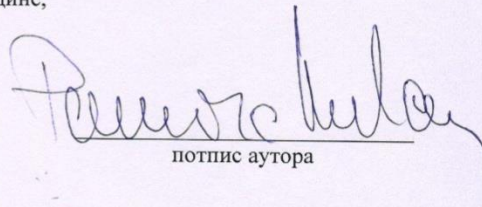
Анализа предности и недостатака различитих типова континентних везикостома у деце

која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 18.2.2020. године,


потпис аутора

Образац 2

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Милан П. Пауновић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Анализа предности и недостатака различитих типова континентних
везикостома у деце

која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

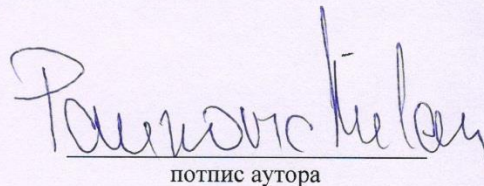
не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу _____, 18.2.2020. године,


потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>

Радови који су били услов за пријаву завршене докторске дисертације

1. **Пауновић Милан**, Крстћ Зоран, Ђорђевић Мирослав, Вукадиновић Војкан, Пауновић Светлана. Long/term outcomes of catheterizable continet urinary diversion in children. Српски архив за целокупно лераство
doi:10.2298/SARN180731104P(<http://www.dx.doi.org/10.2298/SARN180731104P>)
2. Михаљевић О, Живанчевић-Симоновић С, Милођевић Ђорђевић О, Ђурђевић П, Јовановић Д, Тодоровић З, Грујичић Д, Радовић-јаковљевић М, Тубић Ј, Марковић А, **Пауновић М**, Станојевић-Пирковић М, Марковић С. Apoptosis and genome instability in children with autoimmune diseases. *Mutagenesis*. 2018; doi: 10.1093/mutage/gey037
3. Светлана Пауновић, Мирјана Јанићијевић-Петровић, **Милан Пауновић**, Сунчица Срећковић, Ненад Петровић, Татјана Шаренац. Panophalmitis after spontaneous perforation in glaucomatous eye. *Медицински гласник*, 2012;9(2):432-4
4. **Пауновић М**, Павићевић П., Радуловић В., Вукадиновић В. Позициона инстилациона контрастна цистографија - нов метод у дијагностиковању везикоуретералног рефлука у деце. *Српски архив за целокупно лекаство* 2008; 136(11):617-19,



СРПСКИ АРХИВ
ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО
SERBIAN ARCHIVES
OF MEDICINE

Address: 1 Kraljice Natalije Street, Belgrade 11000, Serbia
☎ +381 11 4092 776, Fax: +381 11 3348 653

E-mail: office@spskiarhiv.rs, Web address: www.spskiarhiv.rs

Paper Accepted*

ISSN Online 2406-0895

Original Article / Оригинални рад

Milan Paunović^{1,†}, Zoran Krstić^{2,3}, Miroslav Djordjević², Vojkan Vukadinović²,
Svetlana Paunović⁴

**Long-term outcomes of catheterizable continent urinary diversion
in children**

Дугорочни резултати катетеризоване уринарне деривације
код деце

¹University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Kragujevac, Serbia;

²University Children's Hospital, Belgrade, Serbia;

³MediGroup hospital, Belgrade, Serbia;

⁴Clinical Centre Kragujevac, Ophthalmology Clinic, Kragujevac, Serbia

Received: July 31, 2018

Revised: April 3, 2019

Accepted: August 26, 2019

Online First: September 23, 2019

DOI: <https://doi.org/10.2298/SARH180731104P>

*Accepted papers are articles in press that have gone through due peer review process and have been accepted for publication by the Editorial Board of the *Serbian Archives of Medicine*. They have not yet been copy edited and/or formatted in the publication house style, and the text may be changed before the final publication.

Although accepted papers do not yet have all the accompanying bibliographic details available, they can already be cited using the year of online publication and the DOI, as follows: the author's last name and initial of the first name, article title, journal title, online first publication month and year, and the DOI; e.g.: Petrović P, Jovanović J. The title of the article. *Srp Arh Celok Lek. Online First*, February 2017.

When the final article is assigned to volumes/issues of the journal, the Article in Press version will be removed and the final version will appear in the associated published volumes/issues of the journal.

The date the article was made available online first will be carried over.

[†]Correspondence to:

Milan PAUNOVIĆ

Milovana Gušića 38/11, 34000 Kragujevac

Email: mpaunovic1969@gmail.com

Original Manuscript

Apoptosis and genome instability in children with autoimmune diseases

Olgica Mihaljevic^{1,*}, Snezana Zivancevic-Simonovic¹,
Olivera Milosevic-Djordjevic², Predrag Djurdjevic³, Danijela Jovanovic³,
Zeljko Todorovic³, Darko Grujicic⁴, Marina Radovic-Jakovljevic⁴,
Jovana Tubic⁴, Aleksandra Markovic⁴, Milan Paunovic⁵,
Marijana Stanojevic-Pirkovic⁶ and Slavica Markovic⁷

¹Department of Pathophysiology, ²Department of Genetics, ³Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, ⁴Department of Biology and Ecology, Faculty of Science, ⁵Department of Surgery, ⁶Department of Biochemistry, ⁷Department of Pediatrics, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Svetozara Markovica 69, Kragujevac 34000, Serbia

*To whom correspondence should be addressed. Tel: +38134306800ext121; Fax: +38134306800ext121; Email: vrndic07@yahoo.com

Received 27 February 2018; Revised 21 October 2018; Editorial decision 22 October 2018; Accepted 1 November 2018.

Abstract

As apoptosis and genome instability in children with autoimmune diseases (AIDs) are insufficiently investigated, we aimed to analyse them in peripheral blood lymphocytes (PBLs) of children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis (HT), Graves' disease (GD) and type 1 diabetes mellitus (T1DM), including possible factors that could affect their occurrence. The study population included 24 patients and 19 healthy controls. Apoptotic cells were detected using an Annexin V-FITC/7-AAD kit. Genome instability was measured as micronuclei (MNs) frequency using the cytokinesis-block MN assay. In addition, comet assay was performed for determination of genome instability as genome damage index (GDI) in new subpopulation of patients with T1DM. The percentage of apoptotic PBLs in patients with AID was significantly lower than in control subjects. There was a positive correlation between thyroid-stimulating hormone (TSH) concentration and the proportion of cells in late stage apoptosis in patients with autoimmune thyroid diseases (AITDs). The MN frequency in patients was significantly higher than in controls. Individuals with HT or T1DM had a significantly higher MN frequency than those with GD. Similarly, the value of GDI in patients with T1DM was significantly higher than in controls. The level of apoptosis was positively correlated with MN frequency as well as with GDI in patients with AID. In conclusion, children with AITD (HT and GD) and T1DM have a significantly lower level of apoptosis in PBLs and significantly higher MN frequency as GDI than healthy subjects. Apoptosis and the level of genome instability in these patients with AID are positively correlated.

Introduction

Apoptosis is a highly controlled form of cell death responsible for the maintenance of tissue homeostasis. Control of apoptotic mechanisms is critical for the activity of cellular populations under physiological conditions. Besides, apoptosis participates in the elimination of pathologically altered and unnecessary cells (1). Excessive or insufficient apoptosis due to faulty pathways has an important

role in the pathogenesis of many diseases (2,3). Published data indicate deregulation of apoptosis in the initiation and propagation of autoimmune diseases (AIDs) (4,5). It is assumed that apoptotic fragments produced during programmed cell death might be a potential source of the autoantigens that induce the autoimmune process (6,7).

Micronuclei (MNs) are chromosomal fragments or whole chromosomes isolated during anaphase of cell division. They appear

CASE REPORT

Panophthalmitis after spontaneous perforation in glaucomatous eye

Svetlana Paunović¹, Mirjana Janičijević Petrović¹, Milan Paunović², Sunčica Srečković¹, Nenad Petrović¹, Tatjana Šarenac¹

¹Clinic of Ophthalmology, ²Pediatric Surgery Clinic; Clinical Centre of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Corresponding author: Paunovic Svetlana, Ophthalmology Clinic, Clinical Centre of Kragujevac, Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Serbia; Phone/fax: +381 34 338 440; Email: cecaana.paunovic@gmail.com

Original submission: 04 January 2011; Revised submission: 02 February 2012; Accepted: 06 February 2012.

Med Glas Ljek komore Zenicko-dobojskog kantona 2012; 9(2):432-434

ABSTRACT

Panophthalmitis is an acute, purulent inflammation of the eyeball that involves all its structures and extends into the orbit. A case of a fifty-seven-year old male treated earlier due to glaucoma and trophic ulcer of the cornea, was presented in this paper. He was admitted to hospital with intensive orbital pain and redness of the right eye, elevated body temperature, bulbus protrusion with limited movement, chemosis, edematous cornea, hypopyon, iris of invisible drawing and relief. The ocular fundus was not visible. At the admittance, amaurosis of the right eye was present as well as spontaneous cornea perforation. The patient was treated with antibiotic, corticosteroid, analgesic and antiglaucomatous therapy. Intravitreal administration of antibiotics was impossible due to spontaneous cornea perforation. The patient was discharged from the hospital in a good general condition. The condition of the right eye was stable, there was no danger of eye loss, while infection of the same eye was cured.

Key words: ulcer, chemosis, orbit

INTRODUCTION

Panophthalmitis is an acute, purulent inflammation of all eye tissues, including sclera and extending into the orbit (1). The etiology of panophthalmitis is different including bacterial, fungal, postoperative, post-traumatic and secondary causes (appearing through a metastatic way due to purulent endometritis, sepsis, pneumococcal pneumonia, peritonitis, neoplasia etc.) (2-4).

Orbital pain dominates in the clinical presentation as well as disturbance of the general status (elevated body temperature, headache, drowsiness, edema), blindness (amaurosis), eyelid edema, bulbus protrusion (exophthalmos), chemosis (5). The bulbus is immobile, cornea is edematous, pus is present in the anterior chamber and in the vitreous body (5). The ocular fundus was not visible (6). At the beginning, inflammation in the orbit is non-purulent (cellulites orbitae), but it gets purulent rapidly (phlegmon and abscess orbitae) (6). The above - mentioned conditions may lead to thrombosis of the cavernous sinus and purulent meningitis which could be life-threatening (7).

The diagnosis is established on the basis of anamnesis, local clinical findings, laboratory findings, bacterial culture, histopathology, radiography of the orbit and adjacent sinuses, echographic findings, CT and NMR (8).

The therapy of panophthalmitis is medicamentous (antibiotic or antimycotic, analgesic and corticosteroid), or surgical (vitrectomy, orbital abscess drainage and evisceration) (9). Antibiotics can be administered intravitreally, locally and systemically (9).

CASE REPORT

A fifty-seven-year old male previously treated due to glaucoma and trophic ulcer of the cornea was admitted with intensive ocular pain and redness of the right eye, with elevated temperature, bulbus protrusion with limited movement, chemosis, edematous cornea, hypopyon, iris of invisible drawing and relief. The ocular fundus was not visible.

At the admittance, blindness of the right eye (amaurosis) was present while visual acuity of the left eye was 0.5 without correction. Intraocular pressure of the right eye – N dig (palpatory normal), while pressure of the left eye was 20 mm Hg. He was referred with the diagnosis of the trophic ulcer of the cornea, and open angle glaucoma on the right eye. Endophthalmitis was suspected.

The following biochemical parameters were done at the admittance to the clinic. Laboratory analyses: ESR-54/78, WBC 11,9x10 (9), CRP-58, fibrinogen-5,481. Urine: WBC-8-10, proteins++, RBC-6-8 and mass of bacteria. Conjunctival swab for bacterial and fungal culture was

ПОЗИЦИОНА ИНСТИЛАЦИОНА КОНТРАСТНА ЦИСТОГРАФИЈА – НОВ МЕТОД У ДИЈАГНОСТИКОВАЊУ ВЕЗИКОУРЕТЕРНОГ РЕФЛУКСА

Милан ПАУНОВИЋ¹, Полина ПАВИЋЕВИЋ², Владимир РАДЛОВИЋ², Војкан ВУКАДИНОВИЋ²

¹Клинички центар „Крагујевац“, Крагујевац; ²Универзитетска деčја клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Позациона инстилативна контрастна цистогрaфија (PIS цистогрaфија) је нов метод у доказивању везикоуретерног рефлукса (ВУР) који се не открива стандардним дијагностичким поступцима. Изводи се рендгенским прегледом везикоуретерног споја при цистоскопском уклапавању контрастног средства у подручје уретерних отвора.

Циљ рада Испитани су значај PIS цистогрaфије у доказивању ВУР који се није приказао на налазу стандардне микционе цистоуретрогрaфије (MCUG) и степен корелације овог налаза с ендоскопским изгледом и позицијом уретерних отвора.

Метод рада Истраживање је обухватило петоро деце (четири девојчице и једног дечака) узраста од шест до 15 година (просечно 9,8 година) с рецидивирајућим фебрилним инфекцијама уринског тракта компликованим ошљивним промена на паренхиму бубрега и нормалним налазом при MCUG. Степен ВУР утврђен PIS цистогрaфијом класификован је према стандардној хидродистензионој скали.

Резултати Код свих болесника је применом PIS цистогрaфије откривен ВУР, при чему је код четворо био једностран, а код једног болесника обојан. Код четворо деце дијагностикован је ВУР првог степена, док је код једног био другог степена. Код свих испитаника забележени су јасни цистоскопски поремећаји у позицији, односно облику уретерног ушља на истој страни, док је на страни с нормалним PIS цистогрaмом и ендоскопски налаз био нормалан.

Закључак PIS цистогрaфија је метод избора у доказивању ВУР као узрока рецидивирајућих инфекција уринског тракта и њених компликација код деце с нормалним налазом при стандардној MCUG. Код свих испитаних болесника с потврђеним ВУР на PIS цистогрaму уочене су и истостране ендоскопске промене у инсерцији, односно облику уретерних отвора.

Кључне речи рецидивирајуће инфекције уринског тракта; везикоуретерни рефлукс; цистоскопија; позациона инстилативна контрастна цистогрaфија; деца

УВОД

Везикоуретерни рефлукс (ВУР) је узрок 30-50% инфекција уринског тракта код деце [1-4]. Уколико се благовремено не открије и не лечи, код 20-40% болесника доводи до структурног оштећења ткива бубрега [2-9]. Стандардни методи којима се открива ВУР су контрастна микциона цистоуретрогрaфија (MCUG) и нуклеарна цистогрaфија [2-4, 10]. Познато је, међутим, да применом ових дијагностичких метода потврда ВУР као узрока рецидивирајућих инфекција уринског тракта код значајног броја изостаје [2, 4, 11]. Отуда се последњих година примењују и други дијагностички поступци, као што су: статичка цистогрaфија, статичка и цикличка MCUG с флуороскопским мониторингом, MCUG с изотопом као контрастним средством, ултрасоногрaфска цистогрaфија с убризгавањем течности и ваздуха у мокраћну бешику и цистогрaфија под контролом доплера [2, 4, 10, 12-17]. Корисне информације о присуству овог поремећаја, као и његових компликација, даје и рутински ултрасоногрaфски преглед бубрега и његовог изводног система [2, 4, 17]. У дијагностиковању ВУР, посебно „скривеног“ или „окултног“ облика (који се не открива уобичајеним путем), примењује се и цистоскопски преглед, који омогућава увид у положај и облик уретерних отвора, као и изглед тригонума мокраћне беши-

ке [2, 10, 18-20]. Анализом досадашњих искустава доказана је висока удруженост поремећаја ових структура и ВУР, што овом методу даје високу, али не и апсолутну дијагностичку вредност [18-20].

Најновији метод за откривање „окултног“ ВУР је позациона инстилативна контрастна цистогрaфија (PIS цистогрaфија), коју је 2003. године објавио Рубенштајн (*Rubenstein*) са сарадницима [20]. Реч је о комбинацији ендоскопске и радиолошке дијагностике засноване на испитивању функције уретерно-везикалног споја путем циљног уклапања стандардног контрастног средства у подручје уретерног отвора. Иако још није нашла на широку примену, PIS цистогрaфија се, судећи према првим саопштењима, сматра неоспорним доприносом у доказивању „окултног“ ВУР, као и превенцији његових компликација [20-22].

ЦИЉ РАДА

Испитан је значај PIS цистогрaфије у доказивању ВУР као узрока рецидивирајућих инфекција уринског тракта код деце с изостанком патолошких промена на стандардној MCUG, као и степен корелације овог налаза с неправилношћу у изгледу и позицији уретерних отвора.