



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

Мирко Д. Јовановић

**ИСПИТИВАЊЕ ПРЕДИКТИВНЕ ВРЕДНОСТИ ФАКТОРА РИЗИКА ЗА РАЗВОЈ
КОМПЛИКОВАНЕ УРИНАРНЕ ИНФЕКЦИЈЕ НАКОН
УРЕТЕРОСКОПСКЕ ЛИТОТРИПСИЈЕ**

Докторска дисертација

Ментор: ванредни професор др сц. мед Владимир Банчевић

Крагујевац 2019. година

САЖЕТАК

Увод: Уретероскопска литотрипсија (УРСЛ) је ендоскопска метода разбијања камена у уретеру и бубрегу, која има мали проценат компликација, од којих су најчешће инфективне, чија је учесталост од 1.7-18.8%. У инфективне компликације спадају пролазно фебрилно стање и постоперативна уринарна инфекција (ПУИ). У досадашњим радовима фактори ризика који су у директној вези са настанком постоперативне уринарне инфекције, нису јасно дефинисани.

Методe: Ово је проспективна и делом ретроспективна клиничка опсервациона студија пацијената који су имали УРСЛ у Клиници за урологију Војномедицинске академије, у петогодишњем периоду. Укупан број пацијената био је 389 и они су били сврстани у две групе у зависности од тога да ли је потврђена ПУИ или не. У обе групе анализирана је предиктивна вредност могућих фактора ризика за настанак ПУИ.

Резултати: Инфективне компликације у нашој студији јавиле су се код 18,7% пацијената. Компликована ПУИ јавила се код 10,0% пацијената. Већа учесталост ПУИ била је код пацијената који су боловали од дијабетеса (34,4%), затим код пацијената који су имали преоперативну асимптоматску бактериурију (36,5%), велики камен (преко 15 мм) и мултиплу калкулозу (35,4%), заглављен (21,8%) и резидуални камен (16,5%), затим, код пацијената којих је време проведено у болници до операције било дуже (преко 5 дана) и укупно време хоспитализације (преко 14 дана), код пацијента који су преоперативно имали постављену ЈЈ сонду (18,8%) или перкутани нефростомски (ПНС) катетер (21,2%), као и код оних код којих је операција дуже трајала (преко 60 минута), и код пацијената код којих је на операцији постављена ЈЈ сонда (13,5%). Најчешћи изоловани узрочник у уринокултури код пацијената са ПУИ након УРСЛ-а је *Escherchia coli* (43,6%). Учесталост сепсе у оквиру студије износи 1,7%, а тешке сепсе и септичког шока 0,4%.

Закључак: Дијабетес, асимптоматска бактериурија, велики камен, мултипла калкулоза, заглављен камен, резидуални камен, дуже време проведено у болници до операције, преоперативно ношење ЈЈ сонде и ПНС катетера, дуже укупно време хоспитализације, дужина операције и оперативно постављена ЈЈ сонда су фактори ризика који имају високу предиктивну вредност за настанак ПУИ након УРСЛ-а.

Кључне речи: Уретероскопија, литотрипсија, уринарна инфекција, фактори ризика

САДРЖАЈ:

1. УВОД.....	1
1.1. АНАТОМИЈА УРИНАРНОГ ТРАКТА.....	1
1.2. КАЛКУЛОЗА УРИНАРНОГ ТРАКТА.....	2
1.2.1. Етиологија калкулозе уринарног тракта.....	3
1.2.2. Епидемиологија.....	5
1.2.3. Патогенеза калкулозе уринарног тракта.....	6
1.2.4. Подела калкулозе уринарног тракта.....	7
1.3. ЛЕЧЕЊЕ КАЛКУЛОЗЕ УРИНАРНОГ ТРАКТА.....	9
1.3.1. Конзервативно лечење.....	9
1.3.1.1. Метафилактички третман.....	10
1.3.2. Активно лечење калкулозе уринарног тракта.....	11
1.3.2.1. Вантелесно разбијање камена ударним таласима.....	11
1.3.2.2. Разбијање камена перкутаном бубрежним приступом.....	14
1.3.2.3. Лапароскопски и отворен хируршки приступ.....	15
1.3.2.4. Уретероскопска литотрипсија.....	15
1.4. УРИНАРНА ИНФЕКЦИЈА.....	20
1.4.1. Постоперативна уринарна инфекција.....	21
1.5. ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА ПОЈАВУ УРИНАРНЕ ИНФЕКЦИЈЕ НАКОН УРЕТЕРОСКОПСКЕ ЛИТОТРИПСИЈЕ.....	22
2. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ.....	23
2.1. Хипотезе.....	23
2.2. Циљеви.....	25
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД.....	26
3.1. Врста студије.....	26

3.2. Популација која је анализирана.....	26
3.3. Узорковање.....	27
3.4. Варијабле које се мере у студији.....	28
3.5. Оперативни протокол.....	31
3.6. Класификација инфективних компликација.....	33
3.7. Дијагноза постоперативне уринарне инфекције.....	36
3.8. Протокол примене антибиотске профилаксе и преоперативне антибиотске терапије.....	38
3.9. Снага студије.....	38
3.10. Статистичка обрада података.....	39
4. РЕЗУЛТАТИ.....	40
4.1. ИСПИТИВАНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ КОЈЕ СУ У ВЕЗИ СА ПАЦИЈЕНТОМ.....	40
4.1.1. Социо – демографске карактеристике.....	40
4.1.2. Дијабетес и пушење.....	42
4.1.3. Конституционалне карактеристике.....	46
4.1.4. Имуносупресивна терапија.....	46
4.1.5. Преоперативна бакериурија и хидронефроза.....	47
4.2. ИСПИТИВАНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ КОЈЕ СУ У ВЕЗИ СА КАМЕНОМ.....	50
4.2.1. Величина камена.....	50
4.2.2. Мултипла калкулоза.....	52
4.2.3. Локализација камена.....	54
4.2.4. Заглављен камен.....	56
4.2.5. Резидуални камен.....	57
4.3. ИСПИТИВАНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ КОЈЕ СУ У ВЕЗИ СА ПРОЦЕДУРАМА ПРЕ ИЛИ У ТОКУ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈЕ.....	59
4.3.1. Дужина болничког лечења пре извођења оперативне процедуре.....	59
4.3.2. Ношење уретералног „ЈЈ“ стента.....	60

4.3.3. Ношење перкутаног нефростомског катетера пре операције.....	62
4.3.4. Дужина примене преоперативне антибиотске терапије.....	64
4.4. ИСПИТИВАНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ КОЈЕ СУ У ВЕЗИ СА ОПЕРАТИВНОМ МЕТОДОМ.....	65
4.4.1. Врста оперативне методе.....	65
4.4.2. Дужина трајања оперативне методе.....	68
4.4.3. Примена антимицробне профилаксе.....	70
4.4.4. Постављање уретералног „ЈЈ“ стента након операције.....	72
4.5. КАРАКТЕРИСТИКЕ ПОСТОПЕРАТИВНЕ УРИНАРНЕ ИНФЕКЦИЈЕ.....	73
4.5.1. Степен инфекције према модификованој Клавиен класификацији.....	73
4.5.2. Изоловани узрочник.....	76
4.5.3. Осетљивост узрочника на одређене антибиотике.....	77
5. ДИСКУСИЈА.....	80
6. ЗАКЉУЧАК.....	104
7. ЛИТЕРАТУРА.....	106

1. УВОД

Уретероскопске процедуре представљају ендоскопски начин прегледа и лечења патолошких промена у горњем уринарном тракту које се изводе са посебним ендоскопским инструментом – уретероскопом. Уретероскопом се током процедуре пролази кроз уретру, мокраћну бешику и потом у горњи уринарни тракт. Индикације за примену ових процедура крећу се од дијагностичке ендоскопије до многобројних минимално инвазивних хируршких процедура. Уретероскопске процедуре се највише примењују код разбијања камена у горњем уринарном тракту. Најчешће компликације ових процедура су инфективне компликације.

1.1. АНАТОМИЈА УРИНАРНОГ ТРАКТА

Уринарни тракт је састављен од органа који продукују мокраћу (урин) и органа који складиште мокраћу и изводе мокраћу ван организма. Почетак уринарног тракта представља бубрег, који је парни орган, или још тачније нефрон који представља основну анатомску и функционалну јединицу бубрега. У оба бубрега има 2-3 милиона нефрона који продукују мокраћу. Мокраћа се продукује и концентрише у разгранатом систему бубрежних каналића, почевши од Малпигијевих пирамида, нефронских каналића и тубула и преко папиларних канала се излива у мале чашице, које представљају почетак горњих мокраћних путева (1). У горње мокраћне путеве убрајају се мале и велике чашице, бубрежна карлица или пијелон и мокраћовод или уретер. Мале чашице имају облик купе и својим ширим спољним крајем обухватају врх једне, две или чак три суседне Малпигијеве пирамиде. Малих чашица има 8-10, распоређене су у три групе: горња, средња и доња група чашица. Велике чашице постају спајањем 3-4 суседне мале чашице. Од великих чашица наставља се бубрежна карлица, која најчешће има облик левка или рога. Уретер се наставља на бубрежну карлицу и представља цеваст орган који се пружа до мокраћне бешике. На уретеру се могу разликовати слабински или горњи, бедрени или средњи и карлични или доњи део. Уретер је дугачак од 25-30 цм и његова је улога да спроводи мокраћу из бубрега до мокраћне бешике. Доњи уринарни тракт чине мокраћна бешика и изводни мокраћни

канал или мокраћна цев (уретра). Мокраћна бешика је мишићни и слузокожни орган који служи као резервоар мокраће између два пражњења, и учествује у изbacивању мокраће у спољну средину преко уретре (2).

1.2. КАЛКУЛОЗА УРИНАРНОГ ТРАКТА

Уринарна калкулоза или појава камена у мокраћним путевима је једна од најстаријих описаних и најчешћих болести савременог човечанства. Калкулоза (*calculosis, lat.*) или литијаза (*λίθος, gr.* - камен) уринарног тракта је болест која је била позната још у древној добу. Камен, који је био у мокраћној бешици, је нађен у карлици египатске мумије, старе преко 7.000 година. Током животног века, који данас у просеку траје 69-74 година, код 15 % популације барем једном у животу јавиће се камен у мокраћним путевима. Поновно јављање камена се дешава у 50-100% случајева код нелечених болесника, што значи да ће барем половина болесника који су једном у свом животу имали камен, ако се не лече, поново добити камен. Код лечених болесника поновно јављање камена је 10-15% (3).

Нити једно животно доба или годиште, земља или етничка група, није поштеђена од овог честог здравственог проблема. Појава камена у мокраћним путевима је чешћа код мушкараца него код жена и однос је 2,5:1, а најчешћа је у средњим годинама живота. Код највећег броја болесника (и до 97%) камен је локализован у горњем уринарном тракту - уретеру и бубрегу (4). Камен ретко настаје у уретеру, али се након покретања из чашичног система бубрега, где примарно настаје, заглави у уретеру и доводи до болова и застоја у отицању мокраће - хидронефрозе. Без обзира што код малог броја пацијената долази до смртог исхода који је директна последица ове болести, већина пати од болова, уринарних инфекција и опструктивних уропатија са погоршањем бубрежне функције који значајно утичу на квалитет живота.

1.2.1. Етиологија калкулозе уринарног тракта

Камен у мокраћним путевима је биоминерал настао као финални продукт мултифакторијалних процеса у организму. Стварање камена у организму зависи од социоекономских, генетских и конституционалних фактора - дијета, уноса течности, употребе лекова, метаболичке абнормалности.

Као најважнији фактори који доприносе настанку камена издвајају се пол, гојазност, фамилијарна историја, претходна појава калкулозе, дијетарни фактори (смањен унос течности, повећан унос анималних протеина и витамина Ц...) и болести које су директно повезане са настанком уринарне калкулозе. Нарушена бубрежна морфологија, поремећај отицања урина, уринарне инфекције, метаболичке абнормалности и генетички фактори такође имају утицај на настанак камена у мокраћним путевима.

Према настанку уринарна калкулоза се може поделити на неинфективну и инфективну, калкулозу као последицу генетских поремећаја и услед коришћења неких лекова (Табела 1).

Табела 1. Етиолошка подела уринарне калкулозе

Неинфективна калкулоза
Калцијум оксалат
Калцијум фосфат (укључујући и брушит и карбонат апатит)
Мокраћна киселина
Инфективна калкулоза
Магнезијум амонијум фосфат
Карбонат апатит
Амонијум урат
Генетски фактори
Цистин
Ксантин

2,8-дихидроаденин
Калкулоза услед узимања неких лекова (Инданавир)

Табела 2. Стања и болести удружене са високим ризиком настанка калкулозе уротракта

Општи фактори
Рана појава уролитијазе (нарочито код деце и млађих особа)
Камен састављен од брушита ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)
Камен мокраћне киселине или уратни камен
Инфективни камен
Солитарни бубрег
Болести удружене са стварањем камена
Хиперпаратиреоидизам
Нефрокалциноза
Гастроинтестиналне болести (јејуно-илеални бајпас, ресекција црева, Кронова болест, малабсорпције, ентерична хипероксалурија након уринарних деривација) и баријатријске операције
Саркоидоза
Генетски поремећаји
Генетски поремећаји
Примарна хипероксалурија
Ренална тубуларна ацидоза
Ксантинурија
<i>Lech-Nichan</i> -ов синдром
Цистична фиброза
Поремећај метаболизма 2,8 дихидроксиаденина
Лекови који повећавају ризик од настанка калкулозе
Анатомске абнормалности
Медуларни сунђерасти бубрег
Стеноза уретеропијеличног сегмента
Дивертикулум и циста бубрежне чашице
Стеноза уретера

Потковичасти бубрег
Уретероцела

У табели 2 наведена су најчешћа стања и болести које доводе до повећаног ризика за настанак уринарне калкулозе.

У последњих неколико година интензивно се ради на разумевању патофизиолошког механизма који доводи до болести стварања камена, а који би директно довео до побољшања лечења, превенције и спречавања поновног јављања камена код оних болесника који су већ лечени (5).

1.2.2. Епидемиологија

Епидемиолошки фактори калкулозне болести уринарног тракта могу се поделити на унутрашње и спољашње. Унутрашњи фактори представљају наследне биохемијске и анатомске особености организма и у њих спадају наследна, расна и фамилијарна својства, узраст и пол. Појава уролитијазе је честа код становника хладних предела Европе и Азије, а ретка код црнаца у Африци и Америци, код северноамеричких Индијанаца и нативних Израелаца. Наследне болести као што су цистинурија и тубуларна ацидоза имају несумњиву наследну основу. Калкулоза је чешћа код мушкараца и то између 30. и 50. године живота. Спољашњи фактори који су значајни за генезу уролитијазе су географски и климатски утицаји, исхрана, уношење течности и занимање, начин живота и навике. Висока учесталост калкулозе нађена је у САД, Великој Британији, у Скандинавским земљама, централној Европи и у Медитеранским земљама због исхране богате месом и месним прерађевинама. Код примитивних народа у земљама Африке, Централној и Јужној Америци и код Аборигина у Аустралији калкулоза је ретка вероватно као одраз природне селекције, због живота у неповољним условима. Највећа учесталост јављања калкулозе је у току топлих летњих месеци, са високим просечним температурама због појачаног знојења организма, релативне дехидрације и повећане концентрације мокраћних састојака од којих се ствара камен. Недовољно уношење воде и других течности један је од главних фактора који утиче на стварање камена. Обилно уношење течности и повећана диуреза смањују учесталост

калкулوزه код предиспонираних особа. Значај минералног састава воде у појави уролитијазе није доказан. Обилно уношење хране богате пурињским базама и анималним протеинима могу да повећају концентрацију калцијум оксалата и мокраћне киселине у мокраћи што доприноси ризику од стварања камена. Већу учесталост калкулوزه имају особе са седентарним занимањима, кувари и запослени у машинским постројењима, док је најмања код мануелних радника. Социоекономски положај је у тесној вези са занимањем јер добро стојећи социјални слојеви имају обилну исхрану богату анималним беланчевинама, па је код њих је повећан ризик од стварања калцијумских конкремената (5).

1.2.3. Патогенеза калкулوزه уринарног тракта

Постоје четири главне хипотезе које објашњавају настанак камена: 1. хипотеза суперсатурације и кристализације, 2. дефицит инхибитора кристализације, 3. хипотеза калкулозног матрикса, и 4. феномен епитаксе.

Суперсатурација урина солима које фомирају камен представља основни услов за таложeње и стварање камена. Растворљивост различитих уринарних компоненти зависи од киселости урина и излучивања других уринарних састојака. Стање када је засићење урина супстанцама које стварају камен такво да су агрегација и агломерација могуће и кристали могу да расту назива се производ растворљивости. Стварање нових кристала (нуклеација), испод и изнад тог нивоа није могуће, док је раст већ створених кристала могућ изнад нивоа производа растворљивости, у метастабилној зони. Раствор је метастабилан када се суперсатурација солима које стварају камен налази између производа растворљивости и производа формације. Да би се створили нови кристали и започело стварање новог камена потребно је да суперсатурација уринарним солима порасте и да урин достигне ниво који се назива производ формирања или формације. У појединим случајевима примећена је већа предиспозиција ка стварању камена. Урин се код таквих пацијената најчешће налази у метастабилној зони.

О томе где се дешава просец иницијлане нуклеације постоје две теорије. Интранефронска теорија заступа мишљење да се процес нуклеације због ексцесивне концентрације извесних јона дешава у нивоу бубрежних папилла, било у лумену

каналића, или испод епитела каналића. Ова теорија се назива и теорија Рандалове плочице (*Randall's plaque*). Рандалове плочице представљају депозите калцијум фосфата. Депозити су фиксирани на базалној мембрани колекторних каналића на бубрежним папилама и служе као језгра за даљи раст кристала, односно таложење најчешће калцијум оксалата. После ерозије епитела изнад њих плочице постају огољене и представљају ново језгро кристализације. Заступници екстранефронске теорије сматрају да стварање камена почиње ван ћелија бубрежних каналића, у слободној мокраћи.

Слободни ситни кристали већ неколико минута после формирања долазе у пијелон и затим са мокраћом одлазе у бешику. Време проласка кристала кроз нормалне мокраћне путеве до бешике износи 5-10 минута. Већи кристали чији је пречник 2 мм не изазивају опструкцију уретера. Време задржавања мокраће у бешици је 3-6 сати. У њој неки кристали достижу величину до 6 мм. Њихово избацивање кроз уретру иде лако и без тешкоћа.

Инхибитори кристализације спречавају формирање и раст кристала. недостатак инхибитора кристализације значајан је за формирање камена. Инхибитори кристализације се деле на органске, као што су: пептидни инхибитор, гликопротеини, супстанца А, уромукоиди, цитрати, и неорганске: пирофосфати, магензијум и цинк.

Теорија калкулозног матрикса описана је још у 17. веку. Матрикс камена потиче из бубрежних тубула, вероватно из проксималних каналића и представља основу у коју се таложе кристали. Органски матрикс камена саграђен је од протеина: албумина, алфа 1 и алфа 2 глобулина, гама глобулина, мукопротеина, гликозаминогликана. У тзв. матрикс конкрементима налази се велика количина матрикса (око 65%) и овакви конкременти се налазе у комбинацији са уринарном инфекцијом.

Епитакса је појава да се кристали једне материје депонују на површину кристала друге материје. Кристали неке материје са правилним распоредом јона фомирају тзв. кристалну решетку. Ако кристали друге материје имају сличну решетку, способни су да се таложе и расту на површини кристалне решетке друге материје (6).

1.2.4. Подела калкулозе уринарног тракта

У литератури је описано више подела уринарне калкулозе и то према удруженим метаболичким поремећајима који доводе до стварања калкулуса, величини камена (до 5мм, од 5-10 мм, од 10-20 мм и преко 20мм), локализацији (горњи, средњи и доњи каликс, горњи, средњи и доњи уретер и мокраћна бешика), према карактеристикама видљивости на рентгенском снимању, етиологији, минералном саставу, рекуренцији (3).

Уринарна калкулоза може бити примарна и секундарна.

Примарна уринарна калкулоза се дели на 1. идиопатску литијазу калцијума, у које спадају: хиперкалциурија, хипероксалурија, хиперурикозурија, дефицит инхибитора кристализације и хипоцитратурија, 2. симптоматску хиперкалциурију, која се јавља код следећих болести: примарни хиперпаратиреоидизам, *milk-alkali* синдром, саркоидоза, мањак витамина Д, имобилизација, Кушингов синдром и неоплазме, 3. ензимске поремећаје у које спадају: примарна хипероксалурија и ксантинурија, 4. дисфункцију реналних тубула, у коју се убраја: ренална тубуларна ацидоза, тубуларна хиперкалциурија и цустинурија, затим, 5. гастроинтестинални поремећаји које чине: ентерална хипероксалурија, литијаза мокраћне киселине и мешовити облици, односно, 6. литијазу мокраћне киселине: примарни гихт, мијелопролиферативне болести, идиопатска литијаза мокраћне киселине и олигурија.

Секундарна калкулоза се јавља код уреалитичких инфекција, опструктивних уропатија, медуларног спонгиозног бубрега, деривација мокраће, присуства страних тела или под утицајем хемијских агенаса.

Према видљивости на рентгенском снимању калкулоза се дели на нетранспарентну (видљиву и слабо видљиву) и транспарентну или радиолуцентну.

Према етиологији уринарна калкулоза се дели на неинфективну и инфективну, калкулозу као последицу генетких поремећаја и услед калкулозу која се јавља услед коришћења неких лекова.

У најширој употреби је подела уринарне калкулозе на оксалатну - калцијум оксалат дихидрат и монохидрат, фосфатну - калцијум фосфат (*Apatit, lat.*), карбонат апатит (*Dahllite, lat.*), калцијум хидроген фосфат дихидрат (*Brushite, lat.*), трикалциум фосфат (*Whitlockite, lat.*), хидроксиапатит, магнезијум амонијум фосфат (*Struvite, lat.*), камен

мокраћне киселине (*Uricite, lat*), уратни камен - амониум урат, цистин, ксантин и 2,8 дихидроксиденин (3).

По саставу уринарни конкременти могу бити органски, неоргански и мешовити. Само трећина свих конкремената у уринарном тракту има мономинерални састав. Калцијум оксалат је најзаступљенији од свих конкремената и налази се као главни конституент у преко 70% конкремената (5).

1.3. ЛЕЧЕЊЕ КАЛКУЛОЗЕ УРИНАРНОГ ТРАКТА

Третман уринарне калкулозе може бити конзервативни или медикаментозни, односно, активни и хируршки. Циљ конзервативног лечења је да се након откривања узрока стварања камена и испитивања биохемијских поремећаја и анализе састава камена применила специфична терапија. Циљ активног и хируршког лечења јесте елиминација камена из мокраћних путева. Нужност и методе лечења зависе од много фактора.

1.3.1. Конзервативно лечење

Конзервативно или медикаментозно лечење зависи од врсте камена. Пре отпочињања примене терапије неопходно је да се утврди биохемијска абнормалност код болесника која би указивала на неки од поремећаја метаболизма или болест (наследну или стечену). У зависности од утврђеног поремећаја или болести која има утицај на стварање камена примењује се специфична терапија. Ако постоји узорак камена (камен који је спонтано елиминисан) обавезно је урадити анализу састава камена. Методе испитивања састава камена, које су једино веродостојне, су рентген дифракција, инфрацрвена спектроскопија и поларизациона микроскопија. Хемијска анализа камена је напуштена као нетачна и не доприноси лечењу (3).

Медикаментозно лечење се примењује у циљу подстицања спонтане елиминације за камен величине до 5 мм. Према Европском водичу за уролитијазу, у 95% случајева, камен величине до 4 мм се спонтано елиминише, у периоду од 40 дана. У тим случајевима када се очекује спонтана елиминација примењује се медикаментозна

елиминациона терапија (*MET – Medical Expulsive Therapy, eng.*), опсервација болесника и контрола бола. Први избор лекова за смиривање бубрежне колике су нестероидни антиинфламаторни аналгетици нпр. диклофенак, индометацин или ибупрофен. Други избор су хидроморфин, пентазоцин или трамадол. Препоручује се употреба α – блокера (тамсулозин, силодосин) због миорелаксантног деловања на глатку мускулатуру уретера и смиривања колика.

Уколико су наступиле компликације у виду уросепсе, акутне бубрежне инсуфицијенције (АБИ), анурије или се бубрежна колика не може контролисати лековима, као и код неуспеха *MET* терапије, поставља се индикација за активно или хируршко лечење, без обзира на величину камена (3).

1.3.1.1. Метафилактички третман

Метафилактички третман подразумева примену одређених поступака или лекова у превенцији или након хирушког лечења камена. Када се не зна узрок стварања камена и не познаје се састав камена, а биохемијски налази су нормални и не упућују на одређени тип калкулозе примењује се општи третман калкулозе. Ово је случај код навећег броја болесника. Метафилактички третман може бити и специфичан а примењује се када се зна узрок стварања камена и састав камена. Препоручује се да се примењује дуготрајно и након завршетка хирушког лечења због спречавања рецидива.

Најчешћи лекови који се користе у метафилактичком третману калкулозе уринарног тракта су инхибитори кристализације и средства за алкализацију урина и ту спадају цитрати, ортофосфати и сода бикарбона. Тиазидни диуретици се примењују код хиперкалциурије. Диклофен као инхибитор синтезе простагландина са још увек непознатим механизмом осим аналгезичног ефекта, има и метафилактичко деловање.

Алопуринол се даје код хиперурикозурије и хиперурикемије, а пиридоксин код хипероксалурије. Антибиотици, који се користе у лечењу уринарне инфекције, и средства за ацидификацију урина (метионин или амонијум хлорид), користе се у лечењу фосфатног камена. У лечењу цистинског камена и цистинурије се осим лекова који алкализују мокраћу примењују алфа меркаптопропионглицин, д-пенициламин, каптоприл, ацетилцистеин и трихидрокси метиламинометан (3).

1.3.2. Активно лечење калкулозе уринарног тракта

Када се говори о активном лечењу калкулозе уринарног тракта, данас је заступљено неколико метода: екстракорпорална литотрипсија или вантелесно разбијање камена ударним таласима (*ESWL - Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy, eng.*) и хируршке методе лечења калкулозе уринарног тракта у које спадају, осим уретероскопске литотрипсије, разбијање камена у уретеру и бубрегу перкутаном бубрежним приступом (*PCNL- Percutaneous nephrolithotripsy, eng.*), лапароскопски и отворен хируршки приступ. У већини случајева екстракорпорална литотрипсија и уретероскопска литотрипсија представљају методе избора у лечењу камена у уретеру и бубрегу (3,7).

1.3.2.1. Вантелесно разбијање камена ударним таласима

ESWL је данас примарна метода лечења уринарне калкулозе којом се третира и до 80% болесника (8,9). Метода је први пут представљена од стране радне групе из Минхена 1980 године (10), а у клиничку праксу је ушла 1983 године, брзо заменивши, у навећем броју случајева, отворену хирургију. Од тада екстракорпорална литотрипсија почиње да се користи широм света и представља револуционарну методу у третману калкулозне болести. Први серијски апарат за екстракорпоралну литотрипсију је био *Dornier HM3 (Human Model 1)*. Први апарат је био компликован за практичну употребу јер је захтевао спроводни медијум - каду са 1000 литара дејонизоване и дегазиране воде. Прве процедуре биле су изразито болне и радиле су се у општој анестезији. Развојем и модификацијом литотриптора, појавом 3. и 4. генерације апарата, водена када је замењена затвореним системом тј. комором у којој се налази ударна глава и која се испуњава воденим медијумом, а контакт са кожом болесника се остварује притиском коморе и гелом за ултразвук као спољашњим спроводним медијумом. Процедура је постала мање болна и изводљива и у аналгезији или аналгоседацији. Ипак, све студије

показују да ниједна од нових машина за екстракорпоралну литотрипсију није по ефикасности достигла оригинални *Dornier HM3* апарат (11).

Према препорукама Европског удружења уролога (*European Association of Urology-EAU*) активно лечење калкулозе бубрега се препоручује за камен већи од 6-7 мм, а код симптома – болова и опструкције и код камена мањег од 6-7 мм. Прва линија терапије за камен у бубрегу величине до 20 мм (изузев доњег пола) представља управо *ESWL*, уз испуњен услов да је бубрежна анатомија нормална. Камен мокраћне киселине који је радиотранспарентан се лечи оралним хемолитолитицима. Код камена доњег пола успех *ESWL-a* је дискутабилан због отежане елиминације. У тим случајевима перкутана и ендоскопска литотрипсија представљају примарни метод лечења (3) .

Код камена у уретеру избор третмана зависи од величине и локализације камена. Код камена горњег уретера величине до 10 мм препоручује се *ESWL*, а код већег камена *ESWL* или УРСЛ. За камен доњег уретера величине до 10 мм УРСЛ или *ESWL*, а за већи од 10 мм УРСЛ (3).

Додатне уролошке и друге индикације за примену *ESWL-a* су: 1) резидуални фрагменти заостали након *PCNL-a* или УРСЛ-а, 2) калцификовани и инкрустрирани стентови и катетери, 3) Пејронијева (*Peyronie*) болест, 4) камен у билијарном каналу, 5) камен у пљувачној жлезди и код неких мишићно-коштаних малформација. Због запаженог ефекта стимулације ангиогенезе и ре-епителизације *ESWL* је примењен и након исхемичне болести миокарда за побољшање вентрикуларне функције (12,13,14).

Контраиндикације за извођење *ESWL-a* су: 1) трудноћа, због потенцијалног нежељеног дејства зрачења и електромагнетних таласа на фетус представља једину апсолутну контраиндикацију, затим 2) поремећаји коагулације, 3) изражени скелетни деформитети и гојазност, 4) артеријска анеуризма и 5) анатомска опструкција дистално од камена – стеноза врата чашице, дивертикулум чашице, стеноза уретеропијеличног сегмента, стеноза уретера, бенигна хиперплазија простате и уретрална или меатална стеноза. Релативне контраиндикацију представљају и немогућност сарадње болесника (мирно лежање на столу или усклађеност дисања) и мала толеранција на бол. Фертилитет мушкарца или жене није угрожен третманом. Болесници са акутном уринарном инфекцијом морају прво бити лечени антибиотском терапијом због превенције дисеминације бактерија и ендотоксина у ткиво и циркулацију. Болесници са

пејсмејкером се сигурно могу третирати на литотрипторима новије генерације, али уз кардиолошку припрему болесника и опрезност.

Компликације *ESWL*-а су малобројне и ретке али могу бити и опасне по живот (руптура бубрега). Укупан број компликација је мањи него после *PCNL*-а или *УРСЛ*-а (3). Најчешће компликације након *ESWL*-а су уринарна инфекција и бубрежна колика. Болесник мора бити упознат са могућим компликацијама и начинима за њихово решавање. Честа компликација након *ESWL*-а је немогућност проласка калкулозних фрагмената кроз уретер. Уретер поседује ограничен капацитет проласка калкулозних фрагмената па већи фрагменти могу да изазову бол и уретералну опструкцију. Формација гомиле заглављених калкулозних фрагмената поређаних један изнад другог у различитим формама, у литератури је позната по германској терминологији „*steinstrasse*“ и представља „камени пут“. Предиспонирајући фактори који доводе до ове појаве су величина камена, број, састав, локализација, бубрежна и уретерална морфологија, као и сам поступак *ESWL*-а (11). Због оштећења ткива и васкуларне дисрупције током *ESWL*-а бактеријама је олакшан улазу системску циркулацију. Могућа су стања бактериурије, бактеријемие, уринарне инфекције, уроспесе, формирања перинефритичког абсцеса, ендокардитиса, гљивична септикемија, милијарна туберкулоза, а у литератури је описана и септична смрт након *ESWL* третмана (9). Оштећење ткива након *ESWL* третмана је директно пропорционално примењеној дози енергије, односно броју и јачини ударних таласа. Примљена енергија се обично изражава кроз индекс који представља однос броја и јачине примењених ударних таласа. Макрохематурија је најчешћа клиничка манифестација бубрежног оштећења која спонтано пролази након неколико дана. Симптоматски бубрежни хематом се јавља у мање од 1% случајева, али је могућа његова инциденца и до 4% (3).

Бубрежна функција је оштећена непосредно након *ESWL*-а, са смањењем гломеруларне филтрације и бубрежне циркулације. Гастроинтестиналне повреде током *ESWL*-а су ретке али забележене у 1.81% случајева. Срчана аритмија је релативно честа појава током процедуре али оштећења миокарда су екстремно ретка (8).

Успешност *ESWL*-а зависи од искуства оператера. Најбоља ефикасност и одсуство камена („*stone free rate*“ – *SFR*) постиже се код оператора са навећим бројем третираних болесника (11). Резидуални фрагменти мањи од 5 мм се називају клинички

несигнификантним фрагментима и имају велику вероватноћу да се спонтано елиминишу без допунског третмана. Ипак потреба за допунским третманом, након постизања *SFR*-а се у литератури креће од 21% до 59% (3).

1.3.2.2. Разбијање камена перкутаним бубрежним приступом

Разбијање камена у бубрегу перкутаним приступом први пут је урађено 1976. (*Fernström* и *Johanson*). Техника извођења операције састоји се у обезбеђивању директног приступа камену у бубрегу кроз пункциони канал (15). Перкутана пункција у шупљину бубрега се изводи под контролом ултразвука или рендгенског апарата. Након обезбеђивања пункционог канала и дилатације до 30 *Fr*, уводи се нефроскоп до бубрега и камен се разбија ултразвучниом, пнеуматском или ласерском сондом. Ова метода омогућава да се фрагменти разбијеног камена лако исперу из бубрежне шупљине. *PCNL* је првенствено резервисан за калкулусе веће од 20 мм.

Индикације за примену *PCNL*-а су велики камен у бубрегу (20 мм или већи, а за доњи пол бубрега 15мм или већи), неуспех након *ESWL*-а или УРСЛ-а, опструкција уретеропијеличног споја или сужење врата или дивертикулум чашице. Током неколико последњих година дошло је до веће примене ове методе јер индикације за примену *ESWL*-а и УРСЛ-а постају све уже (3).

Компликације ове методе су многобројне, а главне су крварење и сепса. Учесталост потребе за трансфузијом је између 0-20%, а ређе је неопходна радиолошка супраселективна емболизација крварећег бубрежног крвног суда (0-1,5%). Пролазна постоперативна фебрилност је честа појава, међутим, грам-негативна сепса и септикемија су ретке (0,3-1,1%), али доводе до по живот опасног стања и најчешће је тада потребно скупо лечење у јединици интензивне неге. Цурење урина и формирање уринома дешава се у 0-1% случајева. Постоперативни бол се јавља код 5% болесника, нарочито након интеркосталних пункција (3). Иако након ове процедуре долази до минималног губитка бубрежне функције, ово нема клинички значај јер се не може ни открити садашњим модалитетима снимања.

Апсолутне контраиндикације за примену *PCNL*-а су уринарна инфекција и коагулопатије, док су релативне контраиндикације скелетне абнормалности, трудноћа, гојазност, атипична позиција црева и срчане и плућне болести (15).

Успешност *PCNL*-а се креће од 50%-91% код великих коралних конкремената који могу да испуњавају у потпуности бубрежне шупљине, па до 100% код конкремената који су величине до 20 мм, и који су локализовани у регији пијелона или доњег пола бубрега (9).

1.3.2.3. Лапароскопски и отворен хируршки приступ

Лапароскопска операција камена у бубрегу и уретеру се примењује ретко, када друге, мање инвазивне методе, нису дале резултате. Лапароскопски третман је могућ код великих калкулуса које није могуће лечити ендоскопским методама, посебно када пацијенти захтевају да се њихово лечење великог камена заврши у једној операцији. Међутим, лапароскопска операција камена у бубрегу је више инвазивна од ендуроуролошких процедура и због тога је резервисана за мали број случајева у данашњој модерној ендуроуролошкој ери.

Отворена операција камена у бубрегу се обично примењује када друге ендоскопске или перкутане методе нису изводљиве или нису дале очекиване резултате. Изводи се ретко, у 1-2% од укупног броја урађених операција камена у бубрегу и уретеру. Отворена операција камена у бубрегу је по природи инвазивна метода са великим бројем компликација. Компликације отворене операције камена у бубрегу су повреда магистралног крвног суда приликом операције и крварење, инфекција ране, губитак бубрежног функционалног паренхима код проширених нефролитотомија и губитак самог бубрега (16).

1.3.2.4. Уретероскопска литотрипсија

Уретероскопска литотрипсија је ендоскопско разбијање камена у бубрегу и уретеру, и најчешћа је уретероскопска процедура, док су друге процедуре, као што су третман уротелних тумора горњег уринарног тракта и инцизије стриктура, мање заступљене.

Пре појаве уретероскопије, болести горњег уринарног тракта су се једино решавале отвореним операцијама, које су биле удружене са значајним компликацијама (9,16).

Као зачетак уретероскопије сматра се 1912. година када је амерички уролог *Hugh Hampton Young* урадио први ендоскопски преглед горњег уринарног тракта у болници *John Hopkins Hospital, Baltimore* и помоћу цистоскопа ширине 9,5 Fr (*French, 3Fr=1mm*), прегледао бубрежну карлицу код детета са мегауретером (17). Рутинска употреба ригидног уретероскопа почиње од 1977. године када су *Goodman* и *Lyon* искористили педијатријски цистоскоп ширине 11 Fr за инспекцију дисталног уретера (18,19). Иновативни радови које је објавио *Harold Hopkins* 1960. године омогућили су даљи развој ригидне уретероскопије употребом специјалних сочива (20). Инжињери фирме *Richard Wolf Medical* су 1979. године дизајнирали посебан ендоскоп за уретероскопију ширине 13 Fr, дужине 23 cm (21). У сарадњи са фирмом *Karl Storz Endoscopy* 1980. године, *Enrique Perez-Castro* усавршава уретероскоп дужине 39 cm који је по први пут омогућавао инспекцију бубрежне карлице (22). Од тада и друге фирме развијају уретероскопе дужине од 25 до 54 cm, ширине од 9 до 16 Fr, са радним каналом од 5 Fr. Уретероскоп се од тада примењује најчешће за третман разбијања камена у уретеру. Већина ових инструмената имају сочива са углом гледања од 0 до 70 степени. Уретероскопски третман камена, а посебно третман дисталних уретералних каменаца била је прва широко прихваћена процедура ендоскопије горњег уринарног тракта.

Применом уретероскопске ултразвучне литотрипсије направљен је велики помак у тој области. Електрохидрауличка и пнеуматска литотрипсија су биле широко распрострањене методе ендоскопског лечења калкулозе дуги низ година, али првенствено доњег уринарног тракта и дисталног уретера. Међутим, електрохидрауличка литотрипсија данас се ретко примењује због великог броја компликација и повреда уретера. Касније, употребом ласера, постигнут је револуционарни напредак у лечењу калкулозе али и других патолошких стања горњег уринарног тракта (7).

Примену флексибилног уретероскопа ширине 9 Fr објавио је 1964. године *Marshall*, чиме је омогућен бољи преглед целог уринарног тракта (23,24).

Истовремена и заједничка употреба ригидне и флексибилне уретероскопије омогућава уролозима да што сигурније дијагностикују и третирају патолошке промене унутар целог уринарног тракта и чашичног система.

Примена уретерореноскопије може бити дијагностичка, терапијска и хируршка. Уретероскопија се примењује уз остале стандардне дијагностичке технике ради постављања дијагнозе и као минимална инвазивна ендоскопска хирургија која замењује стандардне инвазивне хируршке процедуре. Најчешћа индикација за примену уретероскопије је хирушко лечење уринарне калкулозе тј. разбијање камена у уретеру и бубрегу.

Уретероскопска литотрипсија у данашње време представља најзаступљенију ендоскопску хирушку методу лечења камена у бубрегу и уретеру која се изводи помоћу уретероскопа (3). Развој технологије у последњих 10-15 година допринео је развоју уретероскопије и њене учесталије примене због константног усавршавања уретероскопа и примене савремених оптичких система (25,26).

Данас су у употреби два типа уретероскопа – семиригидни и флексибилни. Семиригидни уретероскоп је чврсти метални инструмент дужине од 31,5 до 43 цм, ширине од 4,5 до 9,8 *Fr*, са интегрисаним фиброоптичким влакнима која омогућавају одличну видљивост током процедуре, али и делимичну еластичност инструмента, што је и основна разлика у односу на првобитно коришћене ригидне уретероскопе који су имали наизменично поређана оптичка сочива која су се при савијању инструмента ломила. Семиригидни уретероскоп садржи један или два радна канала ширине од 3,0 до 5,5 *Fr*. Кроз радни канал пролази пнеуматска или ласерска сонда, а користи се и за иригацију течности која служи за испирање током процедуре. Семиригидни уретероскоп је идеалан за лечење калкулозе доњег дела уретера, нарочито испод нивоа где се уретер укршта са илијачним крвним судовима. Тај део уретера се лако може достићи код највећег броја пацијената, али се њиме у данашње време успешно разбија и камен у бубрегу. Предности семиригидног уретероскопа укључује лакшу пасажу орифицијума уретера под директном визијом, одличан пренос слике и шири канал за иригацију и радни канал (27). Флексибилни уретероскоп је савитљиви инструмент ширине од 6,0 до 10,0 *Fr*, који садржи већи број фиброоптичких влакана чијим се савитљивим врхом од 270° у потпуности досеже бубрежни чашични систем. Радни

канал је ширине од 3.3 до 3.6 Fr. Данас је у употреби и четврта генерација флексибилних уретероскопа који користе дигиталну технологију директног преноса слике на монитор. Флексибилни уретероскоп је погоднији за инспекцију и третман горњег уретера, бубрежне карлице и чашица. Флексибилни уретероскоп је тежи за коришћење у доњем делу уретера због тенденције увијања у мокраћној бешици (28). Предност флексибилног уретероскопа састоји се у лакшем и сигурнијем проласку кроз закривљени уретер и доступност свих бубрежних чашица у преко 90% пацијената. Приликом коришћења флексибилног уретероскопа, у највећем броју случајева, поставља се посебна „кошуљица“ („*access sheat*“) која служи за лакше увођење уретероскопа у бубрег (због његове савитљивости) и за контролу бубрежног притиска приликом иригације са течностима која се користи током операције (29,30).

Као главни извори енергије код уретероскопске литотрипсије користе се компримовани ваздух (пнеуматска или балистичка трипсија) и ласер (*LASER- Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation, eng.*). Пнеуматска или балистичка литотрипсија је ушла у клиничку праксу 1990. године. Принцип рада код пнеуматске литотрипсије је коришћење компримованог ваздуха помоћу кога се покреће се метална сонда, која великом брзином, и фреквенцијом и до 12 пута у секунди, удара у камен и на тај начин га разбија. Предност ове методе је у ниској цени и једноставном одржавању опреме. Недостатак ове врсте литотрипсије је ретроградна миграција камена у дилатирани проксимални уринарни тракт услед механичког удара (31). Ласер се дефинише као извор светлосног зрачења који емитује кохерентан сноп фотона стабилан по фреквенцији, таласној дужини и снази. За проналазак ласера Алберт Ајнштајн је добио Нобелову награду за физику 1921. године. Најефикаснији извор енергије који се данас користи приликом уретероскопских процедура је холмијумски ласер (*Holmium YAG-Yttrium, Aluminium, Garnet, eng.*) (32,33). Механизам разбијања камена код ласерске литотрипсије је објашњен фототермалним, фотомеханичким и фотокинетичким ефектом тј. енергијом коју ласерско влакно контактом преноси камену. Том приликом ласерска енергија се директно испоручује камену при чему долази до исушивања камена, стварања ваздушних мехурића и на тај начин се дестабилизује структура камена, односно камен се разбија (34).

Технолошка достигнућа примењена у уретроскопији допринела су да ове процедуре имају безброј предности, када говоримо о третману уринарне калкулозе, у односу на друге поменуте методе лечења, укључујући смањење инвазивности процедуре и повећање процента успешности у разбијању камена.

УРСЛ је у данашње време стандардна процедура у третману уринарних каменаца. Досадашња истраживања су показала да уретероскопска литотрипсија има високи степен ефикасности и мали проценат компликација. У мултицентричној студији ендуроолошког друштва (*Clinical Research Office of the Endourological Society – CROES*), која је рађена у 114 болница из 32 земље, и обухвата 11885 пацијената, нађено је да је проценат успешности ове процедуре (када пацијент остане без камена - „*stone free rate - SFR*“) 85,6%, а проценат постоперативних компликација 3.5% (35).

Индикације за УРСЛ зависе на првом месту од величине камена и локализације. Код нормалне анатомије уретера и бубрега, индикације за уретероскопску литотрипсију су: било која величина камена у доњем уретеру, камен преко 10 мм у средњем и горњем уретеру и камен величине до 30 мм у бубрегу (3).

Контраиндикације за примену уретероскопске литотрипсије су ретке и углавном релативне: уринарна инфекција, поремећаји коагулације, анатомске аномалије и немогућност ендоскопског приступа услед сужења или закривљености уретера (36,37).

Иако формално још није успостављен систем класификације за компликације настале током или након уретероскопских интервенција већина аутора их дефинише према степену (јачини) и према тренутку када се откривају. Према томе, компликације могу да се поделе на лаке и тешке, на интраоперативне или периоперативне и ране и касне постоперативне (38). У лаке компликације спадају хематурија, бубрежна колика, уринарна инфекција и повреда слузокоже уретера. Тешке су перфорација уретера, авулзија уретера и уросепса. У касне компликације спадају сужење уретера и везикоуретерални рефлукс (ВУР).

Већина компликација УРСЛ-а спадају у лаке, не захтевају посебне додатне интервенције и решавају се конзервативно или ендоскопски. Према досадашњим објављеним истраживањима учесталост свих компликација након уретероскопске литотрипсије је од 9-25% (39). Тешке компликације и поред мале инциденце (<1-2%), могу бити веома озбиљне и проузрокују значајан морбидитет (40).

Најчешће компликације након УРСЛ-а, према статистичким подацима многих аутора, су инфективне компликације, и њихова учесталост се у објављеним радовима креће од 1.7-18.8% (41,42,43,44,45,46).

Уринарна инфекција након УРСЛ-а спада у ране постоперативне компликације али узимајући у обзир да још увек не постоји јасно дефинисан класификациони систем за инфективне компликације код уретероскопске литотрипсије, као и још увек непрецизна диференцијација између фебрилног стања, некомпиковане и компиковане уринарне инфекције, синдрома системског инфламаторног одговора (*SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome, eng.*) и сепсе, разумљиво је значајно хетерогено пријављивање ових компликација од многобројних аутора.

1.4. УРИНАРНА ИНФЕКЦИЈА

Уринарна инфекција представља присуство бактерија у уринарном тракту и одговор организма на њих.

Појам инфекције уринарног тракта обухвата хетерогену групу стања различите етиологије чији је заједнички фактор присуство бактерија у уринарном тракту, у нормално стерилној средини, и повезана је са променљивим клиничким симптомима. Тренутна дефиниција уринарне инфекције се ослања на лабораторијске и клиничке налазе, који могу или не морају бити релевантни, у зависности од групе пацијената који се разматрају (47). Према класификацији која је предложена од Секције за инфекције у урологији европског удружења уролога (*EAU Section of Infection in Urology-ESIU*) уринарне инфекције се могу поделити на некомпиковане и компиковане. Компликована уринарна инфекција се дефинише као фебрилно стање са телесном температуром преко 38°C и појавом симптома везаних за уринарни тракт, као што су учестало и болно мокрење, бол и осетљивост у пределу мокраћне бешике, слабински бол праћен мучнином и повраћањем (48,49). У случају *SIRS*-а и сепсе долази до развоја системског инфламаторног одговора, циркулаторног колапса и отказивања виталних органа (50,51).

Уринарне инфекције се испољавају карактеристичним локалним и општим симптомима. Локални симптоми уринарне инфекције су отежано и учестало мокрење,

осетљивост и бол у пределу мокраћне бешике, а општи симптоми су повишена телесна температура, слабински бол, мука и повраћање. Уринарне инфекције представљају веома хетрогену групу стања, а разлика између некомплицованих и компликованих уринарних инфекција укључује разматрање многих фактора. Некомплицоване уринарне инфекције се најчешће испољавају блажим симптомима, а лечење захтева примену краткотрајне антибиотске терапије (једнократну примену једне дозе антибиотика или једнодневну терапију, изузетно 3-7 дана). Некомплицоване уринарне инфекције се карактеришу првенствено испољавањем локалних симптома од стране уринарног тракта. Јасна граница између некомплицоване и компликоване уринарне инфекције није дефинисана, али се сматра да појавом општих симптома (грозница, слабински бол, мука, повраћање) долази до развоја компликоване уринарне инфекције (52). За компликоване уринарне инфекције карактеристичан је системски инфламаторни одговор уз захватање органа (нпр. пијелонефритис), или се јавља циркулаторни колапс и органска дисфункција код сепсе. Лечење компликованих уринарних инфекција захтева примену дуготрајне антибиотске терапије (7-14 дана), често и комбинацију неколико антибиотика, хоспитализацију, а некад и дренажне процедуре као што су постављање перкутаног нефростомског катетера и уретералне ЈЈ сонде (49,50,52)

Према критеријумима интернационалне конференције за дефиницију сепсе и отказивање органа и смернице за кориштење иновативних терапија у сепси, америчких грудних лекара и друштва за интезивну негу (*Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*), која је установљена 1992. године и допуњена 2001/2003, сепса се дефинише као присуство извора инфекције и *SIRS*-а. За *SIRS* је карактеристично да су присутна два или више од следећих критеријума: телесна температура $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$; срчани ритам $>90/\text{мин}$; број респирација $>12/\text{мин}$ или парцијални притисак $\text{CO}_2 <32 \text{ mmHg}$; леукоцитоза >12000 или $< 4000/\text{мм}^3$. Тешка сепса се карактерише органском дисфункцијом, а септички шок акутним циркулаторним колапсом са перзистентном артеријском хипотензијом (51). Радна група за сепсу на конференцији 2016. године, доноси допуне у односу на предходне критеријуме који се односе само на терминологију сепсе и септичног шока (53).

1.4.1. Постоперативна уринарна инфекција

Сви ови принципи дефиниција, класификације и степеновање јачине уринарне инфекције, који су наведени у претходном поглављу, су у потпуности примењиви и на постоперативну уринарну инфекцију након УРСЛ-а. Позитиван налаз уринокултуре (>100.000 *cfu/ml*) потврђује дијагнозу постоперативне уринарне инфекције. У случају *SIRS*-а и сепсе телесна температура може бити и испод 36°C , а симптоми не морају бити везани само за уринарни тракт због развоја циркулаторног колапса и отказивања виталних органа.

1.5. ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА ПОЈАВУ УРИНАРНЕ ИНФЕКЦИЈЕ НАКОН УРЕТЕРОСКОПСКЕ ЛИТОТРИПСИЈЕ

Идентификација фактора ризика за појаву уринарне инфекције, након уретероскопског разбијања камена у уретеру и бубрегу, методама пнеуматске или ласерске литотрипсије, играла би кључну улогу приликом предузимања специфичних мера превенције тешких облика постоперативне уринарне инфекције и сепсе.

Као појединачни фактори ризика за развој уринарне инфекције након УРСЛ-а, до сада су испитивани: узраст, пол, дијабетес, пиурија, акутни пијелонефритис, ношење перкутаног нефростомског катетера и уретералног ЈЈ стента, преоперативна бактериурија, присуство хидронефрозе, примена антибиотске терапије пре УРСЛ-а, дужина операције, бубрежна и срчана обољења, примена антикоагулантне терапије, број, величина и локализација камена. У референтним студијама постоји јасно неслагање по питању тога да ли неки од поменутих фактора ризика могу представљати предикторе за настанак уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије или не.

Постоперативна уринарна инфекција је чест и велики проблем након уретероскопске литотрипсије. Ипак, радовима који су до сада објављени, фактори који су у директној вези и доводе до инфективних компликација и сепсе, нису јасно дефинисани (54,55,56,57,58,59,60,61,62).

У досадашњим радовима, као фактори ризика за настанак уринарне инфекције након УРСЛ-а нису испитивани: преоперативно време ношења перкутаног нефростомског катетера, мултипла калкулоза, односно истовремена литотрипсија више камена у уретеру или бубрегу, врста енергије која се користи код разбијања (пнеуматска или ласерска литотрипсија), укупна дужина хоспитализације и дужина примене преоперативне антибиотске профилаксе код асимптоматске бактериурије.

2. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ

2.1. Хипотезе

1. Постоји статистички значајна разлика у заступљености фактора ризика између болесника који су након уретероскопске литотрипсије имали уринарну инфекцију и код болесника који након уретероскопске литотрипсије нису имали уринарну инфекцију.
2. Поредећи инфективне компликације, према модификованој *Clavien* класификацији, након уретероскопске литотрипсије, статистички се најређе јављају компликације IV степена – тешка сепса (IVa) и септички шок (IVb).
3. Постоји статистички значајна разлика предиктивне вредности фактора ризика повезаних са карактеристикама болесника, између болесника који су након уретероскопске литотрипсије имали уринарну инфекцију и код болесника који након уретероскопске литотрипсије нису имали уринарну инфекцију.
4. Постоји статистички значајна разлика предиктивне вредности фактора ризика повезаних са процедурама пре или у току хоспитализације, између болесника који су након уретероскопске литотрипсије имали уринарну инфекцију и код

болесника који након уретероскопске литотрипсије нису имали уринарну инфекцију.

5. Постоји статистички значајна разлика предиктивне вредности фактора ризика повезаних са карактеристикама уринарне инфекције између болесника који су након уретероскопске литотрипсије имали уринарну инфекцију и код болесника који након уретероскопске литотрипсије нису имали уринарну инфекцију.

6. Не постоји статистички значајна разлика у заступљености уринарне инфекције између болесника који су оперисани методом пнеуматске уретроскопске литотрипсије и код болесника који оперисани методом ласерске уретроскопске литотрипсије.

2.2. Циљеви

1. Утврдити учесталост фактора ризика за настанак уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије.
2. Утврдити учесталост и степен постоперативне уринарне инфекције, према модификованој *Clavien* класификацији, код пацијената након уретероскопске литотрипсије.
3. Утврдити предиктивну вредност фактора ризика повезаних са пацијентом за развој уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије.
4. Утврдити предиктивну вредност фактора ризика повезаних са процедурама пре или у току хоспитализације за развој уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије.
5. Утврдити предиктивну вредност фактора ризика повезаних са карактеристикама уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије.
6. Испитати утицај оперативне методе (пнеуматска или ласерска уретероскопска литотрипсија) на учесталост фактора ризика за развој уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

За спровођење истраживања добијена је сагласност Етичког одбора Војномедицинске академије. У истраживању су испоштовани принципи Добре клиничке праксе, Хелсиншке декларације и других етичких докумената битних у процесу истраживања и публикавања резултата.

Истраживање је део пројекта под називом „Инфективне болести као актуелни јавни здравствени проблем, превенција, дијагностика и лечење“ (Пројекат МФ/ВМА/02/17-19), подржаног од Министарства одбране Републике Србије.

3.1. Врста студије

У циљу истраживања спроведена је клиничка проспективна и делом ретроспективна студија која је обухватила 389 пацијента, мушког и женског пола, оперисаних у петогодишњем периоду, од јануара 2010. до децембра 2014. године, код којих је урађена пнеуматска и ласерска уретероскопска литотрипсија семиригидним и/или флексибилним инструментом. Истраживање је започето 2012. год. проспективном анализом података из историја болести у току хоспиталног лечења пацијената код којих је урађена уретероскопска литотрипсија у Клиници за урологију Војномедицинске академије у периоду до 2014. год. и ретроспективном анализом података из историја болести за 2010. и 2011. год.

3.2. Популација која је анализирана

Комплетно испитивање је спроведено у Клиници за урологију Војномедицинске академије. Испитивање је вршено анализом података из историја болести пацијената, код којих је урађена пнеуматска и ласерска уретероскопска литотрипсија семиригидним и/или флексибилним уретероскопом, који су испуњавали критеријуме за укључивање.

У периоду од јануара 2010. године до децембра 2014.године, у Клиници за урологију Војномедицинске академије урађено је 545 уретероскопских процедура. Због камена у бубрегу и уретеру, у овом периоду, уретероскопија је рађена код 493 пацијената (519 процедура), а код 26 пацијената (26 процедура) уретероскопија је рађена због дијагностичке потврде тумора уретера и бубрега или стенозе уретера и уретеропијеличног споја. Од 519 уретероскопских процедура које су рађене због камена у бубрегу и уретеру, обострано разбијање камена (у оба уретера или оба бубрега у току једне операције) је рађено 34 пута, а у 45 процедура разбијано је више калкулуса који су се на почетку процедуре налазили на различитим нивоима у уретеру (доњи, средњи и горњи уретер) или у бубрегу. Код 46 уретероскопских процедура које су почеле због камена у уретеру и бубрегу није рађено разбијање камена и интервенција се завршила постављањем уретералне ЈЈ сонде, због миграције камена у чашични систем бубрега или немогућности проласка уретероскопом кроз сужени уретер. У случају суженог уретера, уретерална ЈЈ сонда је постављана због пасивне дилатације уретера и планирања секундарне интервенције.

Од укупног броја уретероскопија (545) у петогодишњем периоду, код 394 пацијената урађена је унилатерална уретероскопска ласерска или пнеуматска литотрипсија, семиригидним и/или флексибилним инструментом. Код 5 пацијента преоперативно је верификована сигнификантна фебрилна уринарна инфекција са свим карактеристичним локалним и општим симптомима, и потврдом позитивног налаза у уринокултури, али је уретероскопско разбијање камена рађено као неодложно, уз двојну или тројну антимикуробну терапију, јер су ови болесници имали акутну опструкцију због камена у уретеру и хидронефрозу 3. или 4. степена, а перкутани нефростомски катетер се није могао поставити. Код ових пацијената циљ операције

није био да се потпуно разбије камен већ постави ЈЈ сонда због дренаже инфицираног урина из бубрега. Ови пацијенти нису увршћени у истраживање.

3.3. Узорковање

Укључени су сви пацијенти (укупно 389 пацијената) који су испунили критеријуме за укључивање у студију, тј. сви они који су били хоспитализовани и оперисани у Клиници за урологију Војномедицинске академије. На овај начин је прикупљен довољан број пацијената како би се задовољили критеријуми снаге студије и величине узорка. Испитаници су били сврстани у две групе. У првој групи анализирани су пацијенти којима је урађена пнеуматска или ласерска уретероскопска литотрипсија и који нису постоперативно имали уринарну инфекцију. У другој групи анализирани су пацијенти којима је урађена пнеуматска или ласерска уретероскопска литотрипсија и који су имали постоперативну уринарну инфекцију.

Критеријуми за укључивање у студију:

1. Пацијенти код којих је због камена у горњем уринарном тракту урађена уретероскопска ласерска или пнеуматска литотрипсија семиригидним и/или флексибилним уретероскопом

Критеријуми за искључивање из студије:

1. Пацијенти који су имали преоперативну уринарну инфекцију, а код којих је уретероскопска литотрипсија била неодложна
2. Пацијенти код којих је рађена обострана уретероскопска литотрипсија због камена у оба уретера или бубрега.
3. Пацијенти код којих је уретероскопска литотрипсија због камена рађена на различитим нивоима горњег уринарног тракта
4. Пацијенти код којих је на операцији рађена и ласерска и пнеуматска уретероскопска литотрипсија

5. Пацијенти код којих су рађене дијагностичке уретероскопске процедуре због сумње на тумор уретера или тумор бубрежне карлице и чашице, затим због сумње на сужење уретера или уретеропијеличног споја.

3.4. Варијабле које се мере у студији

Током истраживања код свих пацијената одређено је следеће:

- Основне карактеристике: пол, животна доб
- Анамнестички подаци: присуство конституционалних симптома (болони, повишена телесна температура), постојање локалних и општих симптома уринарне инфекције, присуство хроничних болести (дијабетес) и пушење.
- Комплетан физикални преглед
- Основне хематолошке и биохемијске анализе у припреми за операцију: седиментација (СЕ), комплетна крва слика, уреа, креатинин, гликемија, калијум, запаљењски биомаркери *CRP (C reactive protein, eng)* и *PCT (procalcitonin, eng)*, уринокултура (УК) и микроскопски преглед урина.
- ИТМ (индекс телесне масе).
- ASA скор.
Америчко удружење анестезиолога (*ASA - American Society of Anesthesiologists, eng.*) дефинисало је тзв. *ASA class risk* или ASA скор или на основу којег се сви болесници деле у пет категорија према здравственом стању пре операције.
- Присуство преоперативне бактериурије.
Асимптоматска бактериурија, са позитивним налазом бактерија у уринокултури, од 10.000 до 100.000 колонија по милилитру, али без локалних и општих знакова за уринарну инфекцију, није била контраиндикација за операцију, јер код једног броја пацијената није било могуће постићи стерилан налаз уринокултуре, што се објашњава постојањем бактеријског биофилма на површини камена или на уретералној ЈЈ сонди и на нефростомском катетеру, које су пацијенти нужно носили пре операције (63,64). Ови пацијенти, осим позитивног налаза бактерија у уринокултури, нису имали повишене друге лабораторијске параметре запаљења који су карактеристични за уринарну инфекцију СЕ, *CRP* и *PCT*.

- Присуство и степен хидронефрозе на основу налаза ултразвучног прегледа уротракта и интравенске урографије.

За дефиницију и класификацију степена хидронефрозе коришћена је препорука удружења за феталну урологију (*SFU-Society for Fetal Urology, eng.*) из 1993. године која је допуњена класификацијом коју је 2007. године објавио *Onen* (65). *SFU* систем класификације има 4 степена (градуса) хидронефрозе, од 0–4 (0 = без хидронефрозе; 1 = проширење бубрежне карлице; 2 = проширење бубрежне карлице и неколико чашица; 3 = проширење свих чашица бубрега; 4 = проширење бубрежне карлице и свих чашица са налазом истањеног бубрежног паренхима). Класификациони систем који је представио *Onen* такође има 4 градуса, од 0–4 (0 = без хидронефрозе; 1 = проширење бубрежне карлице; 2 = проширење бубрежне карлице и свих чашица; 3 = проширење бубрежне карлице и свих чашица са <50% губитка бубрежног паренхима; 4 = проширење бубрежне карлице и свих чашица са >50% губитка бубрежног паренхима). У нашој студији за класификацију степена хидронефрозе коришћен је систем који је предложио *Onen* који се разликује у 3. и 4. степену од *SFU* класификације, јер је по нашем мишљењу, даје више података о стању бубрежног паренхима.

- Карактеристике које су у вези са каменом код пацијената који су оперисани: преоперативна величина камена, број каменова, локализација камена према раније утврђеној подели горњег уринарног тракта на доњи, средњи, горњи уретер и бубрег, да ли је камен био заглављен у уретеру или врату чашице у бубрегу и да ли је након операције уочен резидуални камен.

У случају да је пацијент имао више од једног камена, под условом да су на истом нивоу у уретеру или бубрегу, укупна величина камена се израчунавала као збир дијаметра свих камена. Заглављен камен у уретеру се дефинише као камен који се налази испод доње границе бубрега и фиксиран је на истом месту дуже од 2 месеца (66). Стање је најчешће удружено са хидронефрозом и неприказивањем доњег дела уретера испод камена приликом контрастних испитивања. Последице су оток и некроза зида уретера услед дуготрајног притиска камена и слабљење функције бубрега услед опструкције (67). Код пацијената који су имали хидронефрону 3. или 4. степена и сумњу на заглављен

камен, пре планирања уретероскопске литотрипсије, постављан је перкутани нефростомски катетер у циљу решавања опструктивних компликација, последичне уринарне инфекције и пијелонефритиса и слабљења бубрежне функције. Код ових пацијената уретероскопска литотрипсија је рађена тек након потврде опоравка бубрежне функције и након лечења уринарне инфекције. Овај период није био краћи од 7 дана. Резидуални камен након уретероскопске литотрипсије подразумевао је део камена који је остао после разбијања, а који је био већи од 2 мм и за који се није могла очекивати спонтана елиминација. У вези са овим, код пацијената, за које се сумњало да је део камена већи од 2 мм остао након операције или мигрирао у недоступну бубрежну чашицу, постављана је уретерална ЈЈ сонда, а код свих пацијента у овом истраживању, један дан након операције су рађени ултразвучни преглед уротракта и рентгенски снимак уротракта и на основу ових прегледа вршена је процена успешности и процена одсуства резидуалног камена (68).

- Карактеристике које се односе на хоспитализацију и процедуре пре операције: дужина болничког лечења пре извођења оперативне процедуре, да ли је пацијент преоперативно носио уретералну ЈЈ сонду или перкутани нефростомски катетер и колико дуго, укупна дужина хоспитализације и дужина примене преоперативне антибиотске терапије, и који је антибиотик коришћен у преоперативној терапији и профилакси и колико дуго.
- Врста оперативне методе (пнеуматска или ласерска литотрипсија, семиригидним или флексибилним инструментом или комбиновно)
- Дужина трајања оперативне методе
- Постављање уретералног ЈЈ стента након операције
- Одређен је степен инфекције према модификованом *Clavien* класификационом систему (*MCCS - Modified Clavien Classification System, eng.*), изолован је узрочник инфекције и његова осетљивост на одређене антибиотике.

Литотрипсија је рађена ласерским апаратом снаге 10 вати или пнеуматском сондом.

На основу налаза ултразвучног прегледа уротракта и интравенске урографије, верификована је величина и локализација камена, стање заглављености камена, као и степен хидронефрозе.

3.5. Оперативни протокол

Уретероскопске процедуре разбијања камена, код свих пацијената, рађене су са семиригидним уретероскопом фирме *Karl Storz (Tuttligen, Germany)* који је дужине 43 цм, ширине врха 7,5 Fr и тела до 8,5 Fr и семиригидним уретероскопом фирме *Richard Wolf (Knittlingen, Germany)* дужине 43 цм и ширине врха 6,5 Fr и тела до 7,5 Fr. Оба уретероскопа имају оптичке елементе подешене тако да дају угао видљивости од 6° и један радни канал ширине 5 Fr, кроз који пролазе радни елементи - ласерско влакно и пнеуматска сонда, као и други помоћни елементи ширине до 4,6 Fr. У ове помоћне елементе убрајају се разне жице водиле („*guide wire*“), уретероскопска клешта или кошарице („*forceps*“ and „*basket*“) којима су вађени фрагменти камена из уретера. Коришћена су два модела флексибилних уретероскопа. Флексибилни уретероскоп „*Flex X²*“ фирме *Karl Storz* који је дужине 67 цм и ширине врха и тела 7,5 Fr, са савитљивим фиброоптичким влакнима који омогућавају угао видљивости од 88° и једним радним каналом од 3,6 Fr, кроз који пролази ласерска сонда и помоћни елементи ширине до 3 Fr. Други модел флексибилног уретероскопа који је коришћен је флексибилни уретероскоп „*Cobra*“ фирме *Richard Wolf* дужине 68 цм и ширине врха 6 Fr и тела до 9,9 Fr. Овај уретероскоп има два радна канала, оба ширине 3,3 Fr, кроз који такође могу проћи ласерска сонда и помоћни елементи ширине до 3 Fr. Оба поменута флексибилна уретероскопа имају могућност савијања („дефлексије“) до 270° у оба правца. Због карактеристика флексибилних фиброоптичких уретероскопа могућ је преглед целокупног чашичног система бубрега и разбијање камена у било ком делу бубрежне шупљине, што је и њихова основна предност. Разбијање камена код пнеуматске литотрипсије рађено је апаратом „*Lithoclast II*“ фирме *Richard Wolf*, а ласерска литотрипсија рађена је помоћу апарата *Caclulase II* - холмијумског генератора (*Holmium:YAG laser*) снаге 10 вати (W) фирме *Karl Storz*.

Уретероскопска литотрипсија је рађена у операционој сали, у општој ендотрахеалној анестезији. Болесници су постављани у литотомски положај са екстензијом ипсилатералног доњег екстремитета (због елонгације уретера). Након цистоскопије и идентификације уретералног ушћа, увођен је семиригидни уретероскоп

до камена. У оперативним листама је бележена његова локализација, величина, облик, боја, тврдоћа, стање заглављености, степен оштећења околне слузокоже уретера и дужина трајања операције. Коришћена су ласерска влакна дебљине 365 и 600 микрона за семиригидни уретероскоп, са почетним подешавањем фреквенције и снаге холмијумског ласерског генератора на $6/8 \text{ Hz}$ и 1.2 J , а код већих и тврђих калкулуса подешавање апарата је било на 6 Hz и 1.7 J . За пнеуматску литотрипсију коришћена је метална сонда дебљине 1мм, дужине 600 мм. Литотрипсија је завршавана у случајевима постигнуте фрагментација камена до партикула величине до 2 мм („*stone free rate*“) за које се очекивала спонтана елиминација. Процена величине партикула вршена је на основу дебљине ласерског влакна (0.230, 0.365 или 0.600 мм) или пнеуматске сонде (1мм). Током флексибилне уретероскопске литотрипсије коришћена су ласерска влакна дебљине 365 микрона за разбијање камена у пијелону и ласерска влакна дебљине 230 микрона када је било потребно разбијати камен у бубрежним чашицама. Влакно мање дебљине пружало је могућност боље савитљивости („дефлексије“) флексибилног инструмента и тиме је била омогућена доступност целог чешичног система бубрега. На основу степена оштећења уретера, верификације гнојавог урина током интервенције и величине заосталих (резидуалних) делова камена процењивана је потреба за постављањем уретералног JJ стента. У случају потребе постављали смо уретерални JJ стент дебљине од 4.8-8 Fr. Сваком пацијенту је на крају операције постављан уринарни катетер пречника 16-18 Fr, који је одстрањен у року од 18-24 сати. Болесници без интраоперативних и раних постоперативних компликација отпуштани су из болнице за један дан.

3.6. Класификација инфективних компликација

У уролошкој пракси још увек не постоји установљен систем за класификацију и степеновање јачине хируршких компликација код ендоскопског лечења калкулозе (69). Опште прихваћен систем са класификацију хируршких компликација је Клавиен-Диндо систем (*Clavien-Dindo Grading System for the Classification of the Surgical Complications, eng.*) који се уз модификацију може применити и на хируршке компликације у

урологији (70,71,72). Иако у употреби од 2004. године Клавиен-Диндо класификациони систем је опште прихваћен и универзалан за све хируршке компликације (Табела 3).

Према модификованом *Clavien* класификационом систему (*MCCS*), који у својој мултицентричној студији објављеној 2016. године користи група аутора из Италије, Аустрије, Португала и Аустралије, и којом је обухваћено 403 пацијента, инфективне компликације након УРСЛ-а су подељене на 4 степена/градуса (*Gradus, lat*): *Gradus I* – пролазно фебрилно стање које не захтева додатни третман осим примене антипиретика, *Gradus II* – уринарна инфекција, неопструктивни пијелонефритис, *SIRS* или сепса које захтевају примену додатних антибиотика, а код сепсе и инотропних лекова, *Gradus III* - опструктивна сепса која захтева примену додатних ендоскопских процедура и мултифармаколошки третман и *Gradus IV* – тешка сепса (*IVa*) и септички шок (*IVб*) што захтева боравак и третман у јединици интензивне неге (Табела 4) (44).

Табела 3. *Clavien-Dindo* систем за класификацију хируршких компликација

Степен	Дефиниција
I	Свако одступање од нормалног постоперативног тока без потребе за фармаколошким третманом или хируршким, ендоскопским и радиолошким интервенцијама. Прихватљиви терапијски режими су: лекови као што су антиеметици, антипиретици, аналгетици, диуретици и електролити, и физиотерапија. Овај степен укључује и инфекцију ране.
II	Фармаколошко лечење другим лековима осим оних који су дозвољени за компликације I степена. Укључене су и трансфузије крви и тотална парентерална исхрана.
III	Потреба за хируршком, ендоскопском или радиолошком интервенцијом
III-a	Интервенција није под општом анестезијом
III-b	Интервенција је под општом анестезијом
IV	Компликација опасна по живот (укључујући компликације централног нервног система: крварење у мозгу, исхемијски мождани удар, субарахноидно крварење, али искључујући пролазне исхемијске нападе) које захтевају вештачку вентилацију и стимулацију срчаног рада
IV-a	Дисфункција појединачних органа (укључујући дијализу)
IV-b	Дисфункција више органа

V Смрт

Група аутора из Јапана у својој студији објављеној 2016. године, на узорку од 153 пацијената, користи модификацију Клавиен класификационог система са такође 4 степена или градуса; *Gradus I* – фебрилна уринарна инфекција без додатног третмана, *Gradus II* – фебрилна уринарна инфекција која захтева додатну антибиотску терапију, *Gradus III* - сепса која не захтева боравак у јединици интензивне неге и *Gradus IV* – сепса која захтева боравак и третман у јединици интензивне неге (73).

Табела 4. Инфективне компликације према модификованом *Clavien* класификационом систему (*MCCS*)

Степен	Компликација	Третман
Лаке		
I	Фебрилност	Антипиретици
II	Уринарна инфекција	Антибиотска терапија
	Неопструктивни пијелонефритис	Антибиотска терапија
	<i>SIRS</i> и сепса	Мултифармаколошки третман (антибиотици, инотропни лекови,..)
Тешке		
III	Опструктивна сепса	Ендоскопска интервенција + мултифармаколошки третман
IV		
IVa	Тешка сепса	Лечење у јединици интензивне неге
IVb	Септички шок	Лечење у јединици интензивне неге
V	Смрт –	

Разлика између ова два класификациона система је минимална и првенствено се огледа у I степену што може и да буде објашњење за хетерогеност пријављивања (1,7%-18,8%) инфективних компликација након уретроскопске литотрипсије у референтним светским студијама. Наиме, група аутора из Италије, Аустрије, Португала и Аустралије сматра да се I степен не може дефинисати као уринарна инфекција, већ I степен према *MCCS*-у дефинишу као пролазно фебрилно стање, јер овај степен инфективних

компликација не захтева промену постоперативног опоравка, додатну антибиотску терапију или било који додатну процедуру, већ само примену антипиретика.

Појава фебрилног стања након уретероскопске литотрипсије се дефинише као пораст телесне температуре преко 38°C, без других симптома који су карактеристични за уринарну инфекцију и може трајати до неколико сати до 24-48 сати. Могући разлог за ово стање је тренутна бактеријемја, због пијелотубуларног рефлука иригационе течности и ослобађања бактерија које се налазе у камену, приликом литотрипсије (74). Третман подразумева само примену лекова за снижавање телесне температуре, а примена додатне антибиотске терапије није неопходна.

Према *MCCS* коју је коришћена у овој студији, све инфективне компликације након уретероскопске литотрипсије у овој студији су подељене на 4 степена (*Gradus, lat.*): *Gradus I* – пролазно фебрилно стање које не захтева додатни третман осим примене антипиретика, *Gradus II* – уринарна инфекција, неопструктивни пијелонефритис, *SIRS* или сепса које захтевају примену додатних антибиотика, а код сепсе и инотропних лекова, *Gradus III* - опструктивна сепса која захтева примену додатних ендоскопских процедура и мултифармаколошки третман и *Gradus IV* – тешка сепса (*IVa*) и септички шок (*IVб*) што захтева боравак и третман у јединици интензивне неге (Табела 4) (44). Пролазно фебрилно стање које се јавило код једног броја оперисаних пацијената испољило се без симптома карактеристичних за уринарну инфекцију и није захтевало додатну антибиотску терапију или додатне процедуре, тако да *Gradus I* компликације нису класификоване као постоперативна уринарна инфекција, а механизам настанка се објашњава пролазном бактеријемјом. Пацијенти са уринарном постоперативном инфекцијом су класификовани од *Gradus II* - *Gradus IV* по *MCCS*.

3.7. Дијагноза постоперативне уринарне инфекције

Критеријуми за постављање дијагнозе постоперативне уринарне инфекције били су постојање јасних локалних и општих симптома за уринарну инфекцију, према класификацији која је предложена од Секције за инфекције у урологији европског удружења уролога (48) и важећих стандарда у референтној постојећој литератури (47,49). Пацијенти са постоперативном уринарном инфекцијом су имали фебрилно

стање са телесном температуром преко 38°C и са јасним симптомима од стране уринарног тракта: учестало и болно мокрење, бол и осетљивост у пределу мокраћне бешике, слабински бол праћен мучнином и повраћањем и свима је ординирана додатна антибиотска терапија. У лабораторијским налазима код пацијената са постоперативном уринарном инфекцијом верификована је повишена седиментација, леукоцитоза и повишени налази *CRP*-а и *PCT*-а. Према *MCCS*, у овој студији, пацијенти који су имали пролазно фебрилно стање и којима није примењена додатна антибиотска терапија (*Gradius I*) нису сврстани у групу са постоперативном уринарном инфекцијом с обзиром да додатно лечење (додатна антибиотска терапија или додатне ендоскопске процедуре) није било неопходно.

Појава фебрилног стања након уретероскопске литотрипсије се дефинише као пораст телесне температуре преко 38°C, без других симптома који су карактеристични за уринарну инфекцију и може трајати од неколико сати до 24 - 48 сати. Третман подразумева само примену лекова за снижавање телесне температуре, а примена додатне антибиотске терапије (осим једнократне дозе коју су пацијенти примили као профилаксу) није неопходна. Код ових пацијената бактериолошки налаз урина, који је узет након операције, био је стерилан, а налази *CRP*-а и *PCT*-а су били у референтним вредностима.

Постоперативна уринарна инфекција је дефинисана као фебрилно стање са телесном температуром преко 38°C, која се испољила одмах након операције или највише након 24 сата, и са карактеристичним симптомима везаним за уринарни тракт - учесталим и болним мокрењем, болом и осетљивошћу у пределу мокраћне бешике, слабинским болом праћеним мучнином и повраћањем (47,48,49). Сви пацијенти који су сврстани у групу са постоперативном уринарном инфекцијом су постоперативно имали позитиван налаз бактерија у уринокултури. Код свих пацијената, у овој студији, који су имали постоперативну уринарну инфекцију верификовани су знаци карактеристичани за *SIRS*, а код неких и циркулаторни колапс и органска дисфункција који су карактеристични за септички шок и сепсу (49,50).

За дефиницију сепсе, у овој студији, коришћени су критеријуми Интернационалне конференције за сепсу и отказивање органа и смернице за кориштење иновативних терапија у сепси, америчких грудних лекара и друштва за интезивну негу,

установљеном 1992. године, која је допуњена 2003. године, где је сепса дефинисана као присуство извора инфекције и *SIRS* -а (уз два или више следећа критеријума: телесна температура > 38 или $< 36^{\circ}\text{C}$; срчани ритам $> 90/\text{мин}$; број респирација $> 12/\text{мин}$ или парцијални притисак $\text{CO}_2 < 32 \text{ mmHg}$; леукоцитоза > 12000 или $< 4000/\text{мм}^3$). За тешку сепсу карактеристична је органска дисфункција, а за септички шок акутни циркулаторни колапс са перзистентном артеријском хипотензијом (50). У дефиницији инфекције и сепсе коришћене су и смернице радне групе за сепсу која је предложена 2016. године, а допуне у односу на предходне критеријуме односе се само на терминологију (51).

3.8. Протокол примене антибиотске профилаксе и преоперативне антибиотске терапије

Антибиотска профилакса која је примењена код пацијената у нашој студији, подразумевала је парентералну администрацију једне дозе антибиотика широког спектра, 1 сат пре почетка процедуре, и то код пацијената који нису имали позитиван налаз бактерија у уринокултури. Код пацијената са асимптоматском бактериуријом тј. позитивним налазом уринокултуре > 10.000 и $< 100.000 \text{ cfu/ml}$, парентерално је ординирао антибиотик 1 до 12 дана пре извођења процедуре, и први постоперативни дан по антибиограму. Код појаве фебрилног стања и локалних и општих симптома карактеристичних за постоперативну уринарну инфекцију, први дан након процедуре, узиман је узорак урина за бактериолошки преглед. Антибиотик који је започет у профилакси, код сумње на развој постоперативне уринарне инфекције, је продужен још 1-3 дана, до пристизања налаза уринокултуре и верификације узрочника постоперативне уринарне инфекције, када је антибиотска терапија евентуално модификована и циљано ординирана према налазу антибиограма. Антибиотска терапија је код пацијената са постоперативном уринарном инфекцијом примењена додатно, у различитом временском периоду, до смиривања субјективних и објективних знакова за уринарну инфекцију, и то до најмање три дана без фебрилног стања.

3.9. Снага студије

На основу литературних података о појави постоперативне уринарне инфекције (*Berardinelli F, De Francesco P, Marchioni M, Cera N, Proietti S, Hennessey D, Dalpiaz O, Cracco C, Scoffone C, Schips L, Giusti G, Cindolo L. Infective complications after retrograde intrarenal surgery: a new standardized classification system. Int Urol Nephrol. 2016;48(11):1757-62.*), утврђено је да је довољан број јединица посматрања 348 испитаника, да би се открило 8% пацијената са уринарном инфекцијом и 95% интервалом поверења од 5,4% до 11,4%. Узорак од 372 испитаника (од којих су бар 30 са догађајем од интереса, односно постуринарном инфекцијом) је довољан да покаже значајну разлику између испитиваних група за ниво грешке $\alpha = 0,05$ и моћ студије $1 - \beta = 0,8$ по могућим факторима ризика.

3.10. Статистичка обрада података

У овој студији су коришћене дескриптивне и аналитичке статистичке методе. Од дескриптивних коришћени су апсолутни и релативни бројеви, мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана) и мере дисперзије (стандардна девијација, стандардна грешка, перцентили). Од аналитичких статистичких метода коришћени су тестови разлике и анализа повезаности. Тестови разлике који ће се користити су параметарски (*t* тест) и непараметарски (*Hi-kvadrat* тест, *Mann-Whitney* тест). За испитивање повезаности и моделовање односа зависне са једном или више независних коришћена је логистичка регресиона анализа (за дихотомне зависне варијабле). Резултати су приказани табеларно и графички. Изабрани ниво значајности, односно вероватноћа грешке првог типа износи 0.05. Сви подаци су обрађени у СПСС 20.0 (ИБМ корпорација) софтверском пакету. Након статистичке обраде података резултати су представљени табеларно и графички.

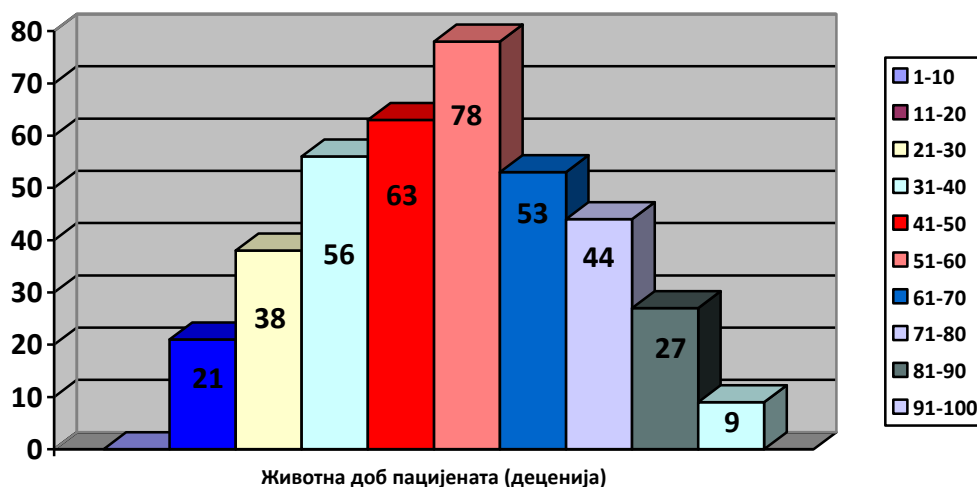
4. РЕЗУЛТАТИ

У овој клиничкој проспективној и делом ретроспективној студији обухваћено је 389 пацијената, 200 мушког и 189 женског пола, са унилатералном калкулозом уретера или бубрега, са једним или више камена, у јасно дефинисаним нивоима горњег уринарног тракта (доњи уретер, средњи уретер, горњи уретер и бубрег) код којих је урађена уретероскопска литотрипсија семиригидним и/или флексибилним инструментом. Испитаници су сврстани у две групе. У првој групи сврстани су пацијенти којима је урађена пнеуматска или ласерска уретероскопска литотрипсија и који нису постоперативно имали уринарну инфекцију. У другој групи анализирани су пацијенти којима је урађена пнеуматска или ласерска уретероскопска литотрипсија и који су имали постоперативну уринарну инфекцију.

4.1. ИСПИТИВАНЕ КАРАКТЕРСТИКЕ КОЈЕ СУ У ВЕЗИ СА ПАЦИЈЕНТОМ

4.1.1. Социо - демографске карактеристике

Најмлађи оперисани болесник у нашој студији имао је 13 година, а најстарији 92 године. Просечна старост пацијената у студији била је 55 године. Највећи број оперисаних пацијената био је у 6. деценији живота (Графикон 1).



Графикон 1. Расподела пацијената према животној доби

Статистичка анализа варијабле старости по групама (без и са постоперативном уринарном инфекцијом) приказана је у табели 5.

Табела 5. Статистичка анализа учесталости постоперативне уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије у односу на старост пацијената

Постоперативна						
уринарна инфекција	Н	А.С.	СД	Медиан	Минимум	Максимум
не	350	53,18	14,288	55,00	13	92
да	39	53,49	12,734	55,00	21	74
Укупно	389	53,21	14,125	55,00	13	92

Тестирајући ове податке t тестом утврђено је да нема статистички значајне разлике између испитиваних група по просечној старости ($t=0.129$; $p=0.898$).

Поређењем групе пацијената млађих од 60 год. и групе старијих од 60 год. није нађена статистички значајна разлика по питању јављања постоперативне уринарне инфекције ($\chi^2=0.513$; $p=0.474$). Подаци су приказани у табели 6.

Табела 6. Учесталост постоперативне уринарне инфекције у односу на старост пацијената до 60 година и преко 60 година живота

Постоперативна уринарна инфекција	Укупно
-----------------------------------	--------

		не		да	
Старост	<60	N	218	22	240
		%	90,8%	9,2%	100,0%
	60+	N	132	17	149
		%	88,6%	11,4%	100,0%
Укупно		N	350	39	389
		%	90,0%	10,0%	100,0%

Од 200 пацијената мушког пола, 19 (9,5%) је након операције имало уринарну инфекцију, а од 189 пацијената женског пола, код којих је урађена уретроскопска литотрипсија, 20 (10,6%) је било са верификованом постоперативном уринарном инфекцијом. Дистрибуција пацијената према испитиваним групама (група без постоперативне уринарне инфекције и група са постоперативном уринарном инфекцијом) у односу на пол приказана је у табели 7.

Из табеле се види да је полна дистрибуција по групама слична, са нешто већим процентом жена које имају постоперативну уринарну инфекцију. Ипак, анализирајући ове податке *Ni-kvadrat* тестом утврђено је да нема статистички значајне разлике између група у односу на пол ($X^2=0.126$; $p=0.722$).

Табела 7. Дистрибуција пацијената према испитиваним групама у односу на пол

		Постоперативна уринарна инфекција			
		не	да	Укупно	
Пол	мушки	N	181	19	200
		%	90,5%	9,5%	100,0%
	женски	N	169	20	189
		%	89,4%	10,6%	100,0%
Укупно		N	350	39	389
		%	90,0%	10,0%	100,0%

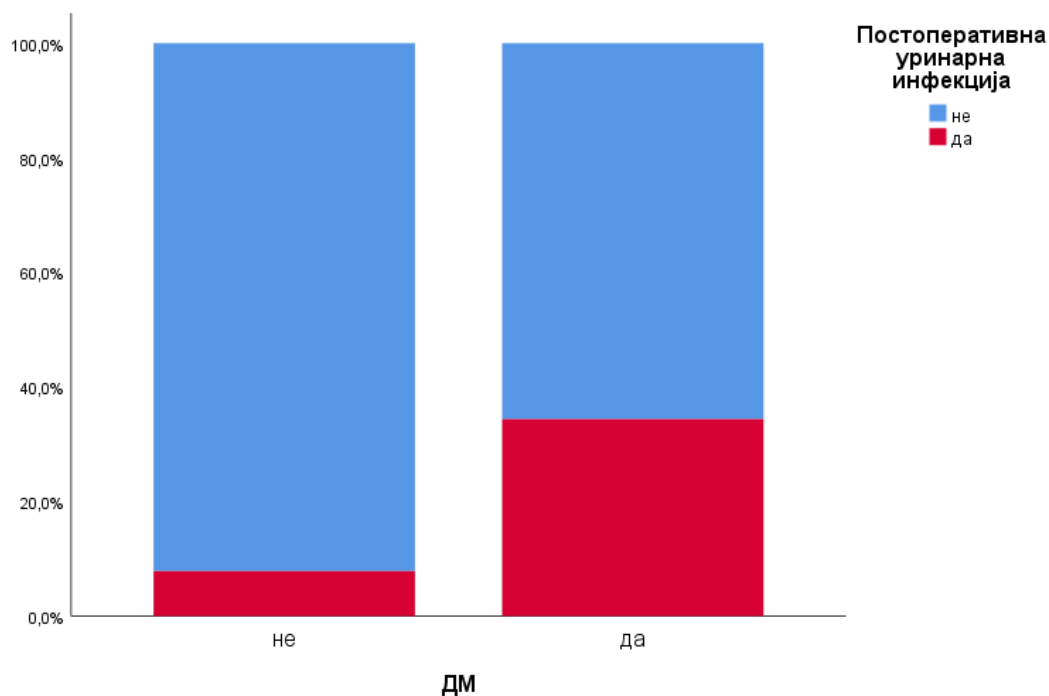
4.1.2. Дијабетес и пушење

Од 389 пацијената 32 су имали дијабетес. Код 11 (34,4%) пацијената са дијабетесом код којих је урађена уретероскопска литотрипсија се јавила постоперативна уринарна инфекција. Код 357 испитаника који нису имали дијабетес, постоперативна уринарна инфекција се јавила код 28 (7,8%) пацијената.

Табела 8. Пацијенти са дијабетесом (ДМ) и постоперативна уринарна инфекција

		Постоперативна уринарна инфекција			
		не	да	Укупно	
ДМ	не	Н	329	28	357
		%	92,2%	7,8%	100,0%
	да	Н	21	11	32
		%	65,6%	34,4%	100,0%
Укупно	Н	350	39	389	
	%	90,0%	10,0%	100,0%	

Анализирајући податке који су приказани у табели 8, *Hi-kvadrat* тестом је утврђено да постоји високо статистички значајна разлика у учесталости појаве уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије, између група без и са постоперативном уринарном инфекцијом, код пацијената који су боловали од дијабетеса ($X^2=22.918$; $p<0.001$). Подаци су приказани и графички (Графикон 3).



Графикон 3. Пацијенти са дијабетесом (ДМ) и постоперативна уринарна инфекција

Од 389 пацијената у овој студији, њих 44 изјаснили су се као пушачи. Код 5 (11,4%) пацијената који су били пушачи верификована је постоперативна уринарна инфекција. Анализирајући пацијенте који су пушачи у групама без и са постоперативном уринарном инфекцијом, након уретероскопске литотрипсије, није утврђена статистички значајна разлика између група. Подаци су приказани у табели 9 и анализирани помоћу *Ni-kvadrat* теста ($X^2=0.098$; $p=0.789$).

Табела 9. Пушење и постоперативна уринарна инфекција

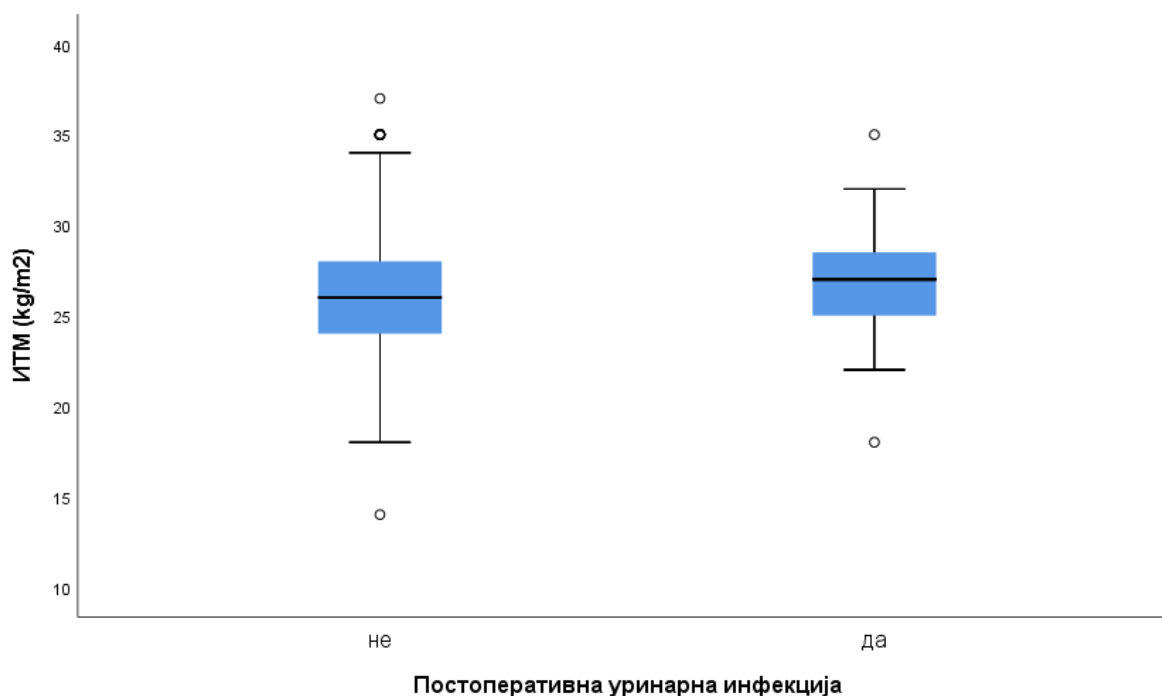
		Постоперативна уринарна инфекција			
		не	да	Укупно	
Пушење	не	Н	311	34	345
		%	90,1%	9,9%	100,0%
	да	Н	39	5	44
		%	88,6%	11,4%	100,0%
Укупно		Н	350	39	389
		%	90,0%	10,0%	100,0%

4.1.3. Конституционалне карактеристике

Пацијентима су по доласку у амбуланту одређивани основни антропометријски параметри (телесна тежина и висина) и на основу њих израчунаван индекс телесне масе (ИТМ- kg/m^2). Статистичком анализом пацијената према ИТМ између група без постоперативне уринарне инфекције и групе са постоперативном уринарном инфекцијом, t тестом, утврђено је да не постоји статистички значајна разлика између испитиваних група ($t=1.289$; $p=0.198$).

Дистрибуција индекса телесне масе у групама без и са постоперативном уринарном инфекцијом приказана на Графикону 4.

Анализом појаве постоперативне уринарне инфекције у групи пацијената са индексом телесне масе до 30 (kg/m^2) и у групи преко 30 (kg/m^2), *Hi-kvadrat* тестом, такође је нађено да нема статистички значајне разлике између група ($X^2=0.026$; $p=0.871$). Подаци су приказани у табели 10.



Графикон 4. Дистрибуција пацијената по групама у односу на индекс телесне масе

Табела 10. Однос индекса телесне масе (<30, 30+) и постоперативне уринарне инфекције

		Постоперативна уринарна инфекција			
		не	да	Укупно	
ИТМ (kg/m ²)	<30	N	282	31	313
		%	90,1%	9,9%	100,0%
	30+	N	68	8	76
		%	89,5%	10,5%	100,0%
Укупно		N	350	39	389
		%	90,0%	10,0%	100,0%

Здравствено стање пацијената пре операције је процењено на основу ASA скорa. Анализирајући ASA скор пацијената помоћу *Hi-kvadrat* теста и поређењем између група без и са постоперативном уринарном инфекцијом, дошло се до закључка да нема статистички значајне разлике између испитиваних група ($X^2=3.237$; $p=0.168$). Највећи број пацијената (335) имало је ASA скор 2. Подаци су приказани у табели 11.

Табела 11. ASA скор и учесталост постоперативне уринарне инфекције

		Постоперативна уринарна инфекција			
		не	да	Укупно	
ASA скор	1	N	32	4	36
		%	88,9%	11,1%	100,0%
	2	N	304	31	335
		%	90,7%	9,3%	100,0%
	3/4	N	14	4	18
		%	77,8%	22,2%	100,0%
Укупно		N	350	39	389
		%	90,0%	10,0%	100,0%

4.1.4. Имуносупресивна терапија

Код 2 пацијента која су добијала имуносупресивну терапију није нађена већа учесталост постоперативне уринарне инфекције. У табели 12 приказана је статистичка анализа учесталости постоперативне уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије код пацијената који су добијали имуносупресивну терапију.

Анализа је урађена помоћу *Fisher*-овог теста тачне вероватноће и утврђено је да нема статистички значајне разлике између група ($p=1.000$).

Табела 12. Имуносупресивна терапија и постоперативна уринарна инфекција

		Постоперативна уринарна инфекција			
		не	да	Укупно	
Имуно супресивна терапија	не	Н	348	39	387
		%	89,9%	10,1%	100,0%
	да	Н	2	0	2
		%	100,0%	0,0%	100,0%
Укупно		Н	350	39	389
		%	90,0%	10,0%	100,0%

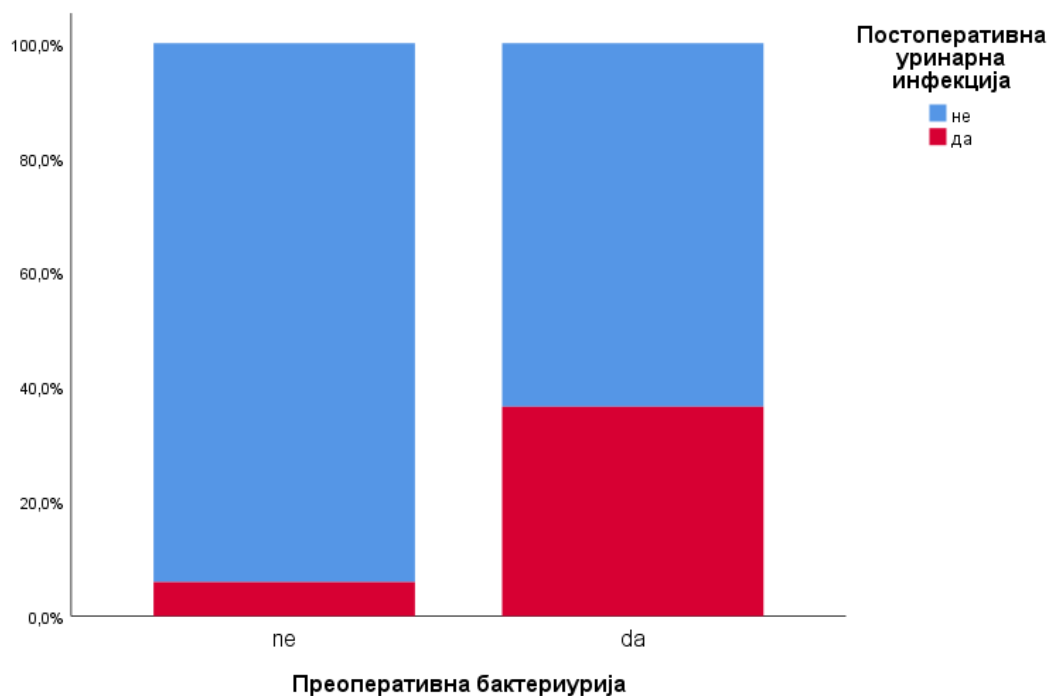
4.1.5. Преоперативна бактериурија и хидронефроза

Од укупног броја пацијената код 52 је верификована преоперативна асимтоматска бактериурија, док је 337 пацијената било без позитивног налаза бактерија у урину пре операције.

Табела 13. Преоперативна асимптоматска бактериурија и постоперативна уринарна инфекција

		Постоперативна уринарна инфекција			
		не	да	Укупно	
Преоперативна бактериурија	не	Н	317	20	337
		%	94,1%	5,9%	100,0%
	да	Н	33	19	52
		%	63,5%	36,5%	100,0%
Укупно		Н	350	39	389
		%	90,0%	10,0%	100,0%

У групи пацијената без постоперативне уринарне инфекције, код 20 пацијената пре операције је верификована асимптоматска бактериурија, а 317 пацијената нису имали преоперативну бактериурију. У групи пацијената са постоперативном уринарном инфекцијом 19 пацијената је пре операције имало асимптоматску бактериурију. Ови подаци су приказани у табели 13. Анализирајући податке *Hi-kvadrat* тестом је утврђено да постоји високо статистички значајна разлика између група без и са постоперативном уринарном инфекцијом ($\chi^2=46.773$; $p<0.001$). Подаци су приказани и на графикону 5.



Графикон 5. Учесталост постоперативне уринарне инфекције у односу на преоперативну асимптоматску бактериурију

Код 238 пацијената је преоперативно верификована хидронефроза, а постоперативну уринарну инфекцију је од ових пацијената имало 29 (12,2%) пацијената. Анализирајући групе без и са постоперативном уринарном инфекцијом након уретероскопске литотрипсије, код пацијента без и са хидронефрозом, *Hi-kvadrat* тестом је утврђено да нема статистички значајне разлике између испитиваних група ($X^2=3.169$; $p=0.075$). Анализирани подаци су приказани у табели 14.

Табела 14. Учесталост постоперативне уринарне инфекције код пацијената који су преоперативно имали хидронефрозу

		Постоперативна уринарна инфекција			
		не	да	Укупно	
Хидронефроза	не	Н	141	10	151
		%	93,4%	6,6%	100,0%

	да	Н	209	29	238
		%	87,8%	12,2%	100,0%
Укупно		Н	350	39	389
		%	90,0%	10,0%	100,0%

Табела 15. Значај степена хидронефрозе код пацијената без и са постоперативном уринарном инфекцијом

		Постоперативна уринарна инфекција			
		не	да	Укупно	
Степен хидронефрозе	1	Н	57	7	64
		%	89,1%	10,9%	100,0%
	2	Н	104	13	117
		%	88,9%	11,1%	100,0%
	3	Н	45	9	54
		%	83,3%	16,7%	100,0%
	4	Н	3	0	3
		%	100,0%	0,0%	100,0%
Укупно		Н	209	29	238
		%	87,8%	12,2%	100,0%

Код пацијената код којих је преоперативно верификована хидронефроза, рађена је процена ризика и код пацијената који су имали хидронефрозу 3. и 4. степена постављан је перкутани нефростомски катетер, али код 57 пацијената то није учињено из разлога немогућности пласирања или недоступности истог, а операција је рађена у кратком року.

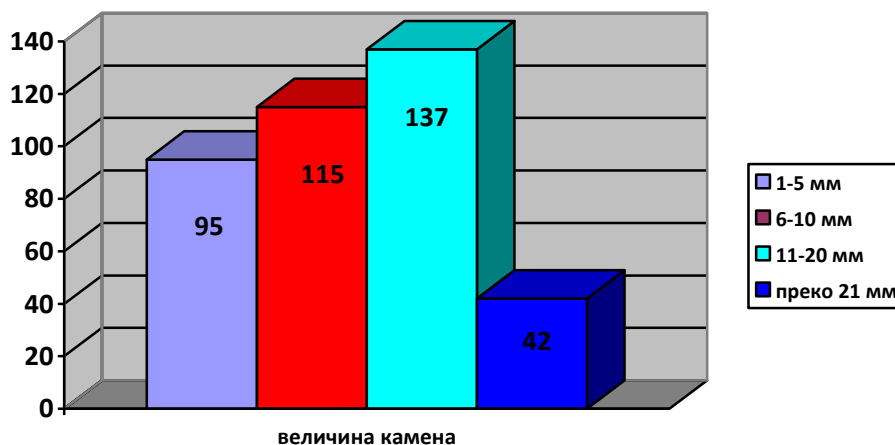
Највише пацијената је преоперативно имало хидронефрозу 2. степена, а највећи проценат постоперативне уринарне инфекције је забележен код пацијената који су преоперативно имали хидронефрозу 3. степена (16,7%). Анализирајући ове податке *Mann-Whitney U* тестом утврђено је да нема статистички значајне разлике између група

без и са постоперативном уринарном инфекцијом у односу на степен преоперативно верификоване хидронфрoze ($Z=-0.741$; $p=0.458$). Анализирани подаци су приказани у табели 15.

4.2. ИСПИТИВАНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ КОЈЕ СУ У ВЕЗИ СА КАМЕНОМ

4.2.1. Величина камена

Најмања величина камена који је разбијан била је 4 милиметара, а највећа 50 милиметара. Просечна величина камена код пацијената код којих је рађена уретероскопска литотрипсија била је 13 мм.



Графикон 8. Величина камена код пацијената код којих је рађена уретероскопска литотрипсија

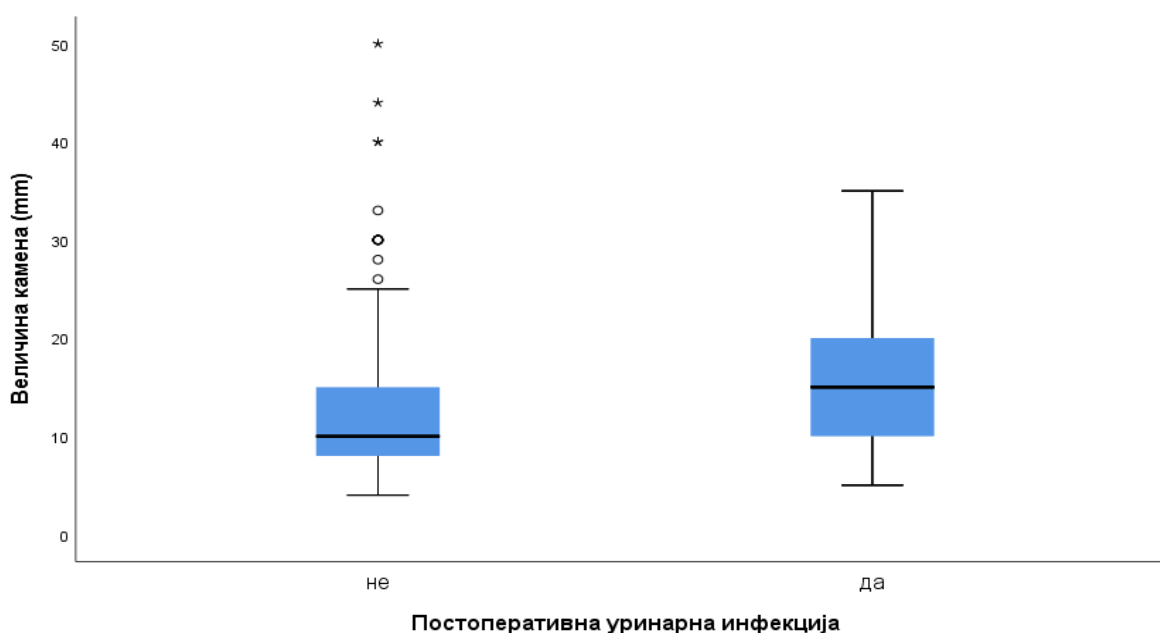
Највећи број пацијената имао је камен који је био величине од 11 до 20 мм, њих 137 (35,2%), камен величине од 6 до 10 мм имало је 115 (29,6%) пацијената, 95 (24,4%) пацијената имало је камен величине до 5 мм и 42 (10,8%) пацијената је имало камен величине преко 21 мм (Графикон 8).

Статистичка анализа величине камена који је разбијан, мерено у милиметрима, у групи пацијената код којих је верификована постоперативна уринарна инфекција и у групи пацијената код којих се није јавила постоперативна уринарна инфекција, приказана је у табели 16.

Табела 16. Заступљеност постоперативне уринарне инфекције у односу на величину камена

Постоперативна						
уринарна инфекција	Н	А.С.	СД	Медиан	Минимум	Максимум
не	350	12,68	6,721	10,00	4	50
да	39	16,13	7,540	15,00	5	35
Укупно	389	13,02	6,876	10,00	4	50

На основу резултата из табеле 16 видимо да је и просечна вредност медијана већа у групи пацијената са постоперативном уринарном инфекцијом.



Графикон 9. Учесталост постоперативне уринарне инфекције у односу на величину камена

Анализирајући ове податке *Mann-Whitney U* тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика између група у односу на величину камена ($Z=-3.301$; $p=0.001$). Резултати су и графички приказани (Графикон 9).

Учесталост постоперативне уринарне инфекције према величини камена до 20 милиметара и преко 20 милиметара у односу на испитиване групе приказана је у табели 17.

Табела 17. Дистрибуција пацијената према испитиваним групама у односу на величину камена (<20мм, 20+мм)

		Постоперативна уринарна инфекција		Укупно	
		не	да		
Величина (мм)	камена < 20	Н	294	28	322
		%	91,3%	8,7%	100,0%
	20 +	Н	56	11	67
		%	83,6%	16,4%	100,0%
Укупно		Н	350	39	389
		%	90,0%	10,0%	100,0%

Анализирајући ове податке *Hi-kvadrat* тестом утврђено да нема статистички значајне разлике између група ($X^2=3.666$; $p=0.056$), међутим, не би смела бити занемарена разлика која је на самој граници конвенционалног нивоа значајности.

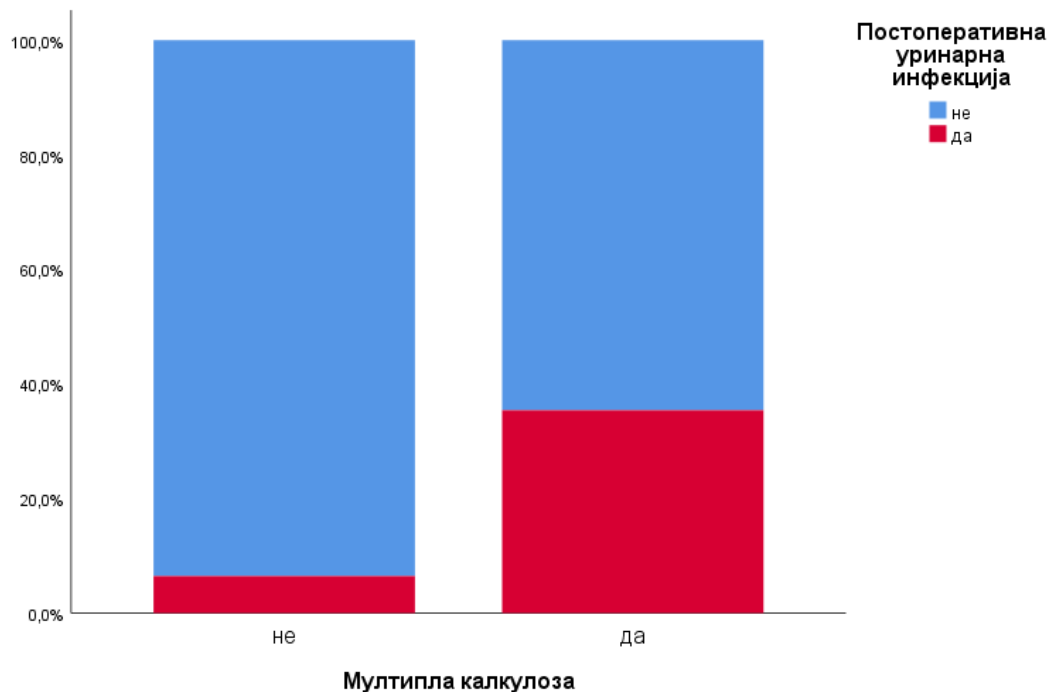
4.2.2. Мултипла калкулоза

Код 48 пацијената било је више калкулуса који су се налазили на почетку операције на раније већ дефинисаним нивоима горњих уринарних путева: 1) доњем уретеру, 2) средњем уретеру, 3) горњем уретеру и 4) бубрегу. У оваквим случајевима величина камена се израчунавала као због дијаметра свих камена који су се налазили на претходно одређеном нивоу у горњим уринарним путевима.

У табели 18 приказана је дистрибуција пацијената са и без мултипле калкулозе у односу на групе пацијената без и са постоперативном уринарном инфекцијом. *Hi-kvadrat* тестом је утврђено да постоји статистички значајна разлика између група без и са постоперативном уринарном инфекцијом ($X^2=39.135$; $p<0.001$). Од пацијената који су имали мултиплу калкулозу, 17 (35,4%) пацијената су добили постоперативну уринарну инфекцију.

Табела 18. Дистрибуција пацијената са мултиплом калкулозом у односу на групе

		Постоперативна уринарна инфекција			
		не	да	Укупно	
Мултипла калкулоза	не	Н	319	22	341
		%	93,5%	6,5%	100,0%
	да	Н	31	17	48
		%	64,6%	35,4%	100,0%
Укупно		Н	350	39	389
		%	90,0%	10,0%	100,0%



Графикон 11. Мултипла калкулоза у односу заступљеност постоперативне уринарне инфекције

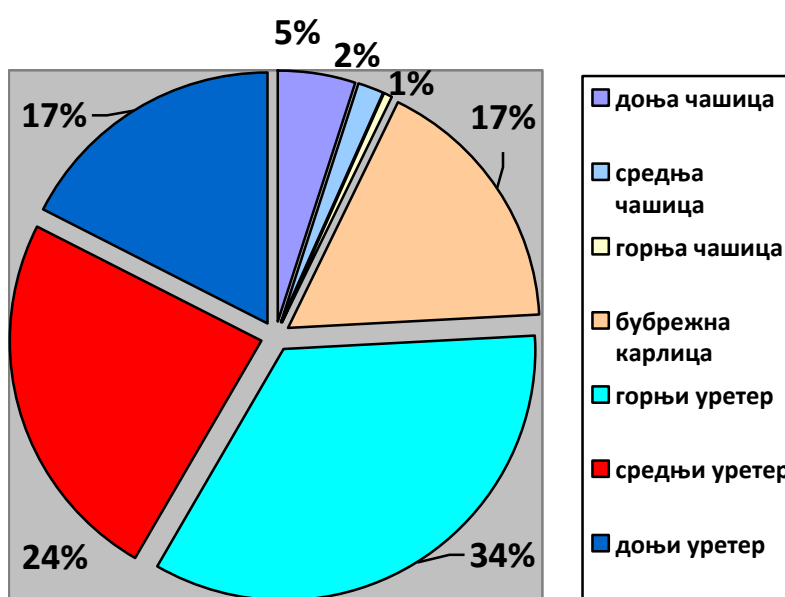
Учесталост постоперативне уринарне инфекције код мултипле калкулозе приказана је на графикону 11.

4.2.3. Локализација камена

Код 94 (24,2%) пацијената камен је разбијан у бубрегу, а од овог броја у доњој бубрежној чашици литотрипсија је рађена код 19 (4,9%) пацијената, у средњој чашици

код 7 (1,8%), у горњој чашици код 2 (0,5%), а у бубрежној карлици код 66 (17,0%) пацијената. Од 295 (75,8%) пацијената код којих је литотрипсија рађена у уретеру, у доњем уретеру камен је разбијан код 68 (17,4%) пацијената, у средњем уретеру код 94 (24,2%), и у горњем уретеру код 133 (34,2%) пацијената (Графикон 12).

Из грфикана 12 се види да је највећи број операција уретроскопске литотрипсије рађен у горњем уретеру, потом у средњем уретеру, у доњем уретеру. Од укупног броја операција скоро $\frac{3}{4}$ је урађено у уретеру а $\frac{1}{4}$ у бубрегу.



Графикон 12. Локализација камена приликом уретероскопске литотрипсије

Анализом броја пацијената који су имали камен на тачно дефинисаном месту у горњим уринарним путевима - 1) доњем, 2) средњем, 3) горњем уретеру и 4) бубрегу, између две групе, помоћу *Hi-kvadrat* теста је утврђено да не постоји статистички значајна разлика између групе без и са постоперативном уринарном инфекцијом ($X^2=5.784$; $p=0.123$). Ови подаци приказани су у табели 19.

Табела 19. Дистрибуција локализације камена између испитиваних група

		Постоперативна уринарна инфекција			
		не	да	Укупно	
Локализација камена	бубрег	Н	87	7	94
		%	92,6%	7,4%	100,0%
	горњи уретер	Н	114	19	133
		%	85,7%	14,3%	100,0%
	средњи уретер	Н	84	10	94
		%	89,4%	10,6%	100,0%
	доњи уретер	Н	65	3	68
		%	95,6%	4,4%	100,0%
	Укупно	Н	350	39	389
		%	90,0%	10,0%	100,0%

Уретероскопска литотрипсија у десном уретеру и бубрегу рађена је код 197 (50,6%) пацијената, а у левом уретеру и бубрегу код 192 (49,4%) пацијента.

Постоперативна уринарна инфекција се јавила код 16 (8,1%) пацијената код којих је литотрипсија рађена у десном уретеру и бубрегу, код 23 (12,0%) пацијената се јавила постоперативна уринарна инфекција где је литотрипсија рађена у левом уретеру и бубрегу. Дистрибуција пацијената у зависности од тога да је уретероскопска литотрипсија рађена у десном уретеру и бубрегу или левом уретеру или бубрегу према испитиваним групама приказана је у табели 20. Анализирајући ове податке, према страни на којој је рађена операција, *Hi-kvadrat* тестом, утврђено је да нема статистички значајне разлике између група ($X^2=1.604$; $p=0.205$).

Табела 20. Учесталост постоперативне уринарне инфекције према страни (десни уретер и бубрег или леви уретер и бубрег)

		Постоперативна уринарна инфекција		
		не	да	Укупно

Страна	десни уретер	N	181	16	197
	и бубрег	%	91,9%	8,1%	100,0%
	леви уретер	N	169	23	192
	и бубрег	%	88,0%	12,0%	100,0%
Укупно		N	350	39	389
		%	90,0%	10,0%	100,0%

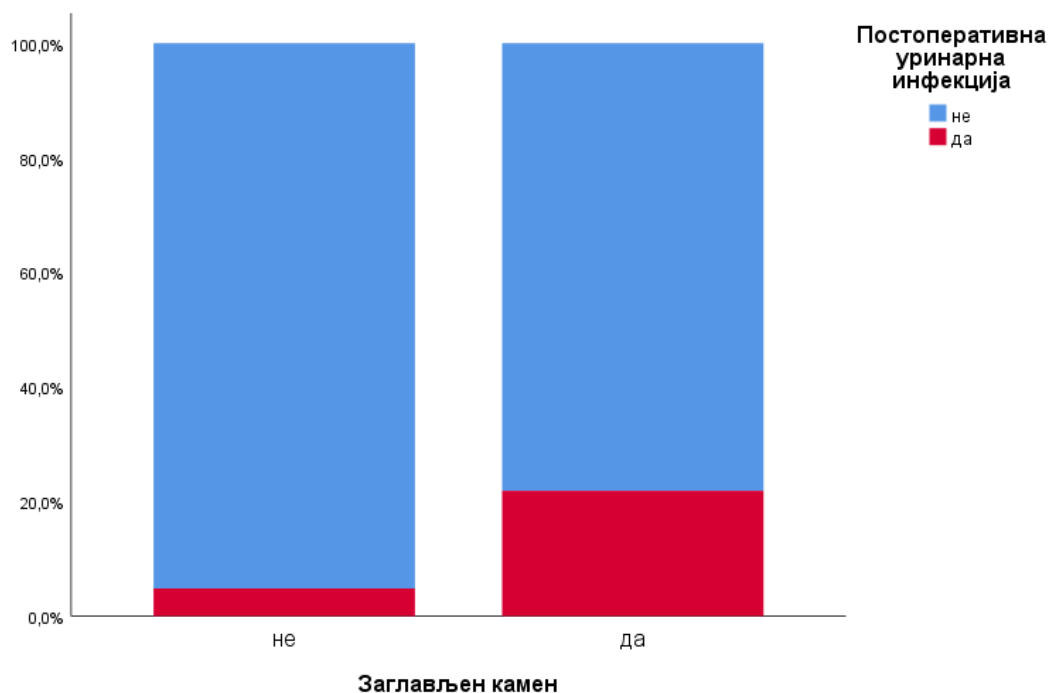
4.2.4. Заглављен камен

Заглављен камен је нађен код 119 (30,5%) пацијената и од ових пацијената 26 (21,8%) је имало постоперативну уринарну инфекцију (Табела 21).

Табела 21. Заглављен камен и учесталост постоперативне уринарне инфекције

		Постоперативна уринарна инфекција			
		не	да	Укупно	
Заглављен камен	не	N	257	13	270
		%	95,2%	4,8%	100,0%
	да	N	93	26	119
		%	78,2%	21,8%	100,0%
Укупно		N	350	39	389
		%	90,0%	10,0%	100,0%

Статистичком нализом ових података *Hi-kvadrat* тестом, утврђено је да постоји статистички значајна разлика између група ($X^2=26.563$; $p<0.001$). Подаци су приказани на графикону 13.



Графикон 13. Заглављен камен и постоперативна уринарна инфекција

4.2.5. Резидуални камен

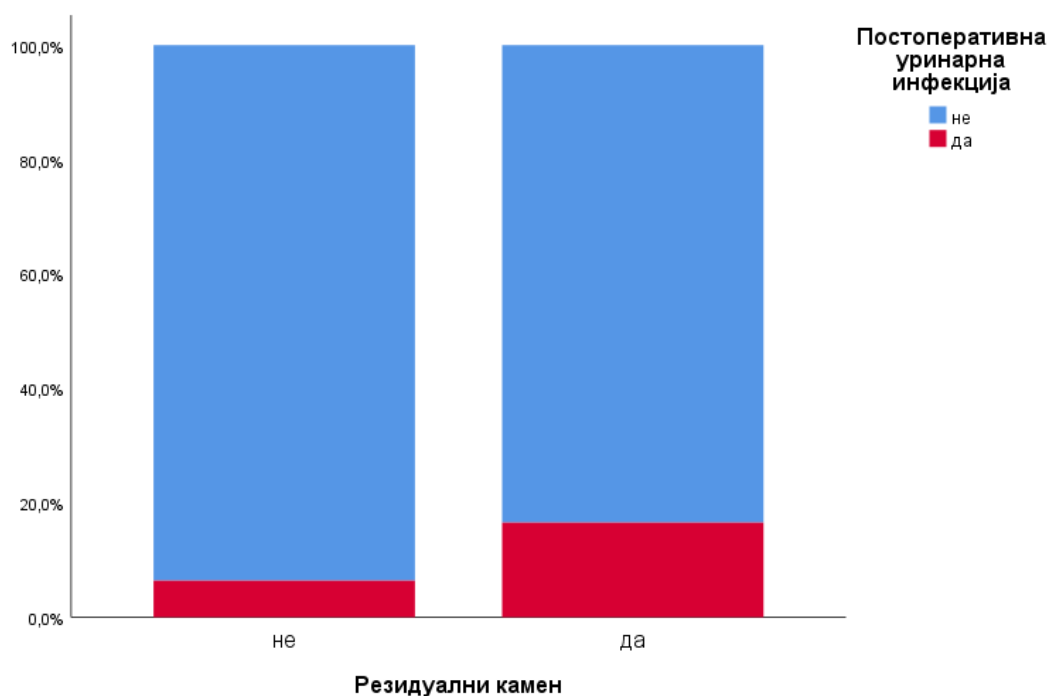
Резидуални камен након операције је верификован код 139 (35,7%) пацијената (Табела 22).

Табела 22. Дистрибуција пацијената са резидуалним каменом након уретроскопске литотрипсије у односу на испитиване групе

		Постоперативна уринарна инфекција		Укупно	
		не	да		
Резидуални камен	не	Н	234	16	250
		%	93,6%	6,4%	100,0%
	да	Н	116	23	139
		%	83,5%	16,5%	100,0%
Укупно		Н	350	39	389
		%	90,0%	10,0%	100,0%

У табели је приказана дистрибуција пацијената са резидуалним каменом након уретроскопске литотрипсије у односу на испитиване групе. *Hi-kvadrat* тестом је утврђено да постоји статистички значајна разлика између група ($X^2=10.196$; $p=0.001$), тј. да је постоперативна уринарна инфекција након уретероскопске литотрипсије чешћа код пацијената код којих није урађена потпуна фрагментација камена.

Учесталост постоперативне уринарне инфекције у односу на резидуални камен након уретроскопске литотрипсије код испитиваних група је приказана на графикону 14.

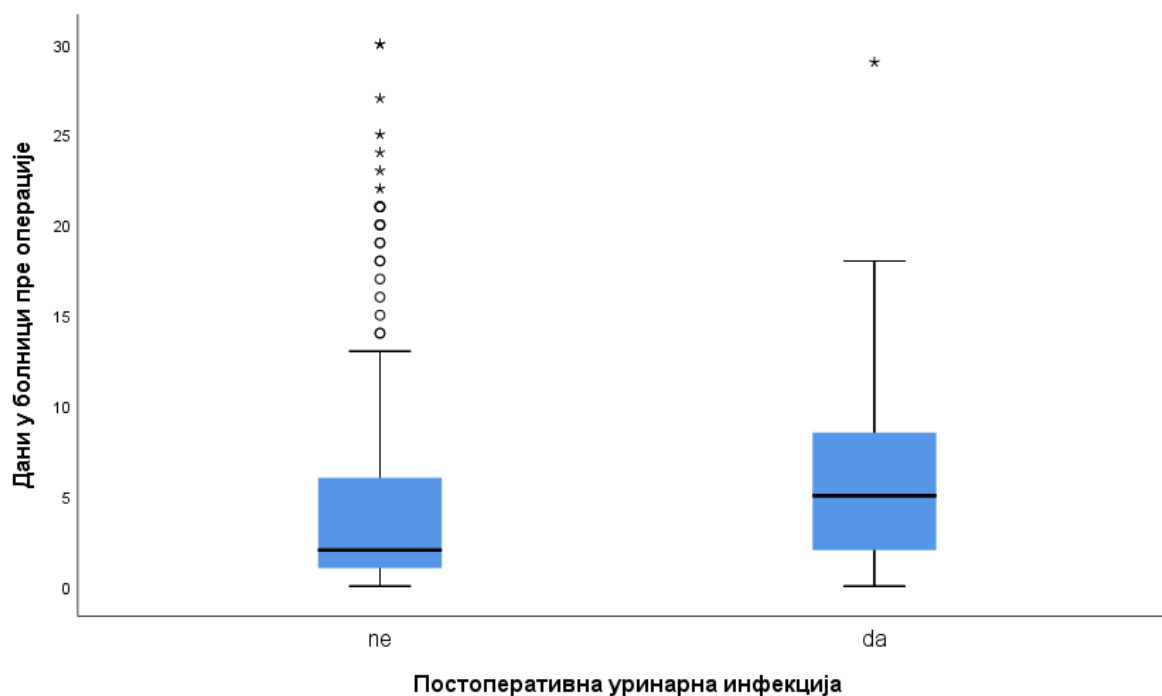


Графикон 14. Резидуални камен и постоперативна уринарна инфекција

4.3. ИСПИТИВАНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ КОЈЕ СУ У ВЕЗИ СА ПРОЦЕДУРАМА ПРЕ ИЛИ У ТОКУ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈЕ

4.3.1. Дужина болничког лечења пре извођења оперативне процедуре

Дужина боравка у болници пре операције износила је од 0 до 30 дана. Већина пацијената је оперисана истог дана када је и примљена у болницу. Статистичком анализом утврђено је да је аритметичка средина броја дана већа у групи пацијената код којих је верификована постоперативна уринарна инфекција и износи 6,21 (медијана 5,00), док је у групи код којих није верификована постоперативна уринарна инфекција 4,41 (медијана 2,00). *Hi-kvadrat* тестом је утврђено да постоји статистички значајна разлика између група ($Z=-2.747$; $p=0.006$). Из ове анализе је закључено да су пацијенти који су боравили у болници више од 6 дана имали већи ризик од појаве постоперативне уринарне инекције. Резултати су приказани графички (Графикон 15).



Графикон 15. Дужина боравка у болници пре операције и постоперативна уринарна инфекција

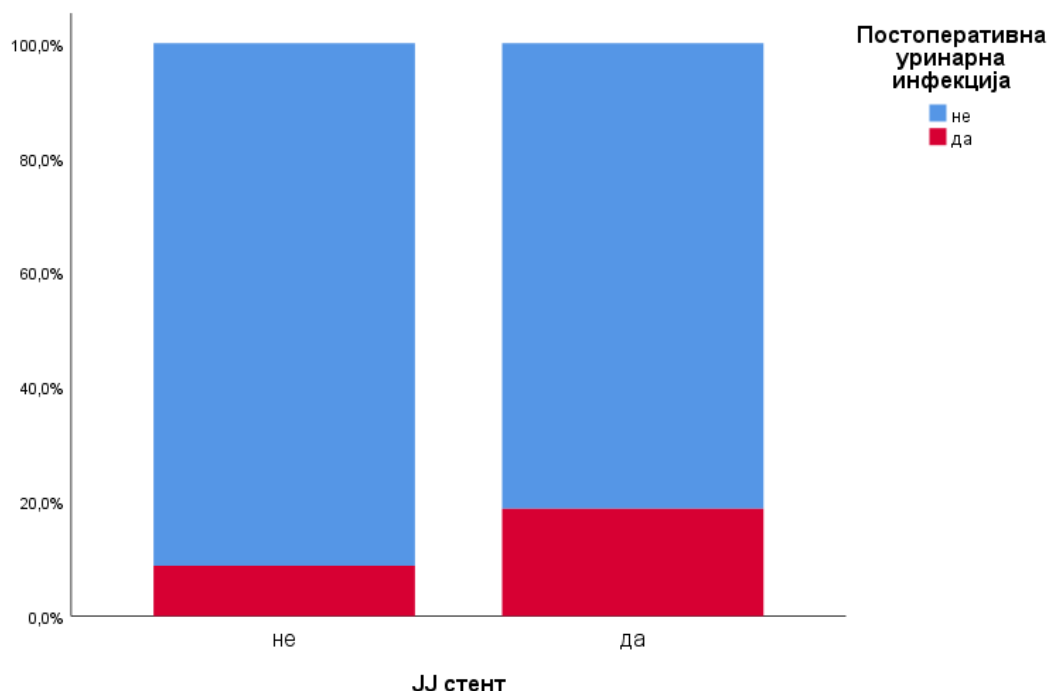
4.3.2. Ношење уретералног „JJ“ стента

Уретералну JJ сонду пре операције је имало 48 (12,3%) пацијената. Од овог броја код 9 (18,8%) пацијената дошло је до постоперативне уринарне инфекције. Подаци су приказани у табели 21. *Hi-kvadrat* тестом је утврђено да постоји статистички значајна разлика између група пацијената који су након уретероскопске литотрипсије имали уринарну инфекцију и оних који након уретероскопске литотрипсије нису имали уринарну инфекцију у односу на преоперативно пласирану уретералну JJ сонду ($X^2=4.620$; $p=0.040$).

Табела 23. Број пацијената код којих је преоперативно пласирана уретерална JJ сонда и учесталост постоперативне уринарне инфекције

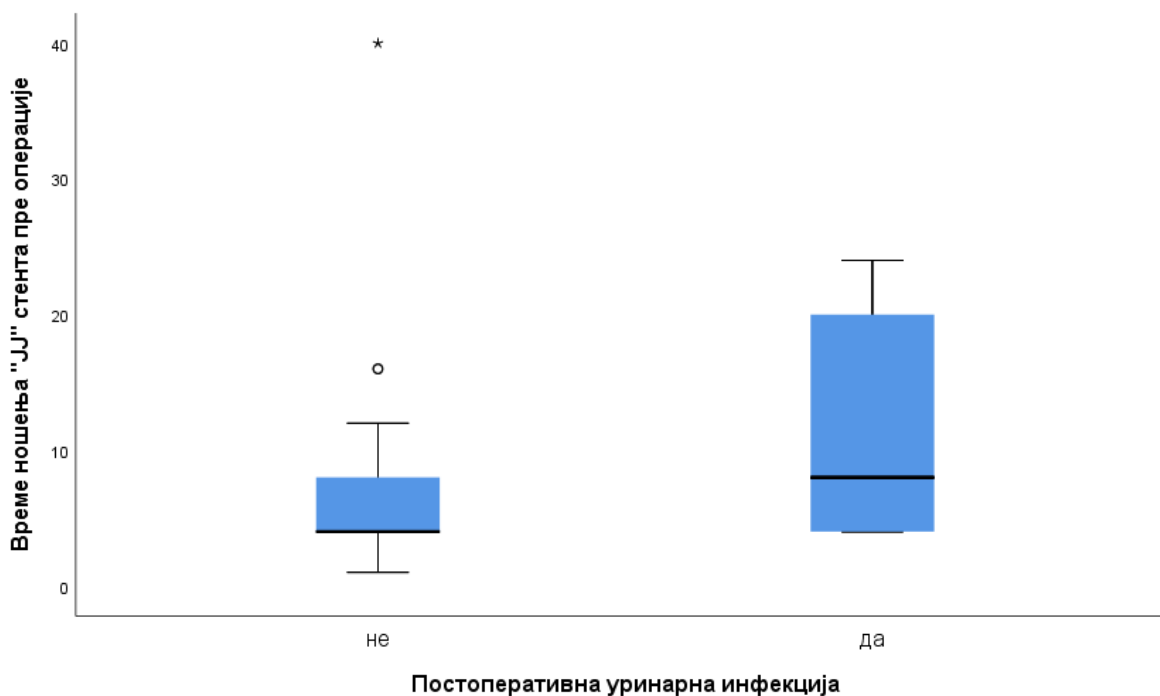
		Постоперативна уринарна инфекција			
		не	да	Укупно	
JJ сонда	не	N	311	30	341
		%	91,2%	8,8%	100,0%
	да	N	39	9	48
		%	81,2%	18,8%	100,0%
Укупно	N	350	39	389	
	%	90,0%	10,0%	100,0%	

На графикону 16 приказана је статистичка значајност и већа учесталост постоперативне уринарне инфекције код пацијената који су преоперативно имали постављену уретералну JJ сонду.



Графикон 16. Преоперативно ношење уретерална ЈЈ сонде и постоперативна уринарна инфекција

Анализом дужине ношења ЈЈ сонде пре операције *Mann Whitney exact* тестом закључено је да постоји статистички значајна разлика између група са и без постоперативне уринарне инфекције ($p=0.039$). Дужина ношења ЈЈ сонде је износила од 1 до 40 недеља пре операције. У групи са постоперативном уринарном инфекцијом минимална дужина ношења ЈЈ сонде износила је 4 недеље, аритметичка средина износила је 11,56 (медијана 8,00), а у групи без постоперативне уринарне инфекције минимална дужина ношења је била 1 недеља (аритметичка средина 6,67, медијана 4,00). Резултати су приказани на графикону 17.



Графикон 17. Дужина ношења ЈЈ сонде пре операције и постоперативна уринарна инфекција

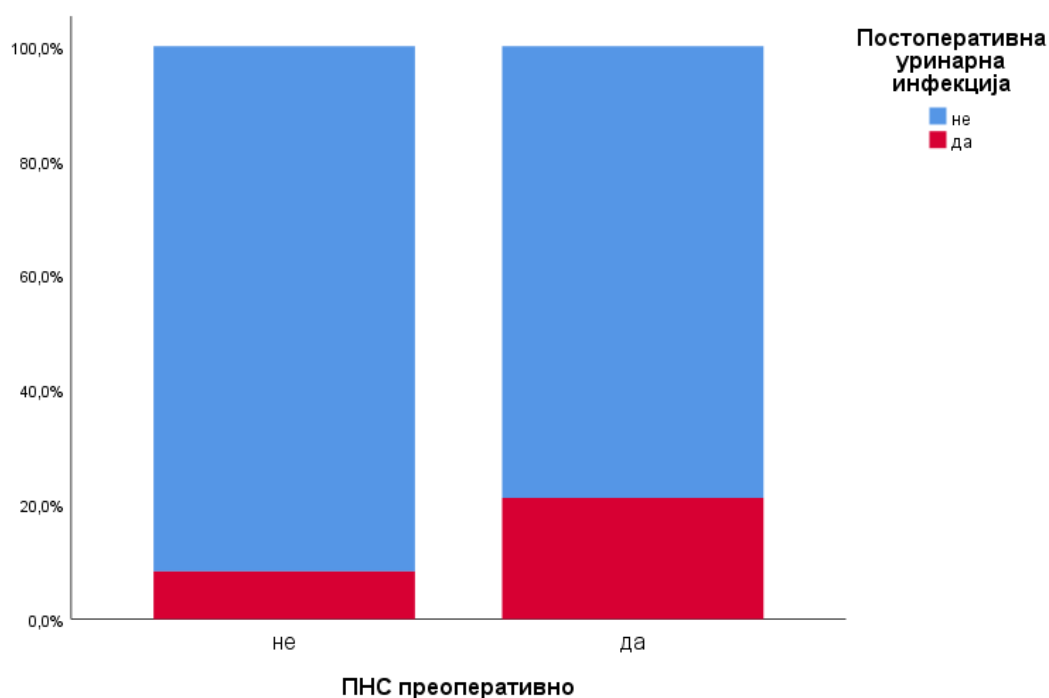
4.3.3. Ношење перкутаног нефростомског катетера пре операције

Перкутани нефростомски катетер пре операције носило је 52 (13,3%) пацијената, а од овог броја 11 (21,2%) пацијената је имало постоперативну уринарну инфекцију (Табела 24). Анализом пацијената који су носили перкутани нефростомски катетер пре уретероскопске литотрипсије, између групе пацијената код којих се јавила постоперативна уринарна инфекција и групе пацијената код којих се није није јавила постоперативна уринарна инфекција, помоћу *Hi-kvadrat* теста, утврђено је да постоји статистички значајна разлика између група ($X^2=8.240$; $p=0.004$). Другим речима, утврђено је да код пацијената који су носили ПНС катетер преоперативно, постоји статистички значајно већа учесталост постоперативне уринарне инфекције.

Табела 24. Ношење перкутаног нефростомског (ПНС) катетера пре операције

		Постоперативна уринарна инфекција			
		не	да	Укупно	
ПНС	не	Н	309	28	337
катетер		%	91,7%	8,3%	100,0%
преоперативно	да	Н	41	11	52
		%	78,8%	21,2%	100,0%
Укупно		Н	350	39	389
		%	90,0%	10,0%	100,0%

Статистичка значајност приказана је на графикону 18.



Графикон 18. Ношење перкутаног нефростомског катетера (ПНС) пре операције

Перкутани нефростомски катетер пре операције су пацијенти носили минимално 1 недељу, а максимално 30 недеља (Табела 25). Анализом дужине ношења перкутаног

нефростомског катетера, мерено у недељама, пре операције, утврђено је *Mann Whitney exact* тестом да не постоји статистички значајна разлика између група ($p=0.511$).

Табела 25. Време ношења перкутаног нефростомског катетера и постоперативна уринарна инфекција

Постоперативна уринарна инфекција	Н	А.С.	СД	Медиан	Минимум	Максимум
не	41	7,63	6,184	5,00	1	30
да	11	6,00	4,195	8,00	1	12
Укупно	52	7,29	5,822	5,00	1	30

4.3.4. Дужина примене преоперативне антибиотске терапије

Код пацијената са асимптоматском бактериуријом када је у уринокултури било између 10.000 и 100.000 *cfu/ml*, а који нису имали локалне и опште симптоме и клиничке знаке за уринарну инфекцију, преоперативно је примењен антибиотик, према налазу антибиограма, у циљу смањивања броја и вируленције бактерија. Дужина примене антибиотика пре операције, због асимптоматске бактериурије, а у циљу смањења броја и вируленције микроба, износила је од 1 до 12 дана, а код највећег броја пацијената 4 дана. Антибиотска терапија примењена је код 43 пацијента, према налазу уринокултуре, а дужина је одређена индивидуално, према другим факторима ризика за постоперативну уринарну инфекцију. Код преосталих 9 пацијената у студији код којих је верификована асимптоматска преоперативна бактериурија, антибиотик је примењен 1 сат пре почетка операције. Подаци за 43 пацијената, који су добијали антибиотску профилаксу најмање 24 сата пре почетка интервенције, анализирани су помоћу *Mann Whitney U* теста (Табела 25). Анализирана је дужина примене антибиотске терапије код асимптоматске бактериурије и њен утицај на појаву постоперативне уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије. Није нађена статистички значајна разлика између група ($Z=-0.520$; $p=0.603$).

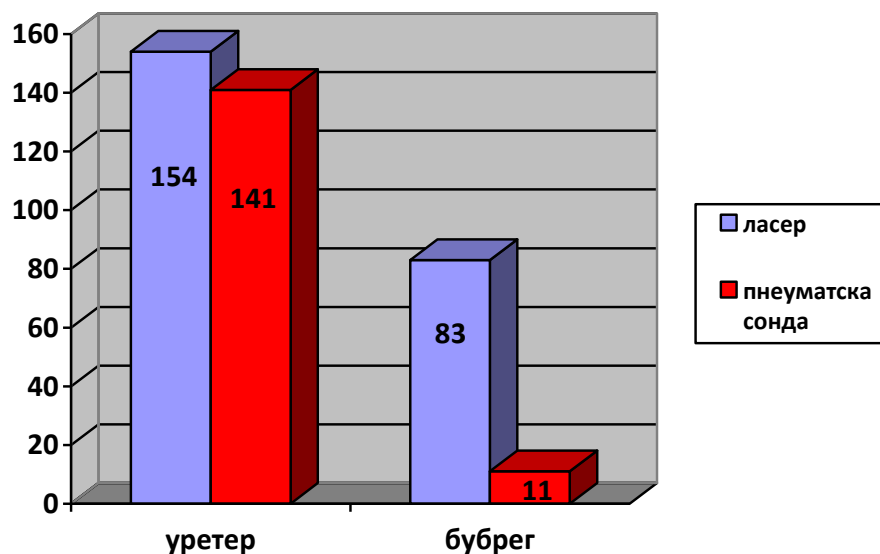
Табела 26. Дужина примене преоперативне антибиотске профилаксе код асимптоматске бактериурије и учесталост постоперативне уринарне инфекције

Постоперативна уринарна инфекција	Н	А.С.	СД	Медиан	Минимум	Максимум
не	27	4,59	2,952	4,00	1	10
да	16	4,44	3,596	3,50	1	12
Укупно	43	4,53	3,165	4,00	1	12

4.4. ИСИТИВАНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ КОЈЕ СУ УВЕЗИ СА ОПЕРАТИВНОМ МЕТОДОМ

4.4.1. Врста оперативне методе

Разбијање ласером је рађено код 237 (60,9%) пацијената, а пнеуматском сондом код 152 (39,1%) пацијената. Ласером је рађено разбијање камена у уретеру код 154 (39,6%) пацијената, а у бубрегу код 83 (21,3%) пацијената. Пнеуматском сондом разбијање је рађено у уретеру код 141 (36,3%) пацијената, а у бубрегу код 11 (2,8%) пацијената (Графикон 20).



Графикон 20. Однос ласерске и пнеуматске литотрипсије у уретеру и бубрегу

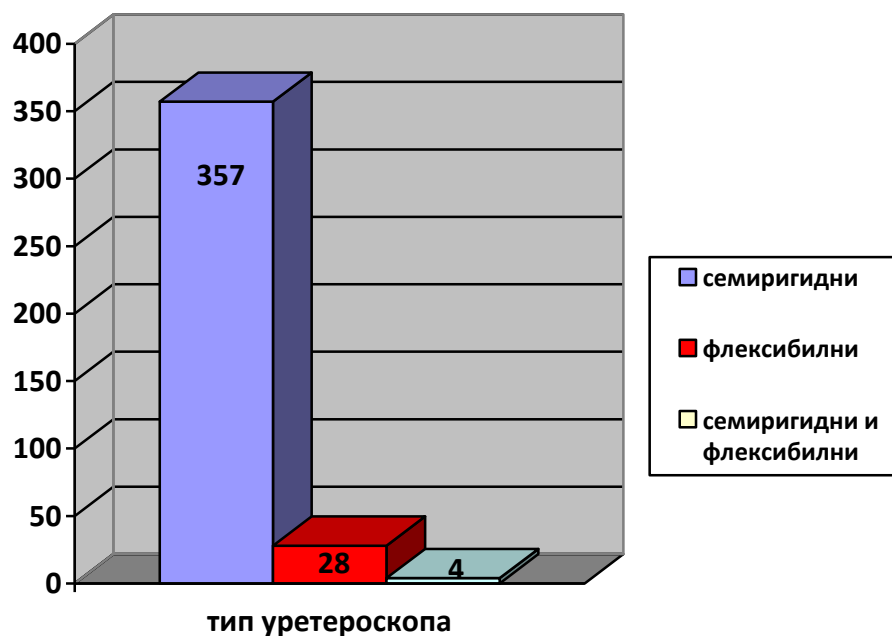
Дистрибуција пацијената према испитиваним групама у односу на врсту енергије која је коришћена приликом разбијања (ласерска или пнеуматска енергија) приказана је у табели 27. Постоперативна уринарна инфекција забележена је у 9,7% пацијената код којих је разбијање рађено са ласером, и код 10,5% код којих је разбијање рађено са пнеуматском сондом.

Табела 27. Дистрибуција пацијената према испитиваним групама у односу на врсту енергије која је коришћена приликом разбијања камена

		Постоперативна уринарна инфекција			
		не	да	Укупно	
Разбијање камена	ласерско	Н	214	23	237
		%	90,3%	9,7%	100,0%
	пнеуматско	Н	136	16	152
		%	89,5%	10,5%	100,0%
Укупно		Н	350	39	389
		%	90,0%	10,0%	100,0%

Анализом података нађено је да је нешто већи проценат постоперативне уринарне инфекције код пацијената код којих је разбијање рађено пнеуматском сондом. Ипак, анализирајући ове податке *Hi-kvadrat* тестом утврђено је да нема статистички значајне разлике између група, без и са постоперативном уринарном инфекцијом ($X^2=0.069$; $p=0.792$).

Семиригидни уретероскоп је коришћен код 357 (91,8%) пацијената, флексибилни код 28 (7,2%), а код 4 (1,0%) пацијената коришћена су оба типа уретероскопа (Графикон 22).



Графикон 22. Однос употребе семиригидног и флексибилног уретероскопа

У табели 28 наведен је број и проценат пацијената код којих се јавила постоперативна уринарна инфекција у односу на коришћени тип уретероскопа.

Табела 28. Врста уретероскопа и постоперативна уринарна инфекција

		Постоперативна уринарна инфекција			
		не	да	Укупно	
Уретероскоп	семиригидни	Н	319	38	357
		%	89,4%	10,6%	100,0%
	флексибилни	Н	27	1	28
		%	96,4%	3,6%	100,0%
	комбиновани	Н	4	0	4
		%	100,0%	0,0%	100,0%
Укупно		Н	350	39	389
		%	90,0%	10,0%	100,0%

Анализирајући ове податке, *Hi-kvadrat* тестом је утврђено да нема статистички значајне разлике између група, према врсти коришћеног инструмента ($X^2=1.105$; $p=0.567$). Врста инструмента који је коришћен током уретероскопске литотрипсије није имала утицаја на повећану учесталост постоперативне уринарне инфекције.

4.4.2. Дужина трајања оперативне методе

Просечно време трајања операције је износило 44,36 минута. Максимална дужина трајања операције била је 185 минута, а најкраће време трајања операције било је 5 минута. Статистичка анализа дужине трајања операције и утицај дужине операције на појаву постоперативне уринарне инфекције приказана је у табели 29.

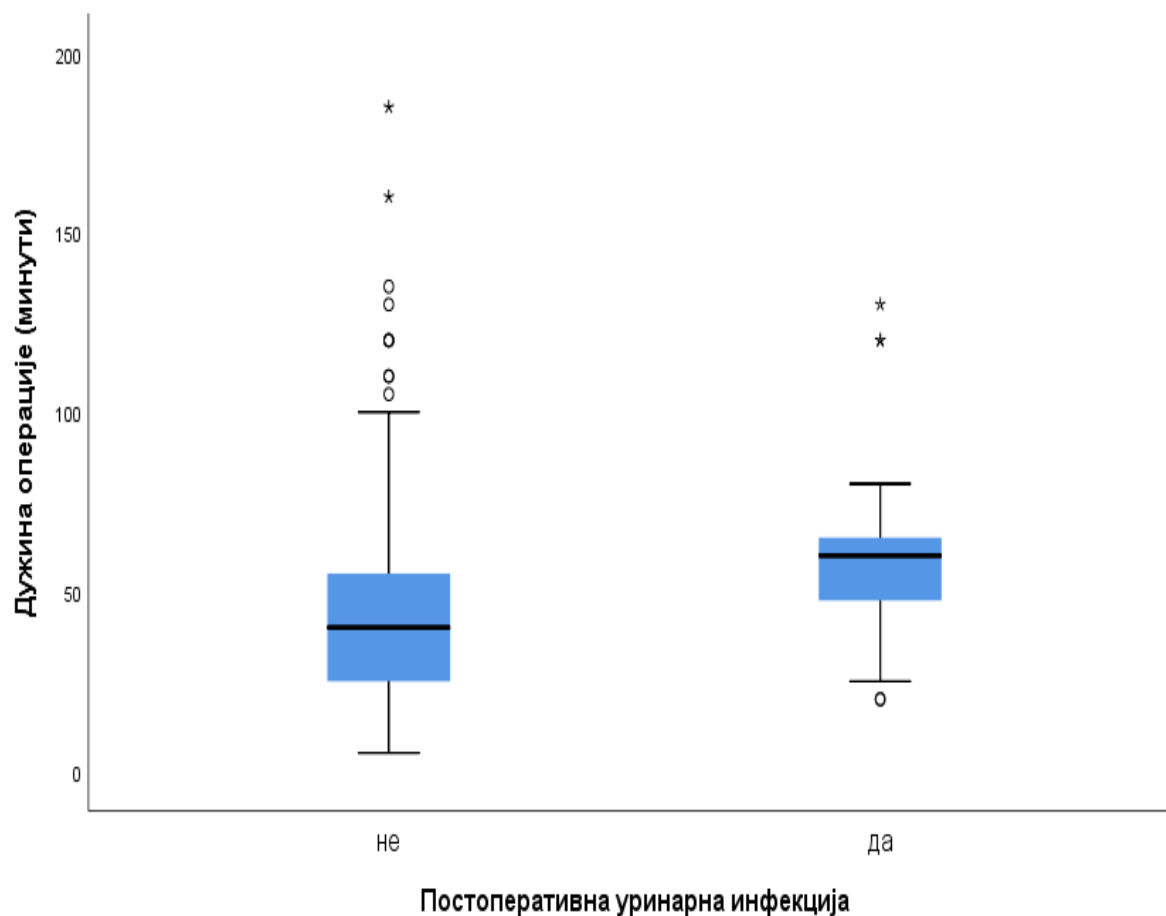
Табела 29. Дужина трајања операције и постоперативна уринарна инфекција

Постоперативна						
уринарна инфекција	Н	А.С.	СД	Медиан	Минимум	Максимум
не	350	42,61	24,149	40,00	5	185
да	39	60,00	24,333	60,00	20	130
Укупно	389	44,36	24,696	40,00	5	185

Из табеле се види да је и аритметичка средина и медијана већа у групи пацијената који су имали уринарну инфекцију после уретероскопске литотрипсије.

Анализирајући ове резултате *t* тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика између група ($t=4.261$; $p<0.001$). Резултати су приказани на графикону 24, чиме је показано да дужина операције утиче на развој постоперативне уринарне инфекције.

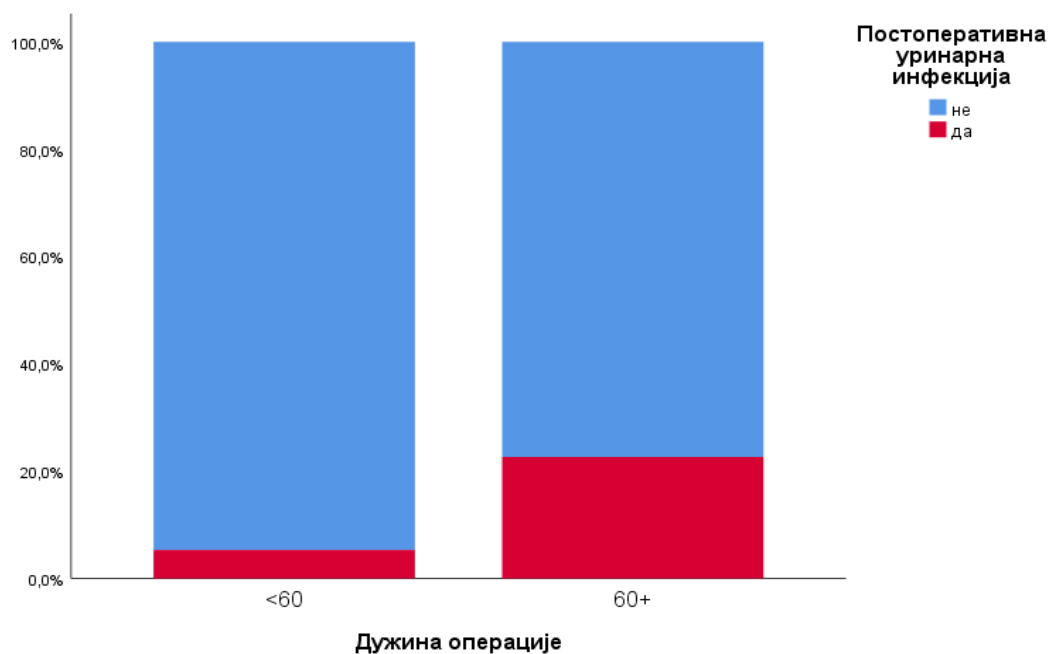
Када се дужина трајања операције анализира по категоријама (трајање операције до 60 минута и преко 60 минута), *Hi-kvadrat* тестом је утврђено да постоји високо статистички значајна разлика између група ($X^2=25.708$; $p<0.001$) (Табела 30).



Графикон 24. Дужина трајања операције и постоперативна уринарна инфекција

Табела 30. Дужина трајања операције по категоријама (<60 минута, 60+ минута) и учесталост постоперативне уринарне инфекције

		Постоперативна уринарна инфекција			Укупно
		не	да		
Дужина операције	<60	Н	268	15	283
		%	94,7%	5,3%	100,0%
	60+	Н	82	24	106
		%	77,4%	22,6%	100,0%
Укупно		Н	350	39	389
		%	90,0%	10,0%	100,0%



Графикон 25. Дужина трајања операције по категоријама (<60 минута, 60+ минута) и учесталост постоперативне уринарне инфекције

4.4.3. Примена антимикробне профилаксе

Антибиотска профилакса подразумевала је парентералну администрацију једне дозе антибиотика широког спектра. Антибиотик је ординирао сат пре почетка процедуре и примењен је код пацијената који нису имали позитиван налаз бактерија у уринокултури. На основу података из табеле 31 уочава се да су цефалоспорински антибиотици (*Ceftriaxon*, *Cefuroxim*, *Cefazolin* и *Ceftazidim*) били најчешће коришћени антибиотици примењени преоперативно, код 250 (64,3%) пацијената, а од ових пацијената њих 4,0% је имало постоперативну уринарну инфекцију. Највећа учесталост постоперативне уринарне инфекције имали су пацијенти који су преоперативно добијали *Bactrim* (учесталост постоперативне уринарне инфекције је била 50%) и синтетске пеницилине (*Amoxicillin* и *Ampicillin*) где је учесталост постоперативне уринарне инфекције била 29,4%.

Табела 31. Антибиотска профилакса и постоперативна уринарна инфекција

		Постоперативна инфекција		Укупно
		не	да	
0	Н	10	0	10
	%	100,0%	0,0%	100,0%
Цефалоспорини 3. генерације	Н	149	9	158
	%	94,3%	5,7%	100,0%
Аминогликозиди	Н	66	10	76
	%	86,8%	13,2%	100,0%
Цефалоспорини 1. генерације	Н	21	1	22
	%	95,5%	4,5%	100,0%
Флуорохинолони	Н	14	3	17
	%	82,4%	17,6%	100,0%
Синтетски пеницилини (Ампицилин, Амоксицилин)	Н	12	5	17
	%	70,6%	29,4%	100,0%
Карбапенеми	Н	8	0	8
	%	100,0%	0,0%	100,0%
Цефалоспорини 2. генерације	Н	65	4	69
	%	94,2%	5,8%	100,0%
Триметоприм	Н	1	1	2
	%	50,0%	50,0%	100,0%
Пипемидинска киселина	Н	3	2	5
	%	60,0%	40,0%	100,0%
Цефалоспорини 4. генерације	Н	1	0	1
	%	100,0%	0,0%	100,0%
Тазобактам	Н	0	1	1
	%	0,0%	100,0%	100,0%
Ванкомицин	Н	0	3	3
	%	0,0%	100,0%	100,0%
Укупно	Н	350	39	389
	%	90,0%	10,0%	100,0%

Код 43 пацијената који су имали преоперативно асимптоматску бактериурију антибиотска припрема је трајала дуже и подразумевала је примену антибиотика према

налазу уринокултуре најмање 24 сата пре операције, а највише у трајању од 12 дана. Међу примењиваним антибиотицима у профилакси и терапији, преоперативно, најчешће заступљени били су цефалоспорински антибиотици 3. генерације (*Ceftriaxon*), који су употребљени код 158 пацијената, од којих је 9 (5,7%) имало постоперативну уринарну инфекцију, потом, аминогликозидни антибиотици (*Amikacin* и *Gentamycin*) код 76 пацијента, од којих је 10 (13,2%) пацијената имало постоперативну уринарну инфекцију, цефалоспорински антибиотици 2. генерације (*Cefuroxim*) примењени су код 69 пацијената од којих је 4 (5,8%) пацијената развило постоперативну уринарну инфекцију.

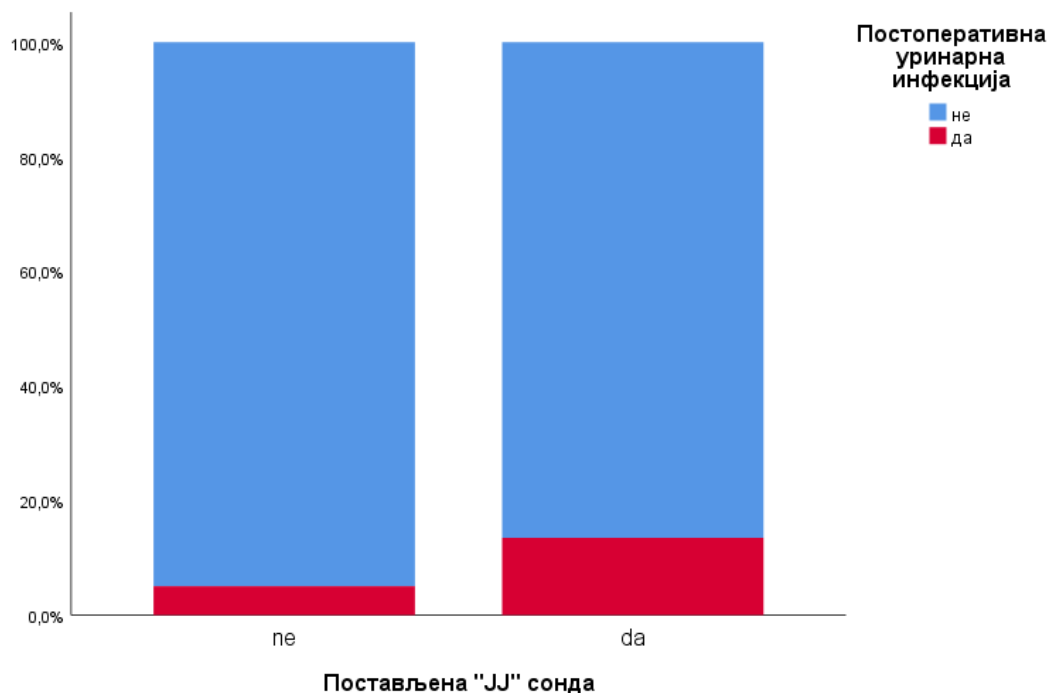
4.4.4. Постављање уретералног „ЈЈ“ стента након операције

У завршној фази интервенције код 230 (59,1%) пацијената је постављена ЈЈ сонда, а разлози су били постојање резидуалног камена, лезија слузокоже уретера и спречавање евентуалних опструктивних компликација (Табела 32). Анализирајући податке из табеле *Ni-kvadrat* тестом је утврђено да постоји статистички значајна разлика између група ($X^2=7.436$; $p=0.006$) и да су пацијенти код којих је на крају операције постављена ЈЈ сонда имали већу учесталост уринарне инфекције.

Табела 32. Дистрибуција пацијената са постављеном ЈЈ сондом након уретероскопске литотрипсије

		Постоперативна уринарна инфекција			Укупно
		не	да		
Постављен ЈЈ стент	не	Н	151	8	159
		%	95,0%	5,0%	100,0%
	да	Н	199	31	230
		%	86,5%	13,5%	100,0%
Укупно		Н	350	39	389
		%	90,0%	10,0%	100,0%

Резултат статистичке анализе приказан је на графикону 26.



Графикон 26. Дистрибуција пацијената са постављеном JJ сондом након уретероскопске литотрипсије

4.5. КАРАКТЕРИСТИКЕ ПОСТОПЕРАТИВНЕ УРИНАРНЕ ИНФЕКЦИЈЕ

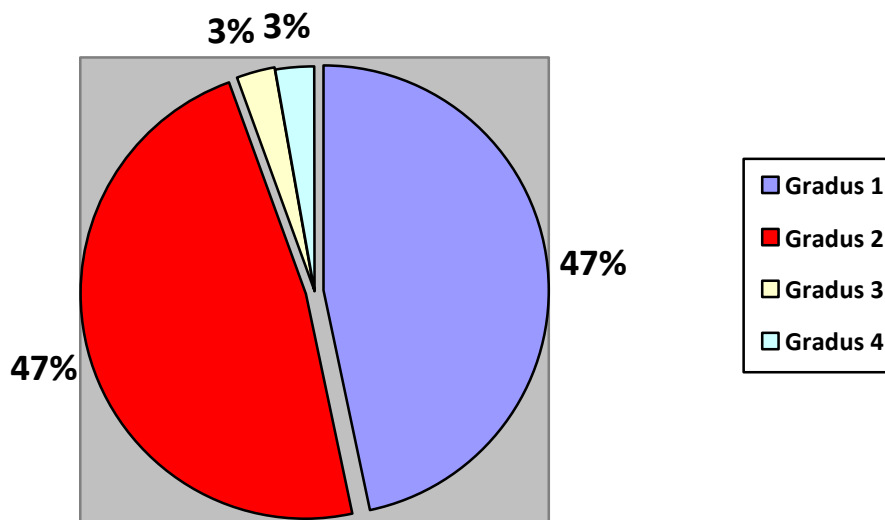
4.5.1. Степен инфекције према модификованој Клавиен класификацији

Од укупног броја пацијената, инфективне компликације су се јавиле код 73 (18,7%) пацијента, од којих су 34 (8,7%) имали пролазно фебрилно стање - *Gradus I* по *MCCS* и ови пацијенти нису увршћени у истраживање. Постоперативну уринарну инфекцију која је захтевала додатно лечење и третман имало је 39 (10,0%) пацијента. У табели 33 приказана је учесталост пролазног фебрилног стања (*Gradus I*) и постоперативне уринарне инфекције (*Gradus II-IV*) у односу на све инфективне компликација након уретероскопске литотрипсије.

Табела 33. Учесталост инфективних компликација уретероскопске литотрипсије према модификованој Клавиен класификацији (MCCS)

		Постоперативна уринарна инфекција			
		не	да	Укупно	
<i>Gradus</i>	1	Н	34	0	34
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	2	Н	0	35	35
		%	0,0%	100,0%	100,0%
	3	Н	0	2	2
		%	0,0%	100,0%	100,0%
	4	Н	0	2	2
		%	0,0%	100,0%	100,0%
Укупно		Н	34	39	73
		%	46,6%	53,4%	100,0%

Подаци су приказани и графички (Графикон 27).



Графикон 27. Учесталост инфективних компликација уретероскопске литотрипсије према модификованој Клавиен класификацији (MCCS)

Пролазно фебрилно стање које се јавило код 34 пацијената након уретероскопске литотрипсије је код највећег броја пацијената трајало неколико сати, а код неких и до 24-48 сати, и ови пацијенти, осим примене антипиретика, нису додатно лечени.

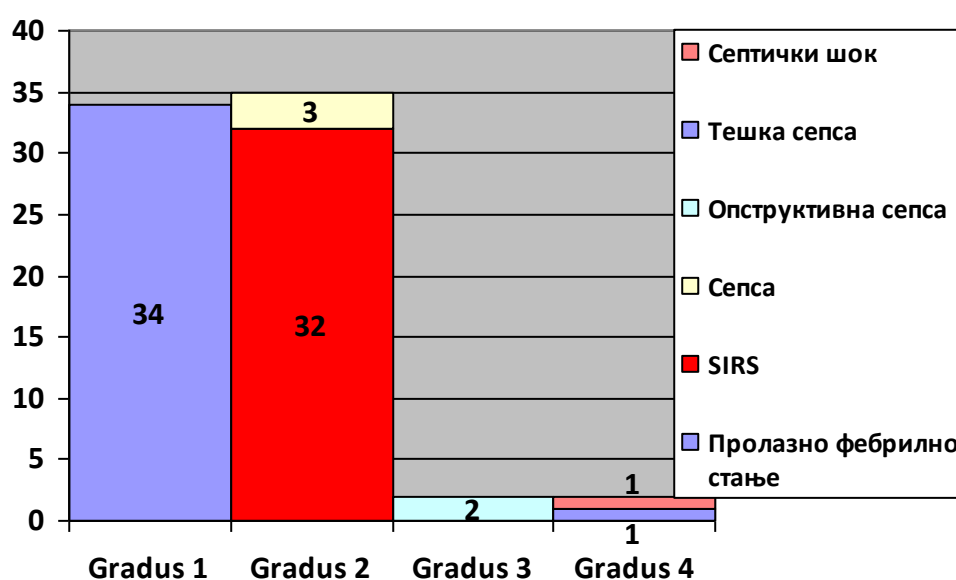
Табела 34. Инфективне компликације уретероскопске литотрипсије према модификованој Клавиен класификацији (MCCS) и лечење

Компликација	Пацијенти, <i>n</i> (%)	Лечење
<i>Gradus I</i>		
Пролазно фебрилно стање	34 (8,7%)	Антипиретици
<i>Gradus II</i>		
<i>SIRS</i>	32 (8,3%)	Антибиотска терапија
Сепса	3 (0,9%)	Антибиотска терапија Инфузиони раствори Инотропни лекови
<i>Gradus III</i>		
Опструктивна сепса - пијелонефритис	2 (0,4%)	Постављање ЈЈ сонде и ПНС
<i>Gradus IVa</i>		
Тешка сепса	1 (0,2%)	Третман у ЈИН
<i>Gradus IVb</i>		
Септички шок	1 (0,2%)	Третман у ЈИН

ПНС перкутани нефростомски катетер, *ЈИН* јединица интензивне неге

Постоперативну уринарну инфекцију, према важећим стандардима и дефиницијама Секције за инфекције у урологији Европског удружења уролога и Интернационалне

конференције за сепсу и отказивање органа и смернице за кориштење иновативних терапија у сепси, америчких грудних лекара и друштва за критичку негу, имало је 39 (10%) пацијената. Код ових пацијента лечење је подразумевало примену антипиретика, додатне антибиотске терапије, додатну инфузиону, инотропну и супортивну терапију, а код 2 (0,4%) пацијента урађене су и додатне процедуре постављања ЈЈ сонде и перкутаног нефростомског катетера (Табела 34). Ови подаци графички су приказани и на графикону 28.

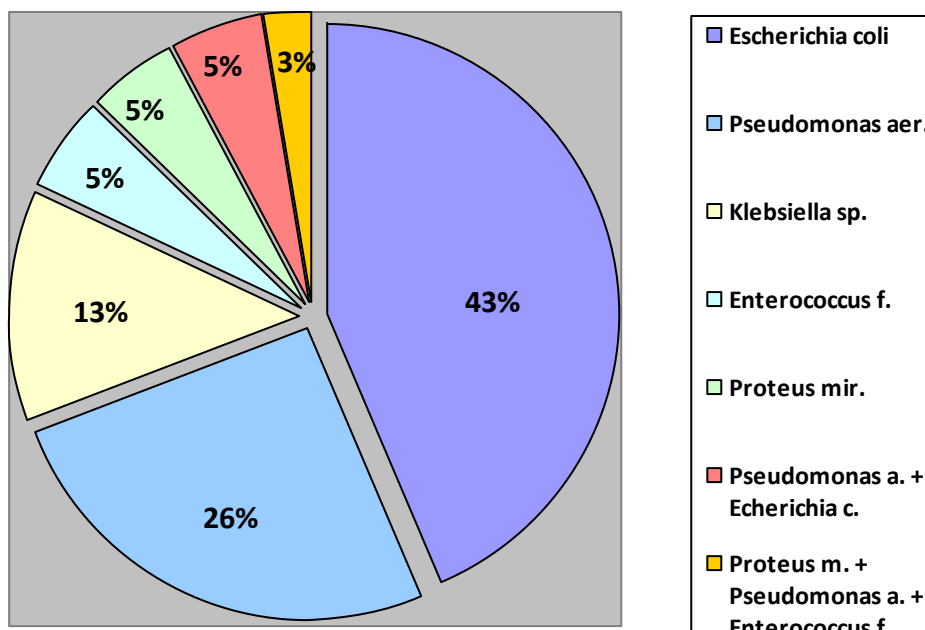


Графикон 28. Инфективне компликације уретероскопске литотрипсије према модификованој Клавиен класификацији (MCCS) и лечење

4.5.2. Изоловани узрочник

Код свих пацијената у групи са постоперативном уринарном инфекцијом изолован је узрочник у уринокултури. Код 17 (43,6%) пацијената је постоперативно у уринокултури изолована *Escherchia coli*, код 10 (25,6%) пацијената *Pseudomonas aeruginosa*, код 5 (12,8%) пацијената је откривена *Klebsiella species*, *Enterococcus faecalis* код 2 (5,1%) и *Proteus mirabilis* код 2 (5,1%) пацијента. Мешовита бактеријска

флора у налазу уринокултуре верификована је код 2 (5,1%) пацијента код којих је изолована *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherchia coli*, а код једног пацијента (2,7%) су изоловане *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecalis*. Ови подаци приказани су и на графикону 29.

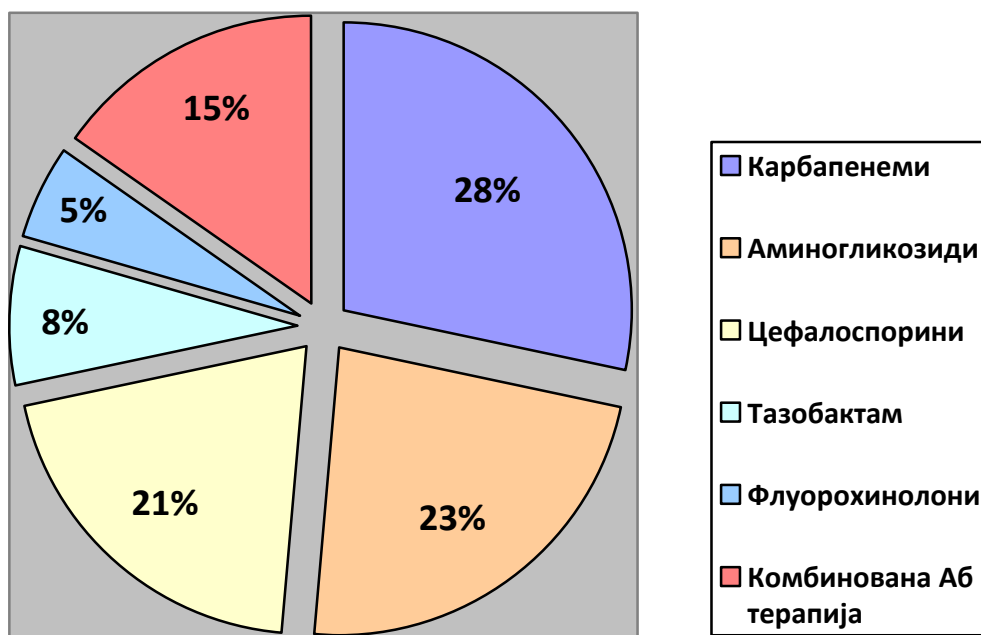


Графикон 29. Изоловани узрочник у уринокултури код пацијената са постоперативном уринарном инфекцијом

4.5.3. Осетљивост узрочника на одређене антибиотике

Код 7 пацијената који су имали сепсу је изолован узрочник из хемокултуре и то код 3 пацијента *Escherchia coli*, а код 4 пацијената *Staphylococcus коаг.(-)*. У лечењу постоперативне уринарне инфекције, према налазу осетљивости узрочника нађеног у уринокултури карбапенеми су примењени код 11 пацијената, 9 пацијената је лечено аминогликозидним антибиотцима, цефалоспорински антибиотци су примењени код

8, тазобактам код 3 и флуорохинолони код 2 пацијента. Код 6 пацијената примењена је комбинована антибиотска терапија (Графикон 30).



Графикон 30. Осетљивост узрочника на антибиотике

У табели 36 приказани су врста и степен постоперативне уринарне инфекције, најчешће изоловани узрочник и врста и дужина најчешће примењене антибиотске терапије. Антибиотска терапија је након потврде постоперативне уринарне инфекције трајала од 5 до 35 дана (средња дужина трајања антибиотске терапије је износила 13 дана).

Табела 36. Степен постоперативне уринарне инфекције према МССС, изоловани узрочник, врста и дужина антибиотске терапије

Постоперативна уринарна инфекција (врста)	Број пацијената	Изоловани узрочник	Антибиотик	Дужина Аб (дани)
<i>SIRS</i>	2	32 (8,3%) <i>E. coli</i> , <i>Pseudomonasa</i> <i>Klebsiella sp,....</i>	<i>Amikacin</i> , <i>Ceftriaxon</i> , <i>Carbapenemi</i> , <i>Fluoroquinolon,..</i>	5
СЕПСА	2	3 (0,9%) <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella sp</i> , <i>Proteus m.</i>	<i>Amikacin</i> + <i>Tazobactam</i> , <i>Carbapenemi</i>	7
Опструктивна сепса	3	2 (0,4%) <i>Pseudomonas a</i> + <i>E.coli</i> , <i>Enterococcus</i> <i>f.</i>	<i>Ceftazidim</i> , <i>Carbapenemi</i>	9
Тешка сепса	4	1 (0,2%) <i>Pseudomonas a.</i> + <i>E. coli</i>	<i>Ceftriaxon</i> , <i>Carbapenemi</i> , ...	35
Септички шок	4	1 (0,2%) <i>E. coli</i>	<i>Ceftriaxon</i> , <i>Carbapenemi</i>	10

5. ДИСКУСИЈА

У овој студији испитиване су предиктивне вредности фактора ризика за настанак постоперативне уринарне инфекције код пацијената након уретероскопске литотрипсије који су у вези са карактеристикама самог пацијента, процедурама пре операције и оперативном методом.

Инфективне компликације након уретероскопске литотрипсије су најчешће компликације које се јављају након ових процедура (35). У вези са тим, важно је идентификовати пацијенте са постојећим ризиком за развој инфективних компликација, а посебно компликоване постоперативне уринарне инфекције, *SIRS*-а и сепсе. У данашње време уретероскопска литотрипсија може бити индикована скоро код свих пацијената који имају камен у горњим уринарним путевима. Ова процедура има мали број контраиндикација, па је и број пацијената који се упућују на ову процедуру све већи. Учесталост инфективних компликација након уретероскопске литотрипсије у литератури се наводи од 1.7-18.8% (41,42,43,44). Широк распон пријављивања инфективних компликација након уретероскопске литотрипсије може се објаснити и тиме да још увек не постоји стандардизовани систем класификације ових компликација.

Постоперативне инфективне компликације су чест и значајан проблем након уретероскопске литотрипсије, посебно због тога јер су индикације за ову процедуру, у данашње време проширене и укључују лечење све већих каменаца у уретеру и бубрегу, као и примену ове методе код старијих особа које већ болују од других хроничних болести као што су дијабетес, бубрежна инсуфицијенција, срчане болести, а посебан опрез је препоручен код пацијената на антикоагулантој терапији. Разлози за секундарну постоперативну уринарну инфекцију могу бити и расејавање патогених бактерија током процедуре из доњег уринарног тракта у горњи, затим, извођење процедуре на инфективном камену и коришћење течности за иригацију под високим притиском што доводи до бактеријемije. Преоперативна антимикуробна профилакса и терапија смањује ризик од постоперативне уринарне инфекције.

Према подацима великог броја аутора, у инфективне компликације сврставају се: пролазно фебрилно стање које не захтева примену додатне антибиотске терапије,

постоперативну уринарну инфекцију, *SIRS* и сепсу. Осим пролазног фебрилног стања које евентуално захтева само примену антипиретика и најчешће спонтано пролази за 24-48 сати, постоперативна уринарна инфекција, где спадају и тежи облици *SIRS*-а и сепса, су компликације које продужавају време хоспитализације, захтевају примену скупе антибиотске терапије, некад и додатне процедуре, знатно поскупљују лечење, а у случају органске дисфункције представљају компликације које могу бити опасне по живот (45,46). И поред придржавања основних принципа у преоперативној припреми пацијента и примене антибиотске профилаксе по препорукама Водича Европског удружења уролога, код пацијената често долази до непредвидивих тешких облика постоперативних уринарних инфекција које се у малом броју случајева завршавају фатално.

Иако је уретероскопска литорипсија у данашње време безбедна процедура, ризици за појаву постоперативних инфективних компликација нису занемарљиви и нису јасно дефинисани у постојећој литератури (61). Још 2011. године је Европско удружење уролога указало на могуће факторе ризика за настанак инфективних компликација уролошких процедура (3). У студији коју је објавио *Martov* 2015. године, општи фактори ризика који доводе до инфективних компликација приликом уролошких процедура могу бити старије животно доба, неухрањеност, ослабљен имуни систем, дијабетес, пушење, екстремна гојазност, постојећа удружена инфекција и немогућност сагледавања постојећих фактора ризика (42). У истој студији утврђено је да стања попут дугачког преоперативног боравка у болници или скорија претходна хоспитализација, историја рекурентних урогениталних инфекција, операције удружене са хирургијом сегмента црева, микробна колонизација, дуготрајна дренажа, уринарна опструкција и уринарна калкулоза, удружена са повећаном бактеријском изложеношћу, могу довести до повећаног ризика за настанак инфективних компликација (42).

Учесталост постоперативне уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије у приложеној студији је 10%, а свих инфективних компликација, рачунајући и пролазно фебрилно стање је 18,7%. Ношење ЈЈ сонде пре операције и постављена ЈЈ сонда оперативно, мултипла калкулоза, заглављен камен, преоперативна бактериурија, дијабетес, дужина операције, укупна дужина болничког лечења, резидуални камен након операције и број дана у болници пре операције, према

подацима и анализама у постојећој референтној литератури, представљају значајне факторе ризика за настанак постоперативне уринарне инфекције након уретроскопске литотрипсије. Инциденца инфективних компликација у нашој студији је у сагласности са студијом јапанских аутора (*Mitsuzuka et al.*) који су код 153 пацијента анализирали факторе удружене са настанком постоперативне фебрилне уринарне инфекције након уретероскопског разбијања камена. У овој студији учесталост свих инфективних компликација је 18,3%, а учесталост постоперативних инфективних компликација које су захтевале додатну антибиотску и супортивну терапију или ендоскопске процедуре је 7,8% (73). Ипак, поједини аутори пријављују мању учесталост инфективних компликација након уретроскопских процедура. Група аутора из Кореје (*Sohn et al.*) анализирали је 531 пацијента који су имали уретероскопске процедуре у периоду од 2002. до 2010. године укључујући и уретроскопску литотрипсију (61). У овој студији учесталост инфективних компликација је 3,8%. Већа учесталост инфективних компликација у нашој студији може се објаснити разликама између испитиваних група пацијената који су анализирани и различитим дефиницијама инфективних компликација и постоперативне уринарне инфекције између студија. У нашој студији анализирани су само пацијенти код којих је рађена уретероскопска литотрипсија, а у студији *Sohn-a* у студију је ушло и 154 (29,0%) пацијената код којих је урађена дијагностичка уретероскопија. У студији аутора из Кореје у инфективне компликације рачунале су се само компликације које су захтевале додатни антибиотски или други третман ($\text{Gradus} \geq \text{II}$ компликације према *MCCS*), а компаративно са нашом студијом инфективне компликације $\text{Gradus} \geq \text{II}$ су дефинисане као постоперативна уринарна инфекција и њихова учесталост у нашој студији је 10%. У овој студији код 11,7% пацијената дужина операције је била преко 60 минута, а у нашој анализи код 106 пацијената код којих је операција трајала дуже од 60 минута, 24 (22,6%) пацијената је имало постоперативну уринарну инфекцију ($p < 0.001$). У студији *Sohn-a* није наведено колико је пацијената имало заглављен камен и резидуални камен на крају операције, а у нашој студији за ова два параметра постоји доказана статистичка значајност као фактора ризика за настанак постоперативне уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије ($p = 0.005$, $p = 0.007$). Такође, разлика у учесталости инфективних компликација између ове две студије могу бити у употреби различитих типова

уретероскопа, јер *Sohn* анализира употребу само семиригидног уретроскопа, док употреба флексибилног уретероскопа, као у нашој серији, продужава време операције. Са друге стране наша студија није укључивала дијагностичку уретероскопију, а у студији *Sohn-a* код 154 (29%) пацијента је урађена дијагностичка уретероскопија, што може бити још један разлог за мању учесталост инфективних компликација $Gradus \geq II$ него у нашој студији (59). Величина камена може утицати на појаву постоперативне инфекције, пошто је средња величина камена у нашој студији код пацијената који су имали постоперативну уринарну инфекцију 15 мм, што је знатно већи дијаметар камена него у другим студијама које се баве компликацијама након уретероскопије и ендуроуролошких процедура (45,56).

Најмлађи оперисан пацијент, у нашој студији, код кога је рађена уретероскопска литотрипсија имао је 13 година, а најстарији 92 године. Оперисаних пацијената који су имали преко 60 година живота било је 149 (38,3%). Мултиваријантном анализом није забележена разлика у учесталости постоперативне уринарне инфекције у односу на године живота ($p=0.898$). Униваријантном анализом пацијената који су имали испод 60 година живота и преко 60 година живота, између група без и са постоперативном уринарном инфекцијом, такође није забележена статистички значајна разлика ($p=0.474$). Важно је напоменути да се код неких аутора године живота као фактор ризика за постоперативну уринарну инфекцију након уретероскопске литотрипсије нису узете у разматрање (42,44,73).

Уретероскопска литотрипсија у нашој студији рађена је код 200 пацијента мушког пола и 189 пацијената женског пола. Поред тога што је проценат постоперативне уринарне инфекције забележен код пацијената женског пола незнатно виши, униваријантном анализом није нађена статистички значајна разлика између група без и са постоперативном уринарном инфекцијом у односу на пол ($p=0.722$). У студији јапанских аутора (*Uchida et al.*) из 2017. године која се бави факторима ризика за настанак *SIRS*-а након уретероскопске ласерске литотрипсије, анализом 469 пацијената, учесталост инфективних компликација је 8,9% (57). Учесталост *SIRS*-а је 5,7% у овој студији и значајно је већа код пацијената женског пола ($p<0.001$). Женски пол као фактор ризика наводи се и у мултицентричној студији ендуроуролошког друштва *CROES* групе (*Clinical Research Office of the Endourological Society*) из 2015. године коју

објављује *Martov* и која анализира учесталост постоперативне инфекције након уретероскопске операције код камена, и то код пацијената који су преоперативно имали стерилну уринокултуру (42). Анализирајући узорак од 11885 пацијената из 114 уролошких центара, из 32 земље, нађена је учесталост инфективних компликација од 2,2%. Овако ниска учесталост објашњава се тиме да су анализирани само пацијенти који су преоперативно имали стерилну уринокултуру.

Daels је анализирајући податке из *CROES* базе мултицентричне студије ендоуролошког друштва, која је рађена у 114 болница из 32 земље, на узорку од 11885 пацијената, код којих је урађена уретероскопска литотрипсија, закључио у свом раду, да је ризик од компликација већи код старијих пацијената који болују од придружених болести (75). Нађено је да постоји значајан ризик за настанак компликација код пацијената који болују од кардиоваскуларних болести, дијабетеса, код гојазних пацијената и пацијената који користе антикоагулантну терапију. У многим студијама је анализиран дијабетес као фактор ризика за настанак инфективних компликација након уретероскопске литотрипсије. *Uchida* анализира дијабетес и учесталост *SIRS*-а након уретероскопске ласерске литотрипсије, али не налази статистичку значајност између група без и са постоперативним знацима за *SIRS* ($p=0.71$) (55). Сличне резултате објављују *Berardinelli*, *Moses* и *Sohn* у својим радовима (44,54,61). Међутим, нашој студији од 32 пацијента са дијабетесом, код којих је рађена уретероскопска литотрипсија, само 11 (34,4%) пацијената је имало постоперативну уринарну инфекцију. Униваријантном анализом дошло се до закључка да постоји статистички значајна разлика између група без и са постоперативном уринарном инфекцијом ($p<0.001$). Дијабетес као фактор ризика за постоперативну уринарну инфекцију испитивао је *Martov*. У свом раду из 2015 године, који анализира податке мултицентричне студије из *CROES* базе, дошао је до закључка да је код пацијената који имају дијабетес већа учесталост постоперативних инфекција ($p<0.05$) (42).

Moses је у својој студији анализирао учесталост постоперативне уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије код пушача и није уочио разлику између група без и са постоперативном уринарном инфекцијом ($p=0.546$) (54). Исти резултат налазимо и у нашем истраживању ($p=0.789$).

Индекс телесне масе просечно је износио у групи без постоперативне уринарне инфекције 26, а у групи пацијената са постоперативном уринарном инфекцијом 27. Мултиваријантном анализом ($p=0.198$) као ни униваријантном анализом ($p=0.871$), $BMI <30$ и $BMI 30+$, није нађена разлика по групама без и са постоперативном уринарном инфекцијом у односу на индекс телесне масе. Сходно томе, у радовима других аутора ИТМ се не наводи као фактор ризика за постоперативну уринарну инфекцију након уретероскопске литотрипсије (44,57,61,73).

За сваког од пацијената пре операције одређен је ASA скор. Код највећег броја пацијената забележен је ASA скор 2, укупно 335 (86,1%). ASA скор 1 имало је 36 (9,3%) пацијената, а ASA скор 3 и 4, укупно 18 (4,6%) пацијената. У односу на ASA скор није утврђена статистички значајна разлика између група без и са постоперативном уринарном инфекцијом ($p=0.168$). Наши резултати су у складу са резултатима које износе у својим студијама *Martov*, *Berardinelli* и *Moses*, који такође не налазе да је ASA скор фактор ризика за настанак постоперативне уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије (42,44,54).

Од 389 пацијената у нашој студији имуносупресивну терапију узимала су само 2 (0,5%) пацијента и они нису имали постоперативну уринарну инфекцију. Фишеровим тестом тачне вероватноће утврђено је да нема статистички значајне разлике између група без и са постоперативном уринарном инфекцијом ($p=1.000$). *Uschida* износи сличне резултате. У његовој студији било је 5,5% пацијената на терапији стероидима и није утврђено да пацијенти који узимају имуносупресивну терапију имају већи ризик да добију постоперативну уринарну инфекцију ($p=0,66$) (44). *Martov* анализира узимање преднизона и такође не налази статистички значајну разлику између група без и са постоперативном уринарном инфекцијом (42).

Апсолутна контраиндикација за извођење уретроскопске литотрипсије је била манифестна уринарна инфекција са свим локалним и општим знацима који су претходно описани. Асимптоматска преоперативна бактериурија, са позитивним налазом бактерија у уринокултури, од 10.000 до 100.000 *cfu/ml*, али без локалних, општих и клиничких знакова за уринарну инфекцију, није била искључујући фактор, јер код једног броја пацијената није било могуће постићи стерилан налаз уринокултуре, што се објашњава постојањем бактеријског биофилма на површини камена или на

уретералној ЈЈ сонди и на нефростомском катетеру, које су пацијенти нужно носили пре операције (63,64). Бактериурија представља присуство бактерија у урину, а асимтоматска бактериурија је присуство бактерија у урину без симптома инфекције уринарног тракта (76). Асимptomатска бактериурија обично не захтева лечење (77). Изузетак представљају пацијенти који морају бити подвргнути хируршком захвату на уринарном тракту, деца са везикоуретералним рефлуксом и други са структурним абнормалностима уринарног тракта (78). Асимptomатску преоперативну бактериурију је у нашој студији имало 52 (13,4%) пацијената. Код ових пацијената је примењена антибиотска терапија у циљу смањења броја и вируленције бактерија и припреме за операцију, 1-12 дана преоперативно по налазу антибиограма. Постоперативну уринарну инфекцију је имало 19 (36,5%) пацијената што представља значајан број и нађена је статистички значајна разлика између група без и са постоперативном уринарном инфекцијом након уретероскопске литотрипсије у односу на пацијенте који су имали асимptomатску бактериурију као и на групу пацијента који су имали стерилан налаз уринокултуре ($p < 0.001$). *Moses* испитује у својој студији 16,5% испитаника код којих је забележена преоперативна позитивна уринокултура и који су примали преоперативно антибиотску терапију у трајању од 3-7 дана (54). Преоперативна бактериурија је као фактор ризика након уретероскопске литотрипсије испитивана и у студијама других аутора. *Uchida* је мултиваријантном анализом доказао да је позитиван преоперативни налаз уринокултуре, код пацијената који су имали уретероскопску ласерску литотрипсију, удружен са појавом постоперативног *SIRS*-а (57). У овој студији 12,4% пацијената код којих је рађена уретероскопска ласерска литотрипсија имало је позитиван преоперативни налаз уринокултуре, али без знакова за уринарну инфекцију. Код ових пацијената примењена је адекватна антибиотска профилакса у дужини коју је одредио ординирајући уролог, али се у студији не наводи дужина трајања антибиотске профилаксе. У овој студији мултиваријантном логистичком регресионом анализом доказано је да позитивна преоперативна уринокултура представља значајан фактор ризика за настанак *SIRS*-а након уретероскопске ласерске литотрипсије ($p = 0.005$). Пацијенте са преоперативном асимptomатском бактериуријом код којих је урађена уретероскопска литотрипсија анализирао је и *Sohn* (61). Он је испитао узорак од 20,9% пацијената који су имали преоперативну бактериурију, а од

ових пацијената 10,8% су имали инфективне компликације ($p=0.000$). *Matsumoto* је у својој студији закључио да је преоперативна бактериурија статистички значајан фактор ризика за настанак инфективних компликација након уролошких процедура у горњем уринарном тракту (55). *Blackmur* је у својој анализи фактора ризика за настанак сепсе након уретероскопске литотрипсије, којом је обухваћено 462 пацијента, објавио да је поред адекватне антибиотске преоперативне терапије њих 34 (7,4%) показивало симптоме сепсе, а да је позитивни преоперативни налаз уринокултуре удружен са настанком постоперативне уросепсе, поред адекватне антибиотске преоперативне терапије износио ($p<0.001$) (59). Наведене студије приказују резултате који су у складу са нашим анализама. У постојећој литератури није пронађен рад који доказује супротан став.

Један од најчешћих клиничких знакова који индиректно може да укаже на постојање камена у горњим уринарним путевима је хидронефроза. Степен хидронефрозе зависи од величине, облика и локализације камена, ширине и способности уретера да пропушта урин из горњих партија уринарног тракта, односно, од бубрежне функције (65). За дефиницију и класификацију степена хидронефрозе у нашој студији, коришћена је, поменута препорука удружења за феталну урологију (*Society for Fetal Urology-SFU*) из 1993. године коју је допунио *Open* класификацијом из 2007. године. Од 389 пацијената код којих је рађена уретероскопска литотрипсија, у нашој студији, преоперативни налаз хидронефрозе забележен је код 238 (61,2%) пацијената. Од тог броја хидронефроза 1. степена дијагностикована је код 64 пацијената (26,9%), 2. степена 117 (49,%), 3. степена 54 (22,7%) и 4. степена код свега 3 (1,3%) пацијента. Постоперативна уринарна инфекција нађена је код 29 (12,2%) пацијената код којих је преоперативно верификована хидронефроза. Према нашим подацима, није нађена статистички значајна разлика између група без и са постоперативном уринарном инфекцијом при анализи пацијената са верификованом преоперативном хидронефрозом ($p=0.075$). Такође, степен преоперативне хидронефрозе није имао статистички значајан утицај на већу учесталост постоперативне уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије. Наша анализа је у супротности са резултатима које је у својој студији објавио *Sohn* (61), где се преоперативна хидронефроза наводи као значајан фактор који има утицај на

постоперативну уринарну инфекцију ($p=0.022$). *Sohn* такође користи класификацију хидронефрозе коју је предложио *Onen*, али у својој студији наводи већи број пацијената код којих је установљена преоперативна хидронефроза (82,9%). Неслагање у резултатима између наше и студије коју је објавио *Sohn* може се објаснити чињеницом да је код највећег броја пацијената наше студије дијагностикован преоперативно 1. и 2. степен хидронефрозе, док *Sohn* у својој студији не наводи податаке који се тичу броја пацијената са забележеном хидронефрозом, односно, степен хидронефрозе. Имајући у виду да *Sohn* у студији анализира 19% пацијената који су имали преоперативно постављену уретералну JJ сонду и перкутани нефростомски катетер, за разлику од наше студије са 25,7%, индиректно се може закључити да већи број пацијената код којих је дијагностикована хидронефроза, односно, виши степен хидронефрозе, може утицати на појаву веће учесталости постоперативне уринарне инфекције.

Величина камена у нашој студији је била од 4 до 50 милиметара. Код пацијената који су имали више од једног камена на једној локализацији, укупна величина камена је узимана као збир дијаметара свих камена који су се налазили у том нивоу. Претходно је ради ефикасније анализе горњи уринарни тракт подељен на 4 нивоа – доњи уретер, средњи уретер, горњи уретер и бубрег. *Uchida* анализира кумулативни волумен камена као запремину камена, али и кумулативни дијаметар камена који у његовој студији износи 10 милиметара (од 3мм до 47мм) и не налази да су запремина и величина камена од значаја за настанак постоперативне уринарне инфекције (57). У нашој студији, у групи пацијената са забележеном постоперативном уринарном инфекцијом, средња величина камена била је 15 милиметара, док је у групи пацијената који нису имали постоперативну уринарну инфекцију средња величина камена била 10 милиметара. Овакав резултат наше анализе може бити и објашњење за статистичку значајност за појаву постоперативне уринарне инфекције након уретроскопске литотрипсије ($p=0.001$) у нашој студији, у односу на студију коју је објавио *Uchida*, јер је кумулативни дијаметар камена у нашој студији већи. У студији јапанских аутора из 2015. године (*Mitsuzuka et al.*), који такође анализирају величину камена као фактор ризика за настанак постоперативне уринарне инфекције, а код којих се у случају више камена укупна величина камена посматра као збир дијаметара свих камена, није нађена статистичка значајност овог параметра ($p=0.139$). У овој студији величина камена је

подељена на величину камена који су мањи од 20 милиметара и који су 20 или више милиметара (73). У групи пацијената где је величина камена била испод 20 милиметара код 15,2% пацијената се јавила постоперативна уринарна инфекција, док се код 25,0% пацијената јавила постоперативна уринарна инфекција у случају када је разбијан камен са 20 или више од 20 милиметара. Када се овакав приступ анализе величине камена примени у нашој студији, статистички значајна разлика између група без и са постоперативном уринарном инфекцијом ($p=0.056$) није уочљива, али је разлика на самој граници конвенционалног нивоа значајности, те се не сме превидети.

Од 389 пацијената код 341 је уочен солитарни камен, док је код 48 пацијената установљено постојање 2 или више камена, али на строго утврђеном нивоу горњег уринарног тракта. Нивои су раније дефинисани (доњи уретер, средњи уретер, горњи уретер и бубрег). Они пацијенти који су имали два или више камена на различитим нивоима били су искључени из студије. Од 48 пацијената са мултиплом унилатералном калкулозом више од 1/3 је имало постоперативну уринарну инфекцију (35,4%). С обзиром на овај број утврђена је статистички значајна разлика између група без и са постоперативном уринарном инфекцијом у односу на унилатералну мултиплу калкулозу ($p<0.001$). У постојећој стручној литератури није рађена анализа уретероскопске литотрипсије мултипле калкулозе уретера и бубрега и значај за настанак постоперативне уринарне инфекције. *Berardinelli* анализира инфективне компликације уретероскопске литотрипсије и мултиплу калкулозу али само на нивоу бубрега (44). Закључак ове студије је да присуство више камена и њихово разбијање у бубрегу нема утицај на појаву постоперативних инфективних компликација ($p=0.911$). Анализирајући пацијенте у нашој студији, који којих је на почетку процедуре уочено 1, 2 и 3 и више камена, резултати показују да међу пацијентима са солитарним каменом, код 6,5% пацијената се јавила постоперативна уринарна инфекција, од пацијената са 2 камена, постоперативна уринарна инфекција јавила се у 29,6%, а од пацијената који су имали 3 и више камена, постоперативна уринарна инфекција дијагностикована је код 42,9% пацијента. Једно од објашњења ових резултата и статистичке значајности мултипле калкулозе за појаву постоперативне уринарне инфекције у нашој студији може бити то, да 2, 3 или више камена имају већи кумулативни дијаметар, који је и иначе већи у нашој студији него у референтним студијама и представља значајан

фактор ризика за настанак постоперативне уринарне инфекције ($p=0.001$). Такође, већи дијаметар камена продужава време операције и иригацију течности, која се користи током операције, под виским притиском.

Уретероскопска литотрипсија се изводи на различитим нивоима горњих уринарних путева у зависности од локализације камена. Ради ефикасније анализе, нивои на којима је рађена уретероскопска литотрипсија у овој студији подељени су на 4 дела: доњи уретер, средњи уретер, горњи уретер и бубрег. Код 94 (24,2%) пацијената камен је разбијан у бубрегу, код 133 (34,2%) у горњем уретеру, код 94 (24,2%) у средњем уретеру и код 68 (17,4%) пацијената камен је разбијан у доњем уретеру. Статистичком анализом није утврђена разлика између група са и без постоперативне уринарне инфекције у односу на различите локализације где је рађена литотрипсија ($p=0.123$). *Mitsuzuka* не налази у свом истраживању статистички значајну разлику између пацијената са постоперативном уринарном инфекцијом код којих је рађена литотрипсија у бубрегу или уретеру ($p=0.792$) (39). Већу учесталост постоперативне уринарне инфекције и *SIRS*-а у односу на локализацију камена, не налази у својој студији ни *Uchida* који анализира неколико нивоа на којима је рађена уретероскопска литотрипсија – бубрежну карлицу и чашице, уретропијелични спој, горњи уретер, средњи уретер и доњи уретер (57).

Стање које се релативно често виђа приликом уретероскопске литотрипсије је заглављен или „импактиран“ камен. Камен може бити заглављен на било ком нивоу горњих уринарних путева и то у врату чашице бубрега, уретеропијеличном споју и било ком делу уретера до мокраћне бешике. Постојеће дефиниције у литератури се односе само на уретер (66,67). Уретероскопски се налази оток, а понекад и некроза зида уретера око камена који је чврсто везан за зид уретера, а разбијање је отежано због могуће повреде већ оштећеног зида уретера. Налаз заглављеног камена у нашој студији имало је 119 пацијената, а од тог броја 26 (21,8%) је имало постоперативну уринарну инфекцију. Униваријантном анализом је нађено да пацијенти који су имали заглављен камен имају и већу учесталост постоперативне уринарне инфекције ($p<0.001$). Учесталост постоперативних инфективних компликација у односу на заглављен (импактиран) камен објавио је *Martov* 2015 године, анализирајући податке из *CROES* базе мултицентричне студије ендуроолошког друштва, која је рађена у 114 болница из

32 земље, на узорку од 11885 пацијената (42). Од 1139 пацијената који су имали заглављен камен код 352 (30,9%) уочене су постоперативне инфективне компликације ($p < 0.001$). Резултат је у корелацији са нашим истраживањем, а висок проценат инфективних компликација након уретероскопских процедура код заглављеног камена последица је отежане литотрипсије, оштећења зида уретера, дужег трајања ових операција и иригације под виском притиском због лоше видљивости.

Резидуални камен након уретероскопске литотрипсије представља део камена који је остао након завршетка операције, за који се не очекује спонтана елиминација због величине, а верификује ултразвучно и на рентгенском снимку, непосредно након операције или у периоду од 1 месец након операције. Односом резидуалног камена и инфективних компликација се бави већина аутора у својим радовима, а неки од њих анализирају утицај резидуалног камена на постоперативне инфективне компликације. *Mitsuzuka* од 153 пацијената који су испитивани, код 19 (12,4%) налази резидуални камен, али без статистички значајне разлике између група без и са постоперативном фебрилном уринарном инфекцијом ($p = 0.334$) (73). *Berardinelli* у својој студији анализира резидуални камен код 29,3% пацијената, и нађено је да је удружен са повећаним ризиком од инфективних компликација ($p = 0.02$) (44). Овај резултат је у складу са нашим истраживањем где је нађена статистички значајна разлика између група код којих је уочена, односно, није уочена постоперативна уринарна инфекција ($p = 0.001$). У нашој студији налаз резидуалног камена имало је 139 (35,7%) пацијената, од тога код 23 (16,5%) пацијената дијагностификована је постоперативна уринарна инфекција. Неслагање резултата наше студије и резултата студије коју је објавио *Mitsuzuka* може бити резултат три пута већег броја обухваћених пацијената са резидуалним каменом у нашој студији.

Према Европском водичу за урологију (*EAU Guidelines*) постоји неколико студија које дефинишу опште и специфичне факторе ризика за инфекцију након уретероскопске литотрипсије (3). Дугачак преоперативни боравак у болници је један од фактора који се не сме занемарити у преоперативној припреми пацијента и удружен је са инфективним компликацијама (79). Просечно време хоспитализације пре операције, у нашој студији, износило је 4,59 дана (најдуже 30 дана). У групи пацијената са дијагностификованом постоперативном уринарном инфекцијом просечно време

боравка у болници до операције износило је 6,21 дан. Мултиваријантном анализом утврђено је да постоји статистички значајна разлика између група са уоченом постоперативном уринарном инфекцијом од оних код којих није уочена у односу на дужину боравка пацијената у болници до операције ($p=0.006$). Дужи преоперативни боравак пацијената у нашој студији удружен је са већим ризиком од настанака постоперативне уринарне инфекције. Европско удружење уролога је у свом водичу за инфекције у урологију, дефинисало опште и специфичне факторе ризика за инфективне компликације који су значајни у преоперативној припреми пацијента, а један од тих фактора је и дугачак преоперативни боравак у болници (52). Дужи преоперативни боравак у болници су у нашој студији имали пацијенти који нису били у потпуности припремљени за операцију. Ово се односи првенствено на кардиолошке болеснике, дијабетичаре, старије особе и имунокомпромитоване особе који су захтевали непосредну преоперативну додатну припрему од стране кардиолога, ендокринолога, инфектолога и анестезиолога, затим, пацијенти код којих је додатно захтевана лабораторијска и радиолошка контрола због припреме и планирања операције, али и пацијенти који су преоперативно лечили уринарну инфекцију у трајању од неколико дана.

Мултиваријантном анализом у нашој студији, преоперативно постављена уретерална ЈЈ сонда представља значајан фактор ризика за настапак постоперативне уринарне инфекције ($p=0.024$). ЈЈ сонда је, у највећем броју случајева, преоперативно постављана због верификоване хидронефрозе, узроковане опструкцијом уретера каменом и због верификованог опструктивног пијелонефритиса. Преоперативно ЈЈ сонда пласирана је код 48 (12,3%) пацијената. Пацијенти су ЈЈ сонду носили просечно 4 недеље, а у групи са постоперативном уринарном инфекцијом просечно време ношења ЈЈ сонде пре операције износило је 8 недеља. Униваријантна анализа је такође показала да преоперативно пласирана ЈЈ сонда и дужина ношења ЈЈ сонде представљају значајне факторе ризика за настапак постоперативне уринарне инфекције. Дакле, униваријантном анализом утврђено је да постоји статистичка значајност између група са дијагностификованом постоперативном уринарном инфекцијом и оних без, у односу на постављену ЈЈ сонду пре операције ($p=0.040$), и у односу на време ношења ЈЈ сонде ($p=0.039$). У студији јапанских аутора (*Mitsuzuka et al.*) преоперативно постављена ЈЈ

сонда је удружена са већом инциденцом постоперативне фебрилне уринарне инфекције у униваријантној ($p=0.013$), али не и у мултиваријантној анализи ($p=0.529$). У овој студији униваријантном ($p<0.001$) и мултиваријантном ($p=0.044$) анализом акутни пијелонефритис је значајан фактор ризика за настанак постоперативне уринарне инфекције, а половина пацијената који су носили ЈЈ сонду преоперативно имали су акутни пијелонефритис, тако да није било потпуно јасно у ком степену преоперативно постављена ЈЈ сонда самостално утиче на појаву постоперативне уринарне инфекције (73). Преоперативно ношење ЈЈ сонде је у студији јапанских аутора (*Uchida et al.*) удружено је са појавом *SIRS*-а, што је доказано у униваријантном анализом ($p<0.001$), али не и мултиваријантном анализом (57). Ношење ЈЈ сонде проузрокује бактеријску колонизацију на површини сонде (бактеријски „биофилм“) а због рефлукса урина из мокраћне бешике повећава се ризик од пијелонефритиса и сепсе (58,63). У студији коју је објавио *Moses* 2016. године објављени су резултати 550 пацијената код којих је урађена уретероскопска ласерска литотрипсија, а ЈЈ сонда у циљу пасивне дилатације уретера преоперативно је постављена код 327 (60%) пацијената (54). Постоперативна уринарна инфекција је била чешћа у групи где је постављена ЈЈ сонда ($p=0.025$). Међутим, ови резултати су у супротности са студијом коју је објавио *Blackmur* и која показује да преоперативно постављена ЈЈ сонда смањује ризик за постоперативним настанком *SIRS*-а код пацијената са преоперативном позитивном уринокултуром (59).

Перкутани нефростомски катетер се као и уретерална ЈЈ сонда најчешће преоперативно поставља код пацијената са верификованом хидронефрозом и опструктивним пијелонефритисом. Оптимална метода дренаже за опструктивни пијелонефритис још увек није установљена (3). У нашој студији 52 (13,4%) пацијената је пре уретероскопске литотрипсије носило перкутани нефростомски (ПНС) катетер. ПНС катетер је нужно постављан код пацијента који су имали преоперативно верификовану хидронефрозу 3. или 4. степена по класификацији из 2007. године коју је предложио *Open* (52). У случају сумње на опструктивни пијелонефритис, заглављен камен на било ком нивоу од уретеропијеличног врата до интрамуралног сегмента уретера, пропадање бубрежног паренхима и слабљење бубрежне функције постављан је ПНС катетер без обзира на степен хидронефрозе. Време ношења ПНС катетера је у групи пацијената код којих је верификована постоперативна уринарна инфекција било

од 1-12 недеља. За то време санирана је постојећа уринарна инфекција, бубрежна функција се нормализовала и пацијент је припреман за уретероскопску литотрипсију. Дуже време ношења ПНС катетера се објашњава тиме да је код неких пацијената пре уретроскопске процедуре покушано вантелесно разбијање камена ударним таласима (ESWL) 1-2х али без успеха. Униваријантном анализом дошло се до закључка да је код пацијената који су имали преоперативно постављен ПНС катетер забележена већа учесталост постоперативне уринарне инфекције ($p=0.004$), што је у складу са студијом коју је објавио *Sohn*, у којој пацијенти који имају преоперативно постављен ПНС катетер имају и већу учесталост инфективних компликација (61). Међутим, у студији јапанских аутора (*Uchida et al.*) код пацијената код којих је преоперативно постављен ПНС катетер није нађена већа учесталост постоперативних инфективних компликација ($p=0.42$). У студији се наводи да ПНС катетер игра важну улогу током саме уретроскопске литотрипсије због побољшања интраоперативне иригације и смањења интратеналног притиска (57). Ово неслагање између студија, и већа учесталост постоперативне уринарне инфекције у нашој и у студији коју је објавио *Sohn*, може се објаснити чињеницом да су пацијенти који су носили ПНС катетер пре операције углавном били пацијенти са мултиплом калкулозом, заглављеним каменом и преоперативном бактериуријом (због колонизације површине ПНС катетера бактеријским биофилмом), што је такође имало утицај на појаву постоперативне уринарне инфекције. Што се тиче дужине ношења ПНС катетера пре операције мултиваријантном анализом у нашој студији није било статистички значајне разлике између група без и са дијагностификованом постоперативном уринарном инфекцијом ($p=0.511$). У постојећој литератури није нађена студија која анализира преоперативно време ношења ПНС катетера и утицај дужине ношења ПНС катетера на појаву постоперативне уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије.

Разбијање камена, код свих пацијента у студији, рађено је помоћу пнеуматског (балистичког) или ласерског апарата, при чему је коришћена пнеуматска или ласерска сонда. Разбијање камена ласерским влакном је рађено код 237 (60,9%) пацијената, а код 152 (30,1%) пнеуматском сондом. Статистичком анализом између група без и са дијагностификованом уринарном инфекцијом, није забележена већа учесталост постоперативне уринарне инфекције, након ових операција, у односу на врсту енергије

(балистичка или ласерска) ($p=0.792$) која је примењена у току разбијања. У досадашњим радовима није нађена анализа и поређење ове две методе уретероскопске литотрипсије и њихов утицај на појаву постоперативне уринарне инфекције. Уретероскопско разбијање камена при чему се користи холмијумски ласер је у данашње време најзаступљенија ендоскопска метода активног тј. хирушког лечења калкулозе горњег уринарног тракта. Принципи за припрему пацијента, индикације и техника саме уретероскопске процедуре, и код примене холмијумског ласера и пнеуматског апарата су идентични. Разлике између примене ове две врсте разбијања односе се првенствено на разлике у ефикасности разбијања камена и њиховим недостацима. Наиме, предност пнеуматске литотрипсије је у ниској цени и једноставном одржавању опреме, а недостатак је ретроградна миграција камена у дилатирани проксимални уринарни тракт услед механичког удара (31). Холмијумски ласер је најефикаснији извор енергије који се данас користи приликом уретероскопских процедура је и може да се користи и у уретеру и бубрегу, док се пнеуматска литотрипсија изводи само у уретеру (32,33,34). У нашој студији најчешће је коришћен ласерски апарат, а пнеуматски апарат је коришћен само код недоступности ласера услед квара или техничких недостатака (недоступност ласерских влакана, оштећен оптички систем ласерског генератора и сл.).

Уретероскопска литотрипсија рађена је помоћу семиригидног и флексибилног уретероскопа, а као извор енергије коришћен је ласер или пнеуматска сонда. Код малог броја пацијената операција и разбијање камена је започето семиригидним, а настављано флексибилним инструментом. Код највећег броја пацијената - 357 (91,7%) коришћен је семиригидни уретероскоп, код 28 (7,2%) флексибилни, а код 4 (1,1%) пацијената коришћена су оба уретероскопа. Статистичком анализом између група без и са дијагностикованом постоперативном уринарном инфекцијом, није забележена већа учесталост постоперативне уринарне инфекције, након ових операција, у односу на врсту уретероскопа ($p=0.567$) помоћу којег је рађена операција. Наши резултати су у складу са резултатима које износи *Mitsuzuka* у својој студији анализирајући факторе који су удружени са постоперативном фебрилном уринарном инфекцијом након уретероскопије због камена у уринарним путевима (73). У овој студији код 153 пацијената коришћен је семиригидни и флексибилни уретероскоп и комбинација ова

два уретероскопа, и није нађено да тип уретероскопа који се користи приликом литотрипсије има утицај на већу учесталост постоперативне уринарне инфекције ($p=0.792$). Међутим, *Martov*, анализирајући податке узорка од 1141 пацијената из мултицентричне базе података ендуроолошког друштва (*CROES*) износи резултате да коришћење семиригидног уретероскопа повећава ризик за настанак постоперативне уринарне инфекције ($p<0.001$), док коришћење флексибилног уретероскопа нема значај за настанак постоперативне уринарне инфекције (42). Он анализира и коришћење оба уретероскопа, у једној процедури, и долази до закључка да такође постоји већи ризик за настанак постоперативне уринарне инфекције у овом случајевима ($p<0.001$). Разлика у резултатима између студија може се објаснити чињеницом да је *Martov* анализирао само пацијенте који су преоперативно имали стерилну уринокултуру, а мања учесталост постоперативне уринарне инфекције након флексибилне уретероскопске литотрипсије се објашњава коришћењем шире „кошуљице“ која смањује интратренилни притисак и рефлукс урина из бубрежне карлице у чашице и тубуле.

Просечна дужина операције у нашој студији износила је 40 (5-185) минута, а у групи пацијената са постоперативном уринарном инфекцијом 60 (20-130) минута. Мултиваријантном анализом утврђено је да постоји статистички значајна разлика између група без и са дијагностификованом постоперативном уринарном инфекцијом ($p<0.001$). Од 106 (27.2%) пацијената код којих је операција трајала дуже од 60 минута, код 24 (22,6%) пацијената дијагностикована је постоперативна уринарна инфекција. Униваријантном анализом утврђено је да је код пацијената код којих је дужина операције била преко 60 минута забележена већа учесталост постоперативне уринарне инфекције ($p<0.001$). Разумљиво је да дужина уретроскопске литотрипсије може да зависи и од тежине случаја, тренутне недоступности дела помоћне опреме, величине камена, врсте и локализације камена. Дужина операције повећава интраоперативну експозицију бактеријама које се налазе на површини камена или се ослобађају разбијањем камена. *Knipper* у својој студији налази да је дуже оперативно време удружено са компликацијама (80). *Moses* износи да је оперативно време преко 120 минута удружено са појавом постоперативне уринарне инфекције ($p<0.001$) (41). Идентичне резултате износи *Fan* ($p=0.026$), и *Martov* ($p<0.001$) који у својим студијама наводе закључак да дужина операције има утицаја на већу учесталост постоперативне

уринарне инфекције (41,42). Међутим, *Berardinelli*, *Mitsuzuka* и *Sohn* наводе да дужина операције није утицала на већу учесталост постоперативне уринарне инфекције (44,51,73). Разлози за неслагање наших резултата са резултатима које износи *Berardinelli*, *Mitsuzuka* и *Sohn* могу се објаснити чињеницом да је у овим студијама укупни дијаметар камена био мањи, а био је већи број наших пацијената који су преоперативно носили уретералну ЈЈ сонду и код којих је ЈЈ сонда постоперативно постављена, што је продужавало време операције, и тиме и дужу експозицију бактеријама.

Постоперативно уретерална ЈЈ сонда постављена је код 230 (59,1%) пацијената. Уретерална ЈЈ сонда на крају уретероскопске литотрипсије постављана је у случајевима повреде уретера, резидуалног камена, јачег крварења и омогућавања дренаже инфективног урина из бубрега. Најчешће, постављање ЈЈ сонде зависило је од одлуке г хирурга који је радио операцију ради превенције тежих компликација опструкције уретера резидуалним каменом или крвним угрушком. *Sohn* наводи да је од 101 (19,0%) пацијената код којих је постављена постоперативно уретерална ЈЈ сонда, код 11 (10,9%) забележене су постоперативне инфективне компликације ($p=0.000$) (48). *Martov*, анализирајући податке из *CROES* базе, наводи да је код 80,1% пацијената који су добили антибиотску профилаксу постављена уретерална ЈЈ сонда и да је удружена са појавом постоперативне уринарне инфекције ($p<0.001$) (42). У нашој студији код 13,5% пацијената код којих је постављена уретерална ЈЈ сонда дијагностификована је постоперативна уринарна инфекција, што представља статистичку значајну разлику између група без и са дијагностификованом постоперативном уринарном инфекцијом ($p=0.006$).

Примена антибиотика у нашој студији била је тројака – 1. преоперативна антибиотска профилакса код пацијената који су имали стерилан налаз уринокултуре, 2. преоперативна примена антимицробне терапије код асимптоматске бактериурије и 3. примена антибиотика у лечењу постоперативне уринарне инфекције.

Код пацијената који су имали стерилан налаз уринокултуре примењена је антибиотска профилакса која је подразумевала парентералну администрацију једне дозе антибиотика широког спектра, 1 сат пре почетка процедуре. Примена краткотрајне антибиотске профилаксе пре уретроскопске литотрипсије препоручује се у клиничкој

пракси због смањивања ризика за настанак потенцијалних инфективних компликација након ових интервенција. Антибиотска профилакса препоручује се према водичу Европског удружења уролога из 2018. године и према водичу Америчке уролошке асоцијације из 2008. године, која је ревидирана 20. септембра 2012. године. (3,81). У студији из 2018. године која анализира антибиотску профилаксу код уретероскопске литотрипсије, анализом код 4951 пацијента утврђено је да антибиотска профилакса смањује ризик од бактериурије и пиурије, нема разлике у ризику од постоперативне уринарне инфекције и да парентерална примена антибиотске профилаксе није супериорна у односу на једнократну оралну дозу антибиотика (82).

Од 337 пацијента који су имали стерилан налаз уринокултуре и који су примили једну дозу антибиотика 1 сат пре операције, 20 (5,9%) пацијената добило је постоперативну уринарну инфекцију након уретероскопске литотрипсије. Најчешће коришћени антибиотици у профилакси су били: *Ceftriaxon* у дози од 2 грама, аминогликозиди - *Amikacin* у дози од 1 грам и *Gentamycin* у дози од 80 милиграма и *Cefuroxim* у дози од 1,5 грама. Сви антибиотици су парентерално ординирани 1 сат пре почетка операције. Према мултицентричној студији *CROES* групе из 2015. године која се бави анализом употребе антибиотске терапије у профилакси и појавом инфективних компликација код пацијента који су имали негативни налаз бактерија у уринокултури пре уретероскопске литотрипсије, у 114 центара из 32 земље, антибиотска профилакса је, у зависности од земље примењена у 13% до 100% пацијента (42). Најчешће коришћени антибиотици у профилакси у овој студији су били *Gentamycin* (23,6%), *Ceftriaxon* (17,0%), *Ciprofloxacin* (14,1%) и *Cefuroxim* (8,3%). У овој студији на узорку од 1325 пацијената који су примили антибиотску профилаксу, код 10 (2,2%) пацијената дијагностикована је постоперативна уринарна инфекција, а од истог броја пацијента који нису примали антибиотску профилаксу, код њих 7 (1,5%) није. Ови резултати су у супротности са препорукама европског удружења уролога и америчке уролошке асоцијације о примени антибиотске профилаксе пре уретероскопске литотрипсије, јер је мања учесталост постоперативне уринарне инфекције у групи пацијената који нису добијали антибиотску профилаксу. Објашњење за резултате које износи *Martov* може да буде недостатак и варијација тачно дефинисаних параметара за уринарну инфекцију који се анализирају у различитим студијама. С обзиром да у нашој студији нисмо имали

пацијенте са стерилном уринокултуром који нису добијали стандардну преоперативну антибиотску профлаксу 1 сат пре процедуре, ове резултате, из судије коју је објавио *Martov* не можемо да поредимо са нашим резултатима.

Од 52 пацијената са асимптоматском бактериуријом код 43 пацијента парентерално је ординирани антибиотик 1 до 12 дана пре извођења процедуре, а код осталих 9 пацијената стандардно је ординирани антибиотик 1 сат пре операције. Од 43 пацијената који су добијали у антимикуробној припреми антибиотик више дана, код 16 пацијената средња дужина примене антибиотика била је 3,5 дана и код њих је верификована постоперативна уринарна инфекција, а код 27 пацијената средња дужина примене антибиотика била је 4 дана и код ових пацијената није утврђена постоперативна уринарна инфекција. Анализом помоћу *Mann-Whitney U* теста није утврђена статистички значајна разлика између група без и са дијагностикованом постоперативном уринарном инфекцијом у односу на дужину примене преоперативне антибиотске профилаксе ($p=0.603$). *Moses* анализира пацијенте са постоперативном уринарном инфекцијом након уретероскопске литотрипсије и наводи да је код пацијената који је преоперативно утврђена позитивна уринокултура, али без знакова за преоперативну инфекцију, примењен антибиотик у циљу припреме за операцију у дужини од 3 до 7 дана пре операције (41). Ипак, у својој студији *Moses* не анализира утицај дужине примене преоперативне антибиотске терапије на настанак постоперативне уринарне инфекције. У постојећој литератури није рађена анализа дужине примене преоперативне антибиотске терапије у циљу припреме за операцију и њен утицај на постоперативну уринарну инфекцију након уретероскопске литотрипсије.

Код појаве фебрилног стања након уретероскопске литотрипсије и локалних и општих симптома карактеристичних за постоперативну уринарну инфекцију, први дан након процедуре, рађене су лабораторијске анализе крви, *CRP* и *PCT* и узиман је узорак урина за бактериолошки преглед. Антибиотик који је започет у профилакси, код сумње на развој постоперативне уринарне инфекције, је продужен још 1-3 дана, до пристизања налаза уринокултуре и верификације узрочника постоперативне уринарне инфекције, када је антибиотска терапија евентуално модификована и циљано ординирана према налазу антибиограма. Антибиотска терапија је код пацијената са постоперативном

уринарном инфекцијом примењена у различитом временском периоду, до смиривања субјективних и објективних знакова за уринарну инфекцију. Антибиотска терапија је након потврде постоперативне уринарне инфекције трајала од 5 до 35 дана (средња дужина трајања антибиотске терапије је износила 13 дана).

Инфективне компликације у нашој студији јавиле су се код 73 (18,7%) пацијената. Постоперативну уринарну инфекцију дефинисали смо у нашој студији према важећим критеријумима у литератури и према дефиницијама Секције за инфекције у урологији Европског удружења уролога (47,48,49). Сепса и септички шок у нашој студији су дефинисани према смерницама и постојећим дефиницијама Интернационалне конференције за сепсу и дефиницијама за сепсу и отказивање органа и смерницама за употребу иновативних терапија у сепси, америчких грудних лекара и друштва за критичку негу (50,51,52,53). За компликоване уринарне инфекције карактеристичан је системски инфламаторни одговор (*SIRS*) уз захватање органа (нпр. пијелонефритис), или се јавља циркулаторни колапс и органска дисфункција код сепсе. Лечење компликованих уринарних инфекција захтева примену дуготрајне антибиотске терапије (7-14 дана), често и комбинацију неколико антибиотика, хоспитализацију, а некад и дренажне процедуре као што су постављање перкутаног нефростомског катетера и уретералне ЈЈ сонде (49,50,52)

Према овим критеријумима компликована постоперативна уринарна инфекција дијагностикована је код свих 39 (10%) пацијената у нашој студији, јер су сви имали повишену телесну температуру $>38^{\circ}\text{C}$ и леукоцитозу $>12000/\text{mm}^3$ и њихово лечење је захтевало примену антипиретика, додатне антибиотске терапије, додатну инфузиону, инотропну и супортивну терапију, а код 2 (0,5%) пацијента урађене су и додатне процедуре постављања ЈЈ сонде и перкутаног нефростомског катетера.

У нашој студији код 34 (8,7%) пацијената уочено је пролазно фебрилно стање које је трајало до 48 сати и које је према *MCCS* дефинисано као *Gradus I* компликација. Инфективне компликације *Gradus I* у нашој студији нису класификоване као постоперативна уринарна инфекција јер нису захтевале додатни фармаколошки третман ни примену антибиотске терапије, осим примене антипиретика. *Mitsuzuka* износи да се фебрилно стање након уретероскопске литотрипсије јавило код 15% пацијената, а укупан број инфективних компликација након уретероскопске

литотрипсије у његовој студији износио је 18,3% (39). Као и у нашој студији *Mitsuzuka* фебрилно стање са телесном температуром $>38^{\circ}\text{C}$ без потребе са додатним третманом или применом антибиотика класификује као инфективну компликацију *Gradus I*.

Од 39 пацијената са постоперативном уринарном инфекцијом, у овој студији, инфективне компликације *Gradus II* према *MCCS* класификационом систему уочено је код 35 (8,9%) пацијената, од којих је 32 (8,3%) било са карактеристичним знацима за *SIRS* (са измереном телесном температуром $>38^{\circ}\text{C}$ и леукоцитозом >12000). *Uchida* пријављује 5,7% пацијената са *SIRS*-ом након уретероскопске ласерске литотрипсије. Од 27 пацијената који су имали *SIRS* у овој студији, стање једног пацијента је захтевао пријем у јединицу интензивне неге, али није регистрован смртни исход. Ово указује да *SIRS* не мора да доведе увек до фаталног исхода, али захтева дуготрајно лечење које има утицај на физички и економски статус пацијента (32). Од 35 пацијената у нашој студији, са *Gradus II* инфективним компликацијама, код 3 (0,9%) пацијента се развила сепса, што је и потврђено позитивним налазом бактерија у хемокултури. Ова 3 пацијента су осим знакова за *SIRS* имала пад крвног притиска и кардиоваскуларни колапс и лечење је захтевало, осим додатне антибиотске терапије, примену инфузионих раствора и инотропних лекова, али њихово стање ипак није захтевало боравак у јединици интензивне неге, иако је налаз хемокултуре био позитиван. Код сва 3 пацијента изолована је *Staphylococcus коаг.(-)*. Код 2 (0,5%) пацијента са *Gradus III* компликацијама, постоперативно је верификован опструктивни пијелонефритис и сепса, и овде је, осим примене антибиотске терапије, било неопходно да се код једног пацијента постави ЈЈ сонда, а код другог перкутани нефростомски катетер. Код једног пацијента је из хемокултуре изолована *Escherichia coli*, а код другог *Staphylococcus коаг.(-)*. Два пацијента из ове студије су имала *Gradus IV* компликације и лечени су у јединици интензивне неге због циркулаторног колапса и кардиореспираторне дисфункције, под дијагнозама тешке сепсе и септичког шока, уз интубацију и укључивање на респираторни апарат и истовремену примену неколико антибиотика, инотропних лекова и инфузионих колоидних и нутритивних раствора. Код оба ова пацијента из хемокултуре је изолована *Escherichia coli*.

Сепса након уретроскопске литотрипсије је једна од најтежих компликација. У најновијој мултицентричној студији ендуроолошког друштва *CROES*, из 2017. године,

која се бави анализом уретероскопских компликација на узорку од 11885 пацијената током разбијања камена, наведено је да је учесталост постоперативне сепсе 0,3%. Сепса након уретероскопске литотрипсије није честа али је озбиљна компликација, са стопом заступљености mortalитета од 20-50% (83). У студији више европских референтних центара из 2016. године, која се бави mortalитетом након уретероскопске литотрипсије, 4 од 6 случајева смрти након уретероскопске литотрипсије су због сепсе (84). У нашој студији 7 (1,8%) пацијената је развило клиничку слику сепсе. Од овог броја 5 (1,4%) пацијената је лечено на одељењу, а 2 (0,4%) је захтевало мониторинг и лечење у јединици интензивне неге. Нису забележени случајеви са смртним исходом. И у другим студијама које се баве анализом фактора ризика за настанак постоперативне уринарне инфекције учесталост сепсе је између 1-3%. *Mitsuzuka* у својој студији пријављује 1,3% пацијената са сепсом након уретероскопске литотрипсије (73). У постојећој литератури само неколико студија анализира учесталост сепсе након уретероскопске литотрипсије. *Geavlete* износи податке да је сепса забележена у свега 1.13% на узорку од 2735 пацијената након уретероскопске литотрипсије семиридни уретероскопом (39). *Eswara* анализира узорак од 328 пацијената на којима су примењене ендуроолошке процедуре, од којих је код 11 (3.0%) уочена сепса (62). Међутим, *Blackmur* у својој анализи фактора ризика за настанак сепсе након уретероскопске литотрипсије, која је рађена на 462 пацијента, објављује податак да је код 34 (7,4%) пацијената дијагностикована сепса (59). Већи број пацијената са дијагностикованом сепсом након уретероскопске литотрипсије објашњава се чињеницом да је студија обухватила и пацијенте са обостраном уретероскопском литотрипсијом и велик број пацијента који су имали удружене кардиоваскуларне болести и дијабетес, висок ASA скор и већи волумен камена. Као факторе ризика са високом предиктивном вредношћу *Blackmur* наводи дијабетес, исхемичну срчану болест, висок ASA скор, билатералну уретероскопску литотрипсију, величину камена и преоперативну бактеријурију. *Zhong* 2015. године објављује студију где анализира факторе ризика код 260 болесника који су имали флексибилну уретероскопску литотрипсију (85). Као потенцијалне факторе ризика наводи женски пол и велики камен. Упркос многобројним потенцијалним факторима ризика сепсу је преоперативно тешко предвидети.

Циљеви овог истраживања били су да се утврди учесталост и тип постоперативне уринарне инфекције код пацијената код којих је примењено уретероскопско разбијање камена у уретеру и бубрегу.

Осим тога, један од циљева био је утврђивање предиктивне вредности фактора ризика за појаву компликоване уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије, а који су у вези са карактеристикама пацијента, процедурама пре операције и оперативном методом. Истовремено, утврђени су узрочници уринарне инфекције, њихова осетљивост на одређене антибиотике и верификована тежина постоперативне уринарне инфекције према модификованој *Clavien* класификацији (*MCCS*).

Ова студија има неколико недостатака и ограничења. У овој ретроспективно-проспективној студији пресека анализирано је 389 пацијената, од којих је већина упућена на лечење из мањих болница и који су већ имали компликовано стање са великим или заглављеним каменом. Имајући у виду да је наша институција терцијарни референтни центар за лечење уролитијазе, код већине ових пацијената уочене су придружне болести, уз претходно већ неуспеле процедуре лечења у примарним клиникама, што може бити узрок веће учесталости постоперативне уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије наше студије у односу на референтне. По питању преоперативне примене антибиотика и постављања ЈЈ сонде након уретероскопске литотрипсије одлуку је доносио оператер у складу са препорукама Европског удружења уролога. Додатне процедуре као што су интраоперативно узимање урина на бактериолошки преглед и бактериолошки преглед камена и фрагмената који су добијени приликом разбијања које би пружиле додатне информације у одабиру антибиотика за превенцију тешких инфективних компликација нису разматране у овој студији.

Међутим, поред неких недостатака, предности студије су велики број пацијената који су анализирани, евалуација великог броја варијабли и употреба стандардизованих критеријума у идентификацији фактора ризика за настанак постоперативне уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије. Такође, употреба стандардизованог система за класификацију инфективних компликација (*MCCS*), омогућила је лакше и прецизније поређење са референтним студијама. Ова студија требала би да се временом развије у проспективну, мултицентричну студију која анализира факторе ризика и

открива начин да се спрече озбиљне инфективне компликације након уретероскопске литотрипсије, из чега би се развио егзактан преоперативни предиктивни модел за развој потенцијалне компликоване постоперативне уринарне инфекције.

6. ЗАКЉУЧАК

1. Анализом постојећих фактора ризика за развој компликоване уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије, утврђено је да постоји значајна разлика у заступљености фактора ризика између болесника код којих је након уретероскопске литотрипсије дијагностикована уринарна инфекција и код болесника код којих након уретероскопске литотрипсије није дијагностикована уринарна инфекција.
2. Поредећи инфективне компликације, према модификованој *Clavien* класификацији, након уретероскопске литотрипсије, у нашој студији, статистички се најређе јављају компликације IV степена – тешка сепса (IVa) и септички шок (IVб). Компликације IV степена, према *MCCS*, у нашој студији су се јавиле код 2 (0,4%) болесника.
3. Статистичка значајна разлика предиктивне вредности фактора ризика повезаних са карактеристикама болесника нађена је код болесника који су дијабетичари и који су преоперативно имали асимптоматску бактериурију.

4. Анализом фактора ризика који су повезани са каменом и процедурама пре или у току хоспитализације, дошли смо до закључка да величина камена, мултипла калкулоза, заглављен камен, резидуални камен, ношеће и дужина ношећа ЈЈ сонде, ношеће ПНС катетера и број дана проведених у болници пре операције, имају високу предиктивну вредност за настанак уринарне инфекције након уретроскопске литотрипсије.
5. Код свих болесника у овој студији, код којих се јавила постоперативна уринарна инфекција, она је класификована као компликована уринарна инфекција.
6. Врста оперативне методе, пнеуматска или ласерска литотрипсија, семиригидним или флексибилним инструментом, није повезана са већом заступљеношћу постоперативне уринарне инфекције, али дужина операције и оперативно постављање ЈЈ сонде имају високу предиктивну вредност за настанак уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије.
7. Имајући у виду доказане факторе ризика који имају високу предиктивну вредност за настанак постоперативне уринарне инфекције након уретероскопске литотрипсије, адекватна преоперативна припрема пацијента, уз преоперативну анализу и смањење потенцијаних фактора ризика за настанак компликоване постоперативне уринарне инфекције, може да допринесе да се инфективне компликације и постоперативна уринарна инфекција код ових пацијената спрече или да се њихов број смањи.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. *Draganić V. i sar.* Bubrezi i retroperitoneum. Naučna knjiga, Beograd 1991;23-116.
2. *Šljivić B.* Deskriptivna i topografska anatomija (abdomen i karlica). Naučna knjiga, Beograd 1948;134-8.
3. *European Association of Urology (Updated 2019).* Guidelines on urolithiasis. <http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>.
4. *Hesse A, Tiselius HG, Siener R, Hoppe B.* Urinary stones. Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence. Foreword by H.E. Williams (Davis, Calif.), 3rd, revised and enlarged edition. Karger 2009;14.
5. *Smith AD, Badlani G, Preminger GM, Kavoussi LR.* Smith's Textbook of endourology, Wiley-Blackwell 2012;54:625-33.
6. *Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, et al.* Working Party on Lithiasis, European Association of Urology. Guidelines on Urolithiasis. Eur Urol 2001;40(4):362-71.
7. *Smith AD, Badlani G, Preminger GM, Kavoussi LR.* Smith's Textbook of endourology. Wiley-Blackwell 2012;34:365-87.

8. *Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al.* American Urological Association Education and Research, Inc; European Association of Urology. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol* 2007;52(6):1610-31.
9. *Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al.* EAU/AUA Nephrolithiasis Guideline Panel. Guidelines on urolithiasis. *J Urol* 2007;178:2418-34.
10. *Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E.* Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet* 1980;2:1265-8.
11. *Lingeman JE, Matalaga BR, Evan AP.* Surgical management of upper urinary tract calculi. In Wien AJ, editor. *Campbell-Walsh urology, med.* Philadelphia, PA:Saunders; 2007.
12. *Mittermayr R, Hartinger J, Antonic V, et al.* Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) minimizes ischemic tissue necrosis irrespective of application time and promotes tissue revascularization by stimulating angiogenesis. *Ann Surg* 2011;253:1024-32.
13. *Ottoman C, Hartmann B, Schaden W, Stojadinovic A, Lavin P.* Prospective randomized trial of accelerated re-epithelialization of skin graft donor sites using extracorporeal shock wave therapy. *J Am Coll Surg* 2010;211:568-9.
14. *Wang Y, Guo T, Cai H.Y, et al.* Cardiac shock wave therapy reduces angina and improves myocardial function in patients with refractory coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2010;33:693-9.
15. *Fernström I, Johanson B.* Percutaneous pyelolithotomy: a new extraction technique. *Scand J. Urol, Nephrol* 1977;10:257.
16. *Kittinut K.* The role of laparoscopic surgery for renal calculi management. *Ther Adv Urol* 2011; 3(1): 13–8.
17. *Young HH, McKay RW.* Congenital valvular obstruction of the prostatic urethra. *Surg Gynecol Obstet* 1929;48:509-12.
18. *Goodman TM.* Ureteroscopy with pediatric cystoscope in adults. *Urology* 1977;9:3940.
19. *Lyon ES, Kyker JS, Schoenberg HW.* Transurethral ureteroscopy in women: a ready addition to the urological armamentarium. *J Urol* 2002;167:859-60.
20. *Hopkins HH.* Optical principles of the endoscope. In: Berci G, ed. *Endoscopy.* New York: Appleton-Century-Crofts 1976; pp.3-26.
21. *Lyon ES, Banno JJ, Schoenberg HW.* Transurethral ureteroscopy in men using juvenile cystoscopy equipment. *J Urol* 1979;122:152-3.

22. *Perez-Castro Ellendt E, Martinez Pineiro JA.* Transurethral ureteroscopy. A current urological procedure. *Arch Esp Urol* 1980;33:445-60.
23. *Marschall VF.* Fiberoptics in urology. *J Urol* 1964;91:110-4.
24. *Parkin J, Keeley FX Jr, Timoney AG.* Flexible ureteroscopes: a user's guide. *BJU Int* 2002;90:640-3.
25. *Conlin MJ, Marberger M, Bagley HD.* Ureteroscopy: Development and Instrumentation *Urologic Clinics of North America* 1997;24: 25-42.
26. *Borofsky MS, Shah O.* Advances in ureteroscopy. *Urol Clin North Am* 2013;40:67-78.
27. *Epstein M.* Endoscopy: developments in optical instrumentation. *Science* 1980;210:280-5.
28. *Basillote JB, Lee DI, Eichel L, et al.* Ureteroscopes: flexible, rigid, and semirigid. *Urol Clin North Am* 2004;31:21-32.
29. *Haberman K, Ortiz-Alvarado O, Chotikawanich E, et al.* A dual-channel flexible ureteroscope: evaluation of deflection, flow, illumination, and optics. *J Endourol* 2011;25:1411-4.
30. *Rosa M, Usai P, Miano R, et al.* Recent finding and new technologies in nephrolithiasis: a review of the recent literature. *BMC Urol* 2013;13:10.
31. *Farahat YA, Elbahnasy AE, Elashry OM.* A randomized prospective controlled study for assessment of different ureteral occlusion devices in prevention of stone migration during pneumatic lithotripsy. *Urology* 2011; 77:30-5.
32. *Johnson DE, Cromeens DM, Price RE.* Use of the holmium: YAG laser in urology. *Lasers Surg Med* 1992;12(4):353-63.
33. *Marks AJ, Teichman JM.* Lasers in clinical urology: state of the art and new horizons. *World J Urol* 2007;25(3):227-33.
34. *Grasso M, Chalik Y.* Principles and applications of laser lithotripsy: experience with the holmium laser lithotrite. *J Clin Laser Med Surg* 1998;16(1):3-7.
35. *De la Rosette J, Denstedt J, Geavlete P et al.* The clinical research office of the endourological society ureteroscopy global study: indications, complications, and outcomes in 11,885 patients. *J Endourol* 2014;28:131-9.
36. *Sofer M, Watterson JD, Wollin TA, et al.* Holmium: YAG laser lithotripsy for upper urinary tract calculi in 598 patients. *J Urol* 2002;167(1):31-4.

37. *Jiang H, Wu Z, Ding Q, et al.* Ureteroscopic treatment of ureteral calculi with holmium: YAG laser lithotripsy. *J Endourol* 2007;21(2):151-4.
38. *Biester R, Gillenwater J.Y.* Complications following ureteroscopy. *J Urol* 1986;136:380-2.
39. *Geavlete P, Georgescu D, Nita G, et al.* Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: a single-center experience. *J Endourol* 2006;20(3):179-85.
40. *Johnson D.B, Pearle M.S.* Complications of ureteroscopy. *Urol Clin North Am* 2004;31:157-171.
41. *Fan S, Gong B, Zet Hao et al.* Risk factors of infection complications following flexible ureteroscope with a holmium laser: a retrospective study. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(7):11252-9.
42. *Martov A, Gravas S, Etemadian M, Unsal A, Barusso G, D'Addressi A, Krambeck A, de la Rosette J.* Clinical Research Office of the Endourological Society Ureteroscopy Study Group. Postoperative infection rates in patients with a negative baseline urine culture undergoing ureteroscopic stone removal: a matched case-control analysis on antibiotic prophylaxis from the CROES URS global study. *J Endourol* 2015;29(2):171-80.
43. *Chew BH, Flannigan R, Kurtz M, Gershman B, Arsovska O, Paterson RF, Eisner BH, Lange D.* A Single Dose of Intraoperative Antibiotics Is Sufficient to Prevent Urinary Tract Infection During Ureteroscopy. *J Endourol* 2016;30(1):63-8.
44. *Berardinelli F, De Francesco P, Marchioni M, Cera N, Proietti S, Hennessey D, Dalpiaz O, Cracco C, Scoffone C, Schips L, Giusti G, Cindolo L.* Infective complications after retrograde intrarenal surgery: a new standardized classification system. *Int Urol Nephrol* 2016;48(11):1757-62.
45. *Volkin D, Shah O.* Complications of ureteroscopy for stone disease. *Minerva Urol Nefrol* 2016;68(6):570-85.
46. *Bloom J, Fox C, Fullerton S, Matthews G, Phillips J.* Sepsis after elective ureteroscopy. *Can J Urol* 2017;24(5):9017-23.
47. *Averbeck MA, Rantell A, Ford A, Kirschner-Hermanns R, Khullar V, Wagg A, Cardozo L.* Current controversies in urinary tract infections: ICI-RS 2017. *Neurourol Urodyn* 2018;37(4):86-92.
48. *Johansen TE., et al.* Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38 Suppl: 64.

49. *Johnson JR*. Definition of Complicated Urinary Tract Infection. *Clin Infect Dis* 2017;64(4) :529.
50. *Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al*. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
51. *Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Ferin AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ*. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
52. *Bonkat G, Bartoletti R.R, Bruyère F, et al*. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology (Updated 2019). <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>.
53. *Singer M, et al*. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801.
54. *Moses RA, Ghali FM, Pais VM Jr, Hyams ES*. Unplanned Hospital Return for Infection following Uteroscopy-Can We Identify Modifiable Risk Factors? *J Urol* 2016;195(4 Pt 1):931-6.
55. *Matsumoto M, Shigemura K, Yamamichi F et al*. Prevention of infectious complication and its risk factors after urological procedures of the upper urinary tract. *Urol Int* 2012;88:43-7.
56. *Özsoy M, Acar Ö, Sarica K, Saratlija-Novakovic Z, Fajkovic H, Librenjak D, Esen T, Scheffbuch N, Seitz C*. Impact of gender on success and complication rates after ureteroscopy. *World J Urol* 2015;33(9):1297-302.
57. *Uchida Y, Takazawa R, Kitayama S, Tsujii T*. Predictive risk factors for systemic inflammatory response syndrome following ureteroscopic laser lithotripsy. *Urolithiasis* 2018;46(4):375-81.
58. *Nevo A, Mano R, Baniel J, Lifshitz DA*. Ureteric stent dwelling time: a risk factor for post-ureteroscopy sepsis. *BJU Int* 2017;120(1):117-22.
59. *Blackmur JP, Maitra NU, Marri RR, Housami F, Malki M, McIlhenny C*. Analysis of Factors' Association with Risk of Postoperative Urosepsis in Patients Undergoing Ureteroscopy for Treatment of Stone Disease. *J Endourol* 2016;30(9):963-9.
60. *Akbas A, Kurt O*. How to manage sepsis associated with ureteral calculi? *Urolithiasis* 2016;44(3):285-6.

61. *Sohn DW, Kim SW, Hong CG, Yoon BI, Ha US, Cho YH.* Risk factors of infectious complication after ureteroscopic procedures of the upper urinary tract. *J Infect Chemother* 2013;19(6):1102-8.
62. *Eswara JR, Sharifabrizi A, Sacco D.* Positive stone culture is associated with a higher rate of sepsis after endourological procedures. *Urolithiasis* 2013;41(5):411-4.
63. *Shabeena KS, Bhargava R, Manzoor MAP, Mujeeburahaman M.* Characteristics of bacterial colonization after indwelling double-J ureteral stents for different time duration. *Urol Ann* 2018;10(1):71-5.
64. *Tolordava ER, Tiganova IG, Alekseeva NV, Stepanova TV, Terekhov AA, Egamberdiev DK, Mulabaev NS, Shevliagina NV, Didenko LV, Romanova IuM.* Renal calculus microflora in urolithiasis and search for agents of control of biofilms formed by uropathogenic bacteria. *Russian Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2012;(4):56-62.
65. *Kim SY, Kim MJ, Yoon CS, Lee MS, Han KH, Lee MJ.* Comparison of the reliability of two hydronephrosis grading systems: the Society for Foetal Urology grading system vs. the Onen grading system. *Clin Radiol* 2013; 68:484–90.
66. *Ghoneim IA, El-Ghoneimy MN, El-Naggar AE, et al.* Extracorporeal shock wave lithotripsy in impacted upper ureteral stones: a prospective randomized comparison between stented and non-stented techniques. *Urology* 2010;75(1):45-50.
67. *Karami H, Arbab AH, Hosseini SJ, et al.* Impacted upper-ureteral calculi > 1 cm: bind access and totally tubeless percutaneous antegrade removal or retrograde approach? *J Endourol* 2006;20(9):616-9.
68. *Imamura Y, Kawamura K, Sazuka T, Sakamoto S, Imamoto T, Nihei N, Suzuki H, Okano T, Nozumi K, Ichikawa T.* Development of a nomogram for predicting the stone-free rate after transurethral ureterolithotripsy using semi-rigid ureteroscope. *Int J Urol* 2013;20(6):616-21.
69. *Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, et al.* Reporting and Grading of Complications After Urologic Surgical Procedures: An ad hoc EAU Guidelines Panel Assessment and Recommendations. *Eur Urol* 2012;61(2):341-9.
70. *Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al.* The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience. *Ann Surg* 2009;250(2):187-96.
71. *Dindo D, Demartines N, Clavien PA.* Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205-13.

72. *Yoon PD, Chalasani V, Woo HH.* Use of Clavien-Dindo classification in reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: analysis of 2010–2012. *J Urol* 2013;190(4):1271–4.
73. *Mitsuzuka K, Nakano O, Takahashi N, Satoh M.* Identification of factors associated with postoperative febrile urinary tract infection after ureteroscopy for urinary stones. *Urolithiasis* 2016;44(3):257-62.
74. *Naomi PO, Barie PS, Bartlett TB et al.* Practice guidelines for evaluating new fever in critically ill adult patient. *Clin Infect Dis* 1998;26:1042-59.
75. *Daels FP, Gaizauskas A, Rioja J et al.* Age-related prevalence of diabetes mellitus, cardiovascular disease and anticoagulation therapy use in a urolithiasis population and their effect on outcomes: the Clinical Research Office of the Endourological Society Ureteroscopy Global Study. *World J Urol* 2015;33(6):859-64.
76. *Sendi P, Borens O, Wahl P, Clauss M, Uçkay I.* Management of Asymptomatic Bacteriuria, Urinary Catheters and Symptomatic Urinary Tract Infections in Patients Undergoing Surgery for Joint Replacement: A Position Paper of the Expert Group. *Journal of bone and joint infection* 2017; 2(3):154–9.
77. *Köves B, Cai T, et al.* Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. *European Urology* 2017;72 (6): 865–8.
78. *Ramos JA, Salinas DF, Osorio J, Ruano-Ravina A.* Antibiotic prophylaxis and its appropriate timing for urological surgical procedures in patients with asymptomatic bacteriuria: A systematic review. *Arab Journal of Urology* 2016;14(3):234–9.
79. *Grabe M, Botto H, Çek M, et al.* Pre-operative assesment of the patients and risk factors for infectious complications and tentative classification of surgical field contamination of urological procedures. *World J Urol* 2012;30:39-50.
80. *Knipper S, Tiburtius C, Gross AJ et al.* Is prolonged operation time a predictor for the occurrence of complications in ureteroscopy? *Urol Int* 2015;95:33.
81. *Wolf JS Jr, Bennett CJ, Dmochowski RR, Hollenbeck BK, Pearle MS, Schaeffer AJ.* Urologic Surgery Antimicrobial Prophylaxis Best Practice Policy Panel. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol* 2008;180(5):2262-3.
82. *Deng T, Liu B, Duan X, Cai C, Zhao Z, Zhu W, Fan J, Wu W, Zeng G.* Antibiotic prophylaxis in ureteroscopic lithotripsy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU Int* 2018;122(1):29-39.

83. *Somani BK, Giusti G, Sun Y, Osther PJ, Frank M, De Sio M, Turna B and de la Rosette J.* Complications associated with ureterorenoscopy (URS) related to treatment of urolithiasis: the Clinical Research Office of Endourological Society URS Global study. *World J Urol* 2017;35(4):675–81.
84. *Cindolo L, Castellan P, Scoffone CM, Cracco CM, Celia A, Paccaduscio A, Schips L, Proietti S, Breda A, Giusti G.* Mortality and flexible ureteroscopy: analysis of six cases. *World J Urol* 2016;34(3):305-10.
85. *Zhong W, Leto G, Wang L, Zeng G.* Systemic inflammatory response syndrome after flexible ureteroscopic lithotripsy: a study of risk factors. *J Endourol* 2015;29(1):25-8.