

ENDOSKOPSKO LIJEČENJE VEZIKOURETERALNOG REFLUKSA U DJEČJOJ DOBI

ZENON POGORELIĆ¹, DRAŽEN BUDIMIR¹, JAKOV TODORIĆ¹, ĐURĐICA KOŠULJANDIĆ², MARIJAN SARAGA²

Vezikoureteralni refluks (VUR) predstavlja vraćanje mokraće iz mokraćnog mjehura u ureter ili bubreg i najčešća je nakaznost mokraćnog sustava u dječjoj dobi. Još uvijek nije postignuta suglasnost o najprikladnijem načinu liječenja VUR-a. Od osamdesetih godina prošlog stoljeća, preporuka za liječenje ove nakaznosti je antibiotsko liječenje, a kod neuspjeha učiniti operacijski zahvat. U današnje doba endoskopsko liječenje tvarima koja "uvećavaju tkivo" postalo je zlatni standard liječenja VUR-a, kao alternativa dugotrajnoj antibiotskoj profilaksi i kirurškom zahvatu. Najprikladnija tvar za tu svrhu je kopolimer dekstrana i hijaluronske kiseline koji je zbog svojih svojstava vrlo prihvatljiv u odnosu na druga sredstva, koja se koriste u istu svrhu. Endoskopsko liječenje zadovoljava sve kriterije minimalno invazivne kirurgije. Većina autora slaže se da u slučaju neuspjeha prvog ili drugog injektiranja postupak treba ponoviti i treći put. Uspjeh ovakvog načina liječenja je 80-96%. Klasični kirurški zahvat radi se samo u djece koja ne odgovaraju na endoskopsko liječenje ili imaju teške anomalije uretera.

Deskriptori: VEZIKOURETERALNI REFLUKS, ENDOSKOPSKO LIJEČENJE, DJECA

UVOD

Vezikoureteralni refluks (VUR) je nakaznost mokraćnog sustava koja predstavlja retrogradno vraćanje mokraće iz mokraćnog mjehura u ureter i/ili bubreg. Ukupno gledajući učestalost VUR-a iznosi oko 0,4-1,8% sve djece (1, 2). Učestalost VUR-a u zdrave djece iznosi 17%, dok je u djece koja imaju učestale infekcije mokraćnog sustava značajno veća i iznosi 29-33%, što znači da svako treće dijete s infekcijom mokraćnog sustava ima neki stupanj vezikoureteralnog refluksa (2, 3). Uzrok nastanka ove anomalije je inkompetencija vezikoureteralnog mehanizma, koji u normalnim uvjetima sprječava retrogradni tijek urina iz mokraćnog mjehura u ureter. Osim kratkog submukoznog odsječka uretera, kao uzrok primarnog VUR-a, navodi

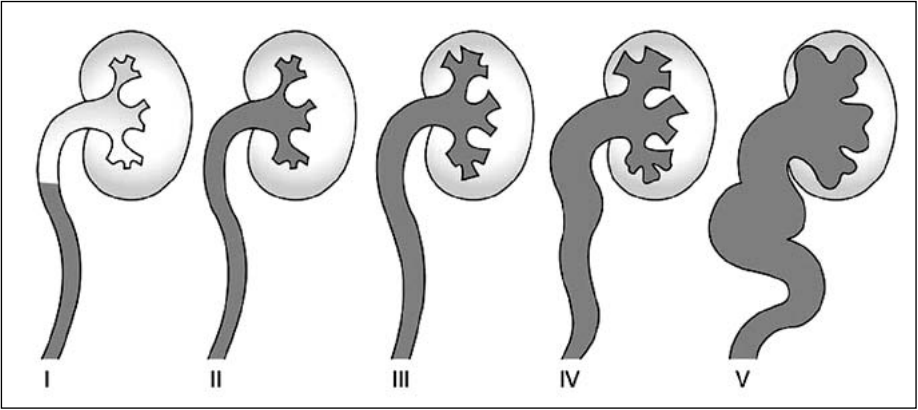
se i slabost trigonuma, pozicija ušća uz divertikul i anomalija samog ušća. Sekundarni refluks je posljedica infekcije, infravezikalne stenoze, kontrakture vrata mjehura, traumatske strikture ili neurogenog mjehura (1).

Patofiziološki gledano ureter u svom tijeku kroz mokraćni mjehur prolazi ispod sluznice prema distalno (submukozni odsječak) i otvara se u mjehuru (ušće). Ukoliko je dužina submukoznog odsječka nedostatna, ventilni mehanizam je nekompetentan i nastaje refluks. Dužina submukoznog tijeka uretera je dakle, od presudne važnosti u mehanizmu ventilne funkcije vezikoureteralnog spoja i najvažnija komponenta jednosmjernog ventilnog mehanizma, na koju kirurg operacijski može utjecati. Važnu ulogu ima i Belov mišić (produžetak longitudinalne muskulature uretera prema vratu mjehura kao dio superficijalnog trigonuma) te stanje mišićne stijenke mjehura u području hijatusa i iza submukoznog tijeka uretera (mišićna podloga).

U velikog broja djece VUR je potpuno bez simptoma. U djece koja imaju bakterijuriju predstavlja značajan rizik

od nastanka pijelonefritisa, stvaranja ožiljaka bubrežnog parenhima, bubrežne displazije i u konačnici bubrežnog zatajenja (4). U slučajevima kada se u više navrata u mokraći nalaze bakterije u značajnom broju, a bez postojanja dokazane infekcije, moguće je da u podlozi postoji VUR (1-4). Nakon izlječenja prve ili druge infekcije mokraćnog sustava, pogotovo u dojenčadi, potrebno je učiniti pretrage kojima je cilj dokazati ili isključiti postojanje VUR-a, odrediti stupanj i postaviti strategiju daljnjeg liječenja i postupaka. Iako su nam na raspolaganju brojne dijagnostičke metode, od kojih svaka ima svoje prednosti i nedostatke. Najpouzdanija pretraga za postavljanje dijagnoze VUR-a je mikcijska cistouretografija (MCUG) jer nam daje jasnu anatomsku sliku stanja uretera, mjehura i uretre (1, 5). Međunarodna klasifikacija refluksa dijeli temeljem MCUG na 5 stupnjeva (Slika 1).

VUR ima tendenciju spontanog nestanka tijekom vremena, osobito u djece s nižim stupnjem refluksa i normalnim bubrežima, međutim u velikog broja može trajati dugo vremena pa čak i do odrasle dobi (6). Ishod VUR-a ovisi o



I stupanj - djelomično ispunjeni nedilatirani ureter; II stupanj - ispunjen ureter i pijelon s čašicama, bez dilatacije; III stupanj - dilatirane čašice, ali oštih rubova; IV stupanj - jača dilatacija zatupljenih čašica; V stupanj - izrazita hidronefroza s tortuoznim ureterom.

Slika 1.
Međunarodna klasifikacija VUR-a temeljem MCUG

brojnim čimbenicima, među kojima su najvažniji stupanj refluksa i pridružene nakaznosti. Refluks I-III stupnja spontano nestane godišnje u 13% djece, dok refluks IV stupnja godišnje spontano nestane u svega 5% djece (7).

Spontano nestajanje refluksa češće je zabilježeno u djece s jednostranim refluksom nego u one s obostranim. Također je značajno brže nestajanje refluksa u djevojčica nego u dječaka (8). Činjenica da refluks može trajati dugo vremena, pa čak i u odrasloj dobi, nameće potrebu za liječenjem ovog stanja. Dokazano je da osobe s neliječenim refluksom imaju značajno veću učestalost nastanka pijelonefritisa, hipertenzije i kroničnog bubrežnog zatajenja (8).

Liječenje VUR-a može biti konzervativno (suzbijanje infekcija mokraćnog sustava i čekanje sazrijevanja ureterovezikalnog spoja), kirurško (intra ili ekstravezikalne metode) i endoskopsko. Kako bi vezikoureteralni mehanizam bio kompetentan i spriječio retrogradni tijek urina duljina submukoznog dijela uretera u odnosu na širinu, potrebna najmanje 5:1 (1, 5, 8-10). Upravo ova činjenica (produljenje submukoznog odsječka uretera) temelj je brojnih kirurških, ali i endoskopskih postupaka kojima je svrha liječenje VUR-a. Cilj je ovog preglednog rada prikazati endoskopsko liječenje VUR-a u dječjoj dobi.

OSNOVNA NAČELA ENDOSKOPSKOG LIJEČENJA VUR-a

Ideja o endoskopskom liječenju VUR-a potekla je iz tehnike korekcije stres inkontinencije u odraslih. Prvi endoskopski postupak liječenja VUR-a Matouschek je objavio 1981., i opisao metodu koja se i danas koristi (9). Prve kliničke rezultate liječenja endoskopskom metodom na 18 refluksnih uretera objavili su O'Donel i Puri 1984. godine (10). Od tada endoskopsko liječenje postalo je sve popularniji način liječenja VUR-a, te dobiva sve širu kliničku primjenu. Endoskopski način liječenja danas se rutinski provodi u brojnim centrima diljem svijeta i smatra se zlatnim standardom u liječenju VUR-a (5).

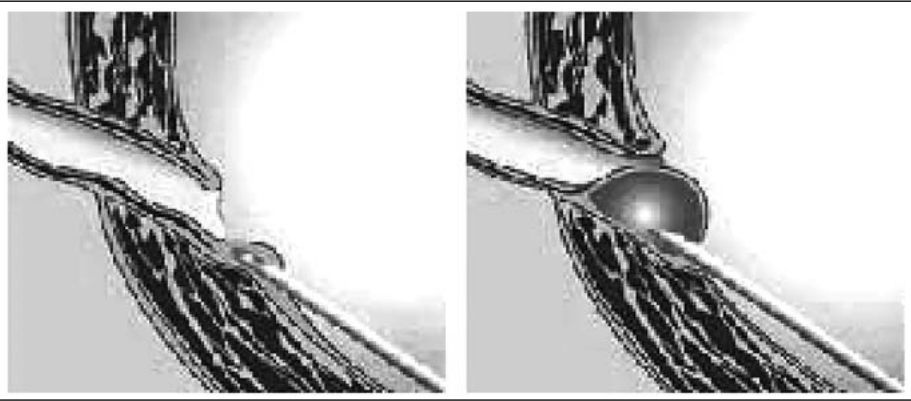
Temeljno načelo endoskopskog liječenja VUR-a je injektiranje odgovarajuće tvari u mokraćni mjehur, ispod refluksnog ušća uretera

snog ušća uretera, na takav način, da se produži submukozni tijek uretera, pojača stražnji oslonac intramuralnom dijelu uretera i "usidri" ušće (Slika 2). To sve doprinosi sprječavanju povrata mokraće prema bubregu. Zbog dobrih rezultata postalo je alternativa klasičnim načinima liječenja, tj. operacijskim zahvatima i konzervativnom liječenju. Ovakav način liječenja VUR-a pokazao se iznimno uspješan (oko 70-80% nakon prve i 80-90% nakon druge injekcije) te je znatno pošteniji i brži od operacijskih zahvata (operacijska trauma, odvojenost od doma, duga hospitalizacija, kirurške komplikacije) i dugotrajnog uzimanja lijekova kod konzervativnog načina liječenja (1, 5, 10).

TVARI ZA ENDOSKOPSKO LIJEČENJE VUR-a

Ovaj postupak provodi se tvarima koje uvećavaju tkivo i zadovoljava sve kriterije minimalno invazivne kirurgije. Glavna prednost ovakvog načina liječenja je učinkovitost i sigurnost materijala koji je izabran za izvođenje postupka. Idealno sredstvo za subureteralnu injekciju trebalo bi biti:

- biokompatibilno;
- biorazgradivo;
- biostabilno: nema deformacija nakon injekcije;
- nema migracije nakon implantacije;
- nema erozije nakon implantacije;
- jednostavno za uporabu.



Slika 2.
Shematski prikaz endoskopskog injektiranja tvari u mokraćni mjehur, ispod refluksnog ušća uretera

¹Odjel za dječju kirurgiju, KBC Split
²Klinika za dječje bolesti, KBC Split
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Adresa za dopisivanje:
Dr. sc. Zenon Pogorelić, dr. med.
Odjel za dječju kirurgiju, KBC Split
21000 Split, Spinčičeva 1
E-mail: zenon@vip.hr

Do sada su se koristila različita sredstva za endoskopsko liječenje, međutim mnoga od njih povezana su s brojnim komplikacijama i nuspojavama.

Polytetrafluoroethylen (Teflon)

Teflon je tvar koja se koristi u medicini već dugi niz godina, najčešće u kardio-vaskularnoj kirurgiji. Teflon je prva tvar koja se koristila u endoskopskom liječenju VUR-a. Teflon je pasta koja se sastoji od kuglica politetrafloretilena u glicerinu kao nosaču, koji se resorbira (1, 10-13). Nije razgradiv materijal. Izlječenje VUR-a prvom injekcijom se kreće prosječno od 44-90% a nakon druge, 66-94% (10-13). Negativna strana ovog sredstva je reakcija organizma na strano tijelo i stvaranje granuloma, ali nije primijećena maligna aliteracija. Međutim, viđena je migracija Teflona po organizmu i u regionalne limfne čvorove. Opisao je slučaj ishemijskog moždanog udara u 6-godišnje djevojčice koji je nastao kao posljedica migracije teflona u mozak (14). Kasnije je opisano još nekoliko slučajeva stvaranja granuloma i migracije teflona nakon endoskopije subureteralne injekcije. Također su opisani i slučajevi urosepse, hemoragijskog cistitisa, epididimitisa, edema mokraćnog mjehura, opstruktivne uropatije i zatajenja bubrega (15). Preparat nije odobren od FDA za endoskopsko liječenje VUR-a (1, 15).

Polydimethylsiloxan (Silikon)

Silikon je tvar koja danas ima vrlo široku primjenu u medicini, osobito u estetskoj i rekonstrukcijskoj kirurgiji. Silikon je nerazgradiva tvar koja se nalazi u obliku u kuglica u suspenziji hidrogele-nosača, koji se resorbira. Urastaju kolagen i fibroblasti a kuglica se inkapsulira. Kao i kod primjene teflona opisane su reakcije organizma na strano tijelo, stvaranje granuloma i migracija (16, 17). U djece se nije utvrdila pojava maligne bolesti, međutim nakon više godina, postoji realna bojazan u mogućnost maligne aliteracije zbog utjecaja silikona na tkivo. Opisane su i teški oblici urosepse, kalcifikata u području ušća, hidronefroze i zatajenja bubrega zbog opstrukcije uretera (17, 18). Ukupan uspjeh nakon injekcije teflona, prema rezultatima me-

taanalize iznosi 76,6% (19). Nije preporučeno od FDA za korekciju VUR-a.

Govedi kolagen

Rabio se u medicini za izradu bio valvula, šivaćeg materijala, prilikom augmentacija itd. Ne uzrokuje nastanak granuloma, već u njega urastaju krvne žile i fibroblasti i provociraju produkciju vlastitog kolagena. Također nije viđena migracija. Može izazvati imunu reakciju, pa je potrebna kožna proba prije uporabe, iako se anafilaktička reakcija može dogoditi i nakon negativnog kožnog testa (20). Biorazgradiv je materijal i slabi su dugotrajni rezultati. Nakon prve injekcije očekuje se uspjeh u 63-82%, a druge, 79-93%. Nije preporučeno od FDA (20- 22).

Autologni hondrociti

Za endoskopsku korekciju VUR-a koristili su se i autologni hondrociti, međutim njihova je upotreba brzo napuštena zbog stvaranja kalcifikata na ušćima i čestih bolova te eritrociturije/hematurije (23, 24). Nakon prve injekcije očekuje se uspjeh u 55%, a druge, 86% (24).

Kopolimer dekstran/hijaluronska kiselina (Deflux)

Spoj dekstrana i hijaluronske kiseline, odnosno kuglice (80-250 µm) ovog križno vezanog dekstrana u gelu hijaluronske kiseline (neživotinjskog podrijetla) su biorazgradivi spoj i bez značajnih nuspojava i komplikacija (1, 5). Oba spoja su polisaharidi, biorazgradivi i ne izazivaju alergiju niti autoimunu reakciju. Nakon submukozne injekcije kroz oko 2 tjedna razgrađuje se hijaluronska kiselina prilikom čega dolazi do urastanja fibroblasta i kolagena između kuglica. Učinjena se kugla na taj način sastoji od endogenog tkiva, stabilizira se u volumenu, pa su dugotrajni rezultati dobri. Nakon godine dana obujam se smanji za oko 25% (5, 25, 26). Kod primjene Defluxa nije primijećeno stvaranje granuloma, migracija, malignitet, anafilaksija, prenosivost bolesti i sl. Nema poznatih nuspojava niti nakon više godina (4, 5, 8). Od komplikacija najčešće se navodi opstrukcija uretera, koja rijetko zahtijeva kiruršku intervenciju. U

novije vrijeme objavljeni su radovi koji govore da ipak i kod primjene Defluxa postoji lokalni pomak nakon nekoliko mjeseci od injektiranja, a Życzkowski i suradnici prikazali su 2012. godine dva slučaja teške infekcije mokraćnog sustava koja je bila rezistentna na antibiotsku terapiju, te su po prvi puta opisali lokalnu upalnu reakciju i formiranje granuloma na mjestu implantacije Defluxa (27).

Uspjeh nakon injektiranja Defluxa potvrđen je u brojnim studijama i iznosi 80-96% (5, 18, 22, 26). Za razliku od prije navedenih tvari FDA je preporučila uporabu Deflux-a za liječenje VUR-a u djece.

Zadnje dvije godine na tržištu je novi preparat (Vurdex) istog biokemijskog sastava ali značajno jeftiniji od Defluxa, a od kojeg se razlikuje u tome što sadržava pozitivno nabijene čestice dekstrana koje stimuliraju urastanje kolagena na mjesto implantacije te stimuliraju regeneraciju tkiva na mjestu uboda. Njegovu pravu učinkovitost u kliničkoj primjeni vidjet ćemo nakon nekoliko godina praćenja.

Kopolimer polyacrylate/polyalcohol (Vantris)

Obzirom da su neki autori ukazali na biorazgradivost Defluxa razvijen je novi preparat za endoskopsko liječenje VUR-a - polyacrylat polyalcohol kopolimer u 40% glicerolskoj otopini. Radi se o novoj tvari koja nije biorazgradiva, sintetskog podrijetla iz grupe akrilnih spojeva. Čestice poliakrilata imaju promjer 300 µm, što značajno smanjuje mogućnost migracije. Do sada objavljene studije pokazuju izvrsne rezultate liječenja svih stupnjeva VUR-a u djece. Uspjeh liječenja nakon prve injekcije iznosi čak 89-93%, a ukupni uspjeh 95-97% (28, 29).

KIRURŠKA TEHNIKA

Postupak se izvodi u općoj anesteziji, u ležećem položaju, uz pomoć cistoskopa širine 9,5 Ch s ravnim radnim kanalom kroz koji se nakon vizualizacije ušća uvede rigidna (metalna) igla. Na oko 2-3 mm distalno od ušća, na "6 sati" subureteralno, u submukozu i djelomično detrusor injicira se tvar koja uvećava tkivo (kopolimer dekstrana i hijalur-



Slika 3. Intraoperacijski prikaz endoskopskog injiciranja - standardni postupak: tvar se injicira submukozno na oko 2-3 mm distalno od ušća, na "6 sati"

noske kiseline). Injicira se oko 0,5-1 ml (najčešće 0,8 ml) navedene tvari, na način da se kreira kugla ili elipsoid, obično promjera 1-1,5 cm, na vrhu koje se nalazi ušće (Slika 3). Tehnika je injiciranja slična za sve tvari a postupak su prvi razvili O'Donnell i Puri (10-12). Alternativa ovakvom načinu injektiranja je modifikacija koju je razvio Kirsch. Postupak je sličan prije navedenom, uz razliku što se kopolimer dekstrana i hijaluronske kiseline injektira intraureteralno, odnosno igla se uvodi u intramuralni dio uretera. Cistoskopom se uđe kroz ušće te se učini hidrodistenzija uretera zbog bolje vizualizacije. Potom se tvar submukozno injektira u području prijelaza srednje u distalnu trećinu intravezikalnog dijela uretera na dubinu oko 4 mm. Ukoliko se ušće ovim postupkom u cijelosti ne zatvori, provodi se standardni subureteralni postupak (13).

Prosječno trajanje endoskopskog postupka s općom anestezijom je oko 10-15 minuta (1, 5). Postupak se izvodi kao jednodnevna kirurgija. Nakon provedenog endoskopskog liječenja uputno je idućeg dana učiniti ultrazvuk mokraćnog sustava kojim se provjerava veličina i položaj bolusa te provjeravala eventualno postojanje opstrukcije uretera (1).

INDIKACIJE I USPJEH ENDOSKOPSKOG LIJEČENJA VUR-a

Endoskopsko liječenje nije zamjena za ostale vrste liječenja VUR-a, ali je uvođenjem u svakodnevnu kliničku praksu sigurno promijenilo pristup li-

ječenju VUR-a. Prednosti ove metode su manja trauma za dijete, kraće operacijsko vrijeme, tehnički lakše izvođenje postupka, kraći boravak u bolnici i estetski je značajno prihvatljivije. Također primjenom ove minimalno invazivne kirurške metode skraćuje se vrijeme kontinuirane antibiotske profilakse koja se provodi kod konzervativnog liječenja. Jedina kontraindikacija za endoskopski postupak osim općih kontraindikacija, je akutni cistitis (1, 5, 10-12).

Još i danas su podijeljena mišljenja, kakvo bi trebalo biti optimalno liječenje VUR-a u djece. Sigurno je da djecu do jedne godine starosti ne treba liječiti. Studije pokazuju da više od 50% djece na dugotrajnoj antibiotskoj profilaksi imaju VUR i poslije 5 godina. Nadalje, konzervativno liječenje ne prevenira ožiljke na bubrežnom parenhimu (5-7, 12). Jedno od glavnih pitanja koje se postavlja, jest indikacija za endoskopsko liječenje VUR-a. Puri preporuča da svako dijete koje ima VUR, treba liječiti endoskopski. Drži da je to minimalni rizik koji štedi dijete dugotrajnog opserviranja, brojnih dijagnostičkih pretraga i dugotrajnog medikamentoznog liječenja (10-12). Drugi pak smatraju da se endoskopski mogu uspješno liječiti samo djeca s VUR-om II -IV stupnja (18, 19, 25, 26).

Kako su rezultati endoskopskog liječenja kod IV. i V. stupnja, znatno slabiji, to neki autori dvoume o opravdanosti endoskopskog načina liječenja kod viših stupnjeva VUR-a. Drugi pak navode kako endoskopski treba liječiti čak i V stupanj, pa tek nakon neuspjeha endoskopskog liječenja učiniti operacijski zahvat. Menezes i Puri objavili su studiju u kojoj su tretirali 166 uretera s refluksom V stupnja endoskopskim putem, i navode vrlo visok uspjeh od čak 96% (30). Capozza preporuča endoskopsko liječenje nakon operacijskog recidiva, i navodi visoki uspjeh, čak 78,5% (31). Biočić i suradnici tretirali su 7 uretera nakon operacijskog recidiva i navode 100%-tni uspjeh, što opravdavaju malim uzorkom (5). Uspjesi kod dvojbjenih indikacija, kao što su dvostruki ureter, neurogeni mjehur i sindrom "malog bubrega" (separatna funkcija bubrega od 10-35%) su također iznenađujuće dobri i kreću se od 63-100% za dvostruki ureter i 70-93%

za sindrom "malog bubrega" (5, 32). U djece s neurogenim mjehurom rezultati liječenja su nešto slabiji, mada su opisani slučajevi gdje je već nakon prve injekcije došlo do potpunog nestanka VUR-a (1, 5).

Uspjehom liječenja smatra se kada VUR višeg stupnja, nakon endoskopskog liječenja nestane ili postane I. stupanj. Drugačiji rezultat nakon endoskopskog liječenja znači neuspjeh. Recidivom VUR-a, nazivamo pojavu VUR-a nakon što je endoskopskim liječenjem postignut uspjeh nakon 3 mjeseca, a nakon 12 mjeseci, provjerom se ponovo se nađe VUR (1, 5).

Ukupan uspjeh endoskopskog liječenja VUR-a (nakon 3 injekcije) kreće se od 80-96% (5, 13, 22, 26, 30, 33, 34). Uspjeh prve injekcije iznosi oko 70-75%, uspjeh druge je oko 80-90%. Postavlja se pitanje ekonomske opravdanosti treće injekcije obzirom da je uspjeh svega 15-20%, ali za svako dijete u kojem uspije to znači mnogo jer se izbjegava operacijski zahvat (5, 13, 22, 26, 30, 33, 34).

PRAĆENJE BOLESNIKA NAKON ENDOSKOPSKOG LIJEČENJA

Uputno je dan nakon endoskopskog liječenja učini ultrazvučni pregled mokraćnog sustava čime se vizualizira pozicija i volumen bolusa, te uočava eventualno postojanje opstrukcije uretera. Ultrazvučni pregled može se ponoviti nakon mjesec ili dva ovisno o prvom nalazu. Kontrolna MCUG u pravilu se radi nakon 6 tjedana do 3 mjeseca od injektiranja, ovisno o stavu ustanove u kojoj se dijete liječi. Ukoliko se na MCUG više ne vizualizira refluks, ukida se antibiotska profilaksa te se nakon 12 mjeseci ponovi se DRNC-a ili MCUG. Ako ni tada više nema refluksa smatramo da je postignut uspjeh endoskopskog liječenja i dijete pratimo jednom godišnje. Ukoliko se na kontrolnoj MCUG nakon tri mjeseca ponovno nađe refluks postupak injektiranja se ponavlja. Većina autora slaže se da se svaki endoskopski postupak ukoliko postoji neuspjeh prve ili druge injekcije ponovi treći put, te ukoliko i nakon toga postoji VUR potrebno je učiniti kirurški zahvat (1, 5, 10-13).

ZAKLJUČAK

Endoskopsko liječenje tvarima koje uvećavaju tkivo siguran je i učinkovit način liječenja VUR-a u djece. To je relativno jednostavan postupak, koji u prosjeku traje 15 minuta i zadovoljava sve kriterije minimalno invazivne kirurgije, te se može provesti kao jednodnevno liječenje što značajno umanjuje stres za djecu. Od svih tvari koje su na tržištu kopolimerom dekstrana i hijaluronske kiseline postižu se najbolji rezultati uz gotovo minimalan rizik razvika komplikacija. Većina autora slaže se da u slučaju neuspjeha treba provesti 3 injektiranja. Unatoč nešto slabijim rezultatima u djece s visokim stupnjem VUR-a endoskopsko liječenje trebalo bi uz rijetke iznimke biti prvi izbor liječenja.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Biočić M, Budimir D, Saraga M, Todorčić J, Šušnjar T, Vukić-Košuljandić Đ, Todorčić D. Current therapy of vesicoureteral reflux in children. Paediatr Croat 2006; 50: 283-94.

2. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? Pediatr Radiol. 2000; 30: 587-93.

3. Van Batavia JP, Ahn JJ, Fast AM, Combs AJ, Glassberg KI. Prevalence of urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children with lower urinary tract dysfunction. J Urol. 2013; 190: 1495-9.

4. Weinberg AE, Hsieh MH. Current management of vesicoureteral reflux in pediatric patients: a review. Pediatric Health, Medicine and Therapeutics 2013; 4: 1-12.

5. Biočić M, Todorčić J, Budimir D, Cvitković Roić A, Pogorelić Z, Jurić I, Šušnjar T. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children with subureteral dextranomer/hyaluronic acid injection: a single-centre, 7-year experience. Can J Surg. 2012; 55: 301-6.

6. Smellie JM, Jodal U, Lax H, Mobius TT, Hirsch H, Olbing H. Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: Report of the international reflux study in children. J Pediatr 2001; 139: 656-63.

7. Schwab Jr CW, Wu HY, Selman H, Smith GH, Snyder III HM, Canning DA. Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15-year perspective. J Urol 2002; 168: 2594-9.

8. Läckgren G, Stenberg A. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: current practice and the need for multifactorial assessment. Ther Adv Urol. 2009; 1: 131-41.

9. Matouschek E. Die Behandlung des vesikore-nalen Refluxes durch transurethrale Einspritzung von Teflon Paste. Urologe A 1981; 20: 263-4.

10. O'Donnell B, Puri P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. Br Med J 1984; 289: 7-9.

11. O'Donnell B, Puri P. Technical refinements in endoscopic correction of vesicoureteral reflux. J Urol 1988; 140: 1101-2.

12. Puri P. Ten year experience with subureteric Teflon (polytetrafluoroethylene) injection (STING) in treatment of vesico-ureteric reflux. Br J Urol 1995; 75: 126-31.

13. Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA, Scherz. The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. J Urol 2004; 171: 2413-6.

14. Bonnet O, Grandcoin P, Sibert L, Gobet F, Hemet J, Grise P. Peri-ureteral granulomas after Teflon injection for vesicoureteral reflux. Prog Urol 1991; 1: 1046-50.

15. Aragona F, D'Urso L, Scremin E, Salmaso R, Glazel GP. Polytetrafluoroethylene giant granuloma and adenopathy: long-term complications following subureteral polytetrafluoroethylene injection for the treatment of vesicoureteral reflux in children. J Urol 1997; 158: 1539-42.

16. Kempf C, Winkelmann B, Roigas J, Querfeld U, Müller D. Severe complications after endoscopic injection of polydimethylsiloxane for the treatment of vesicoureteral reflux in early childhood. Scand J Urol Nephrol. 2010; 44: 347-53.

17. Henley DR, Barrett DM, Weiland TL, O'Connor MK, Malizia AA, Wein AJ. Particulate silicone for use in periurethral injections: local tissue effects and search for migration. J Urol 1995; 153: 2039-43.

18. Bae YD, Park MG, Oh MM, Moon du G. Endoscopic subureteral injection for the treatment of vesicoureteral reflux in children: polydimethylsiloxane (Marroplastique (R)) versus dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux(R)). Korean J Urol. 2010; 51: 128-31.

19. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, Kirsch A. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. Reflux resolution and urinary tract infection. J Urol 2006; 175: 716-22.

20. Yu TJ, Chang LC. Use of collagen for endoscopic correction in complicated vesicoureteral reflux. Scand J Urol Nephrol. 2007; 41: 58-65.

21. Leonard MP, Decter A, Hills K, Mix LW. Endoscopic subureteral collagen injection: are immunological concerns justified? J Urol. 1998; 160: 1012-6.

22. Stredele RJ, Dietz HG, Stehr M. Long-term results of endoscopic treatment of vesicoure-

teral reflux in children: comparison of different bulking agents. J Pediatr Urol. 2013; 9: 71-6.

23. Gargollo PC, Paltiel HJ, Rosoklija I, Diamond DA. Mound calcification after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with autologous chondrocytes-a normal variant of mound appearance? J Urol. 2009; 181: 2702-7.

24. Caldamone AA, Diamond DA. Long-term results of the endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using autologous chondrocytes. J Urol. 2001; 165: 2224-7.

25. Rubenwolf PC, Ebert AK, Ruemmele P, Rösch WH. Delayed-onset ureteral obstruction after endoscopic dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux) injection for treatment of vesicoureteral reflux in children: a case series. Urology. 2013; 81: 659-62.

26. Guerra LA, Khanna P, Levasseur M, Pike JG, Leonard MP. Endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with Deflux: a Canadian experience. Can Urol Assoc J 2007; 1: 41-5.

27. Zyczkowski M, Prokopowicz G, Zajęcki W, Paradysz A. Complications following endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with Deflux® - two case studies. Cent European J Urol. 2012; 65: 230-1.

28. Chertin B, Arafeh WA, Kocherov S. Endoscopic correction of complex cases of vesicoureteral reflux utilizing Vantris as a new non-biodegradable tissue-augmenting substance. Pediatr Surg Int. 2014; DOI: 10.1007/s00383-014-3468-z.

29. Chertin B, Arafeh WA, Zeldin A, Ostrovsky IA, Kocherov S. Endoscopic correction of VUR using vantris as a new non-biodegradable tissue augmenting substance: three years of prospective follow-up. Urology. 2013; 82: 201-4.

30. Menezes MN, Puri P. The role of endoscopic treatment in the management of grade V primary vesicoureteral reflux. Eur Urol 2007; 52: 1505-9.

31. Capozza N, Nappo S, Caione P. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in the previously reimplanted ureter: technical aspects and results. Arch Esp Urol 2008; 61: 249-53.

32. Läckgren G, Wählin N, Sköldenberg E, Nevéus T, Stenberg A. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid copolymer is effective in either double ureters or a small kidney. J Urol 2003; 170: 1551-5.

33. Läckgren G, Wählin N, Sköldenberg E, Stenberg A. Long-term followup of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. J Urol 2001; 166: 1887-92.

34. Yu RN, Roth DR. Treatment of vesicoureteral reflux using endoscopic injection of nonanimal stabilized hyaluronic acid/dextranomer gel: initial experience in pediatric patients by a single surgeon. Pediatrics 2006; 118: 698-703.

Summary

ENDOSCOPIC TREATMENT OF VESICoureTERAL REFLUX IN CHILDREN

Z. Pogorelić, D. Budimir, J. Todorčić, Đ. Košuljandić, M. Saraga

Vesico-ureteral reflux (VUR) is an abnormal movement of urine from the bladder into ureters or kidneys and it is the most common urological malformation in pediatric age. Nevertheless its optimal management remains controversial. Until 80's, treatment guidelines for VUR recommended the use of antibiotic prophylaxis as initial therapy, with surgical repair for patients with persistent VUR. Nowadays endoscopic subureteral injection of tissue augmenting substances has become a golden standard for the management of VUR and an established alternative to long-term antibiotic prophylaxis and open surgery. Recently, dextranomer/hyaluronic acid copolymer a biodegradable injectable material has been reported to be a promising alternative to other tissue augmenting substances. The endoscopic procedure meets all the criteria of minimally invasive surgery. Most authors agree that in the case of failure of first or second injection, third injection should be performed. The success of this method of treatment is 80-96%. Open surgery would be reserved only for use in children not responding to endoscopic treatment and those with severe ureteral anomalies.

Descriptors: VESICO-URETERAL REFLUX, ENDOSCOPIC TREATMENT, CHILDREN

Primljeno/Received: 11. 3. 2014.
Prihvaćeno/Accepted: 27. 3. 2014.