

Nastajanje enkrustata transureteralnih „JJ“ proteza

*Hrvoje Kuveždić^{1,2}, Vesna Babić-Ivančić^{1,3}, Vatroslav Šerić⁴, Antun Tucak¹

¹Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Hrvatska

²Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Referentni cenar za urolitijazu Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Hrvatska

³Institut Ruđer Bošković, Bijenička c. 54, 10000 Zagreb, Hrvatska

⁴Odjel za kliničku laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Osijek, Huttlerova 4, 31000 Osijek, Hrvatska

Autor za korespondenciju: Hrvoje Kuveždić

Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za urologiju, J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Hrvatska

Izvorni znanstveni rad

UDK 616.62:544.77.052.5

Prispjelo: kolovoz 2010.

Dvostruka J proteza mokraćovoda ili kolokvijalno „JJ stent“ tanki je gumeni, plastični ili silikonski kateter koji se postavlja između bubrežne nakapnice i mokraćnoga mjehura s ciljem omogućavanja protoka mokraće mimo organskih ili anorganskih prepreka od pijeloureteralnoga pripoja uzduž mokraćovoda do vezikoureteralnoga ušća.

Razjašnjenje uloge biofilma unutar urotrakta objašnjava rekurirajuću struvitnu i apatitnu urolitijazu. Produkcija ureaze i bakterijski polisaharidi dokazani su ključni faktori virulencije bakterija uključeni u stvaranje kamenaca.

U ovom radu pokazani su rezultati započetih istraživanja fizičko-kemijske analize istaloženih enkrustata na urološkim stentovima za nekoliko ispitanika. Dobiveni rezultati analize sastava enkrustata nisu bili jednoznačni.

Ključne riječi: Enkrustati – kemijski; Sastav enkrustata; Nastajanje enkrustata; Stentovi; urolitijaza – mokraćna, komplikacije, terapija

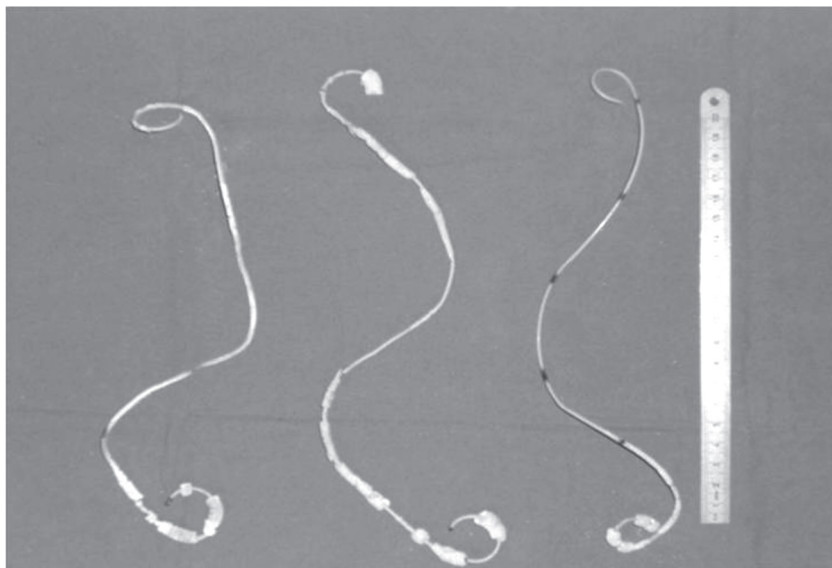
UVOD

Dvostruka J proteza mokraćovoda ili kolokvijalno „JJ stent“ tanki je gumeni, plastični ili silikonski kateter koji se postavlja između bubrežne nakapnice i mokraćnoga mjehura s ciljem omogućavanja protoka mokraće mimo organskih ili anorganskih prepreka od pijeloureteralnoga pripoja uzduž mokraćovoda do vezikoureteralnoga ušća. Uzroci opstrukcije protoka mokraće mogu biti intraluminalni (ureteralni kamenci, krvni ugrušci, stenozе uretera) ili ekstraluminalne kompresije tijekom mokraćovoda (inoperabilni benigni i maligni tumori retroperitoneuma i male zdjelice, retroperitonealna fibroza, hidronefroza u trudnoći). JJ stent se također privremeno postavlja kod rekonstrukcijskih zahvata gornjega mokraćnog sustava, a neizostavno pri zbrinjavanju jatrogenih i traumatskih ozljeda uretera (1-4). Konačno, danas je najčešća indikacija za postavljanje „JJ stenta“ profilaksa komplikacija ESWL-om tretmana bubrežnih kamenaca većega volumena (promjer kamena veći od 20-25 mm) ili rješavanje opstruktivne uropatije nakon ESWL-a (5-8).

Moderni „JJ stent“ rezultat je dugogodišnje potrage za sustavom drenaže gornjega mokraćnog sustava koji ne prominira izvan tijela bolesnika. Tako je Zimskind 1967. godine uspio implantirati transureteralni kateter izrađen od crvene gume pomoću cistoskopa (9). Proksimalni kraj katetera u obliku

slova T postavio je u bubrežnu nakapnicu, dok je distalni kraj slobodno flotirao unutar lumena mokraćnoga mjehura. Osim tehnički zahtjevnoga postupka postavljanja, Zimskindov kateter pratile su brojne komplikacije uključujući bijeg proteze prema mjehuru ili bubregu. Konačno, nakon brojnih modifikacija oblika, materijala i tehnika umetanja, Finneyev model stenta 1978. godine uspio je objediniti prednosti brojnih inovacija (10). Memorirani J oblik distalnoga i proksimalnoga kraja korištenjem svojstava „pametne plastike“ omogućava sidrenje krajeva transureteralnog katetera u kanalnom sustavu bubrega i mokraćnom mjehuru te prevenira migraciju stenta. Fleksibilna žica vodilja omogućava relativno lagano i sigurno umetanje. Primjese radiopaknoga sredstva osiguravaju rendgenološku kontrolu položaja stenta u mokraćnom sustavu pri postavljanju i pri kasnijim kontrolama. Moderni materijali (Finney predlaže silikon) smanjuju iritativne simptome. Prema patohistološkim studijama Ramsaya i suradnika, guma i lateks uzrokuju inflamatornu infiltraciju, subepitelijalnu fibroplaziju i nježnu mišićnu hiperplaziju, pa čak i ulceracije urotela. Istovremeno, stentovi od biokompatibilnih polimera izazivaju metaplaziju koja rezultira produkcijom mukusa. Mukozna metaplazija proglašena je glavnim krivcem za dvije neželjene pojave vezane uz moderne stentove: opstrukciju lumena stenta i pojavu enkrustata. Mokraćni sustav je nestabilno kemijsko okruženje. Prezasićenost s obzirom na uromukoide i kristaloide na površini između biomaterijala i mokraće

SLIKA 1.
Fotografija enkrustiranih „JJ“ proteza
FIGURE 1.
Photography encrusted „JJ“ stents



može dovesti do inkrustacija i enkrustacija „JJ stenta“ s posljedičnim ozbiljnim komplikacijama (11-17). Enkrustacija je višesložna. Uočeno je da se proces enkrustacije odvija u znatno kraćem vremenu (nekoliko dana do tjedana) za razliku od stvaranja kamenaca kao znatno dugotrajnijega procesa. Iako su „JJ stentov“ izrađeni od inertnih sintetskih polimernih biomaterijala, kod osoba koje stvaraju kamence na njima se brže istaloži enkrustat nego li u bolesnika bez ranije urolitijaze. Infekcija i enkrustacija su često međusobno povezane i jedan su od glavnih limitirajućih faktora za dugotrajniju upotrebu ovih biomaterijala u organizmu. 1992. godine Reid po prvi puta opisuje biofilm unutar lumena JJ stenta (18). U istom ispitivanju nalazi da je 90% silikonskih stentova kolonizirano adherentnim bakterijama, dok je samo u 27% bolesnika bila prisutna bakteriurija. Istovremeno uočava korelaciju između infekcije i duljine insercije stenta

Tijekom posljednja dva desetljeća neprekidno se nadograđuju spoznaje o stvaranju, strukturi, sazrijevanju i rezistenciji biofilma. Detaljno razjašnjenje uloge biofilma unutar urotakta objašnjava rekurirajuću struvitnu urolitijazu (19-21). Produkcija ureaze i bakterijski polisaharidi dokazani su ključni faktori virulencije bakterija uključeni u stvaranje kamenaca. Enzim ureaza hidrolizira ureu, te kao produkt nastaju amonijak i ugljični dioksid. Novonastali amonijak podiže pH mokraće s posljedičnim taloženjem iona kalcija i magnezija. Kao rezultat, stvaraju se kamenci magnezij amonij fosfata (struvit) i kalcij fosfata (apatit). Elektrostatske interakcije egzopolisaharida ubrzavaju supersaturaciju i kristalizaciju iona kalcija i magnezija te vezivanje tih iona za anionske skupine na njihovoj površini.

Cilj ovoga rada bio je uraditi analizu izlučenih enkrustata na „JJ“ protezama urotakta dvjema fizikalno-kemijskim

metodama, FT-IR spektroskopijom i termogravimetrijskom analizom (TGA).

ISPITANICI I METODE

U istraživanju ovoga rada započete su fizikalno-kemijske analize izlučenih enkrustata na „JJ“ protezama urotakta. U tu svrhu za tri ispitanice s recidivirajućom urolitijazom uzorkovani su enkrustati s „JJ“ proteze, a enkrustati jedne pacijentice uzorkovani su s tri karakteristična mjesta na samoj protezi koja, kada se postavi, u organizmu čovjeka prolazi kroz mjehur, mokraćovod i bubreg. Uzorkovani enkrustati analizirani su FT-IR (Fourier transform infrared) spektroskopijom (Mattson FT-IR spektrofotometar, Genesis serije). Pripremljene su pastile za koje su odvagane određene male količine uzorka u KBr prahu, spektroskopske čistoće te snimljeni spektri.

Kao dodatna metoda analize učinjena je termogravimetrijska analiza (TGA) istaloženih enkrustata na Mettler TG 50 termovagi povezanoj s TC 11 TA procesorom.

REZULTATI I DISKUSIJA

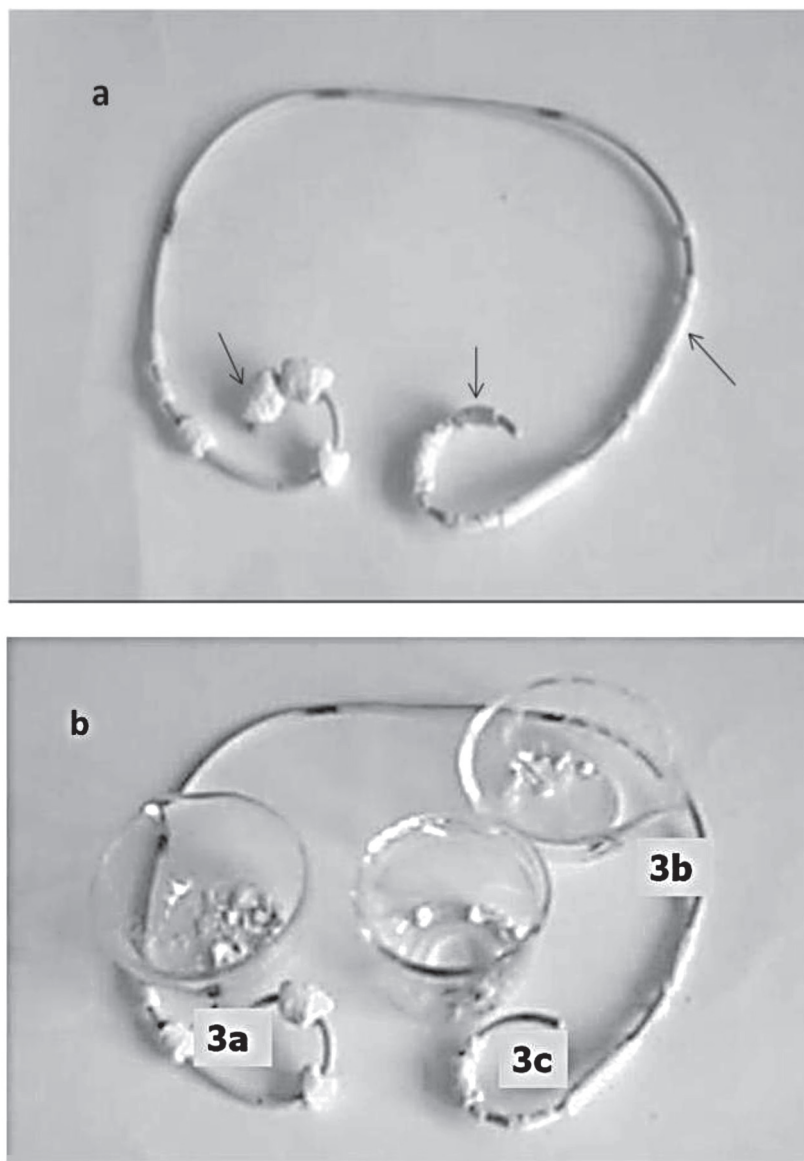
„Screening“ test izlučenih enkrustata i rezultati analize pokazani su na Slikama 1., 2., 3., i 4.

Na Slici 1. vidi se nekoliko proteza s izlučenim enkrustatima, a ravnalo na fotografiji uz proteze služi da se vizualno pokaže veličina samih proteza („JJ stentova“) kao i veličina površine na protezi prekrivena enkrustatima. Slika 2. a. pokazuje enkrustate duž cijele proteze, strjelice pokazuju na mjesta s kojih su sastrugani uzorci za analizu, a Slika 2. b. mjesta

SLIKA 2.

(a) Enkrustati „JJ” proteze; (b) Mjesta uzorkovanja enkrustata s „JJ” proteze br. 3
FIGURE 2.

a) Encrustates „JJ” stents; (b) Sampling places of the encrustates for „JJ” stents № 3



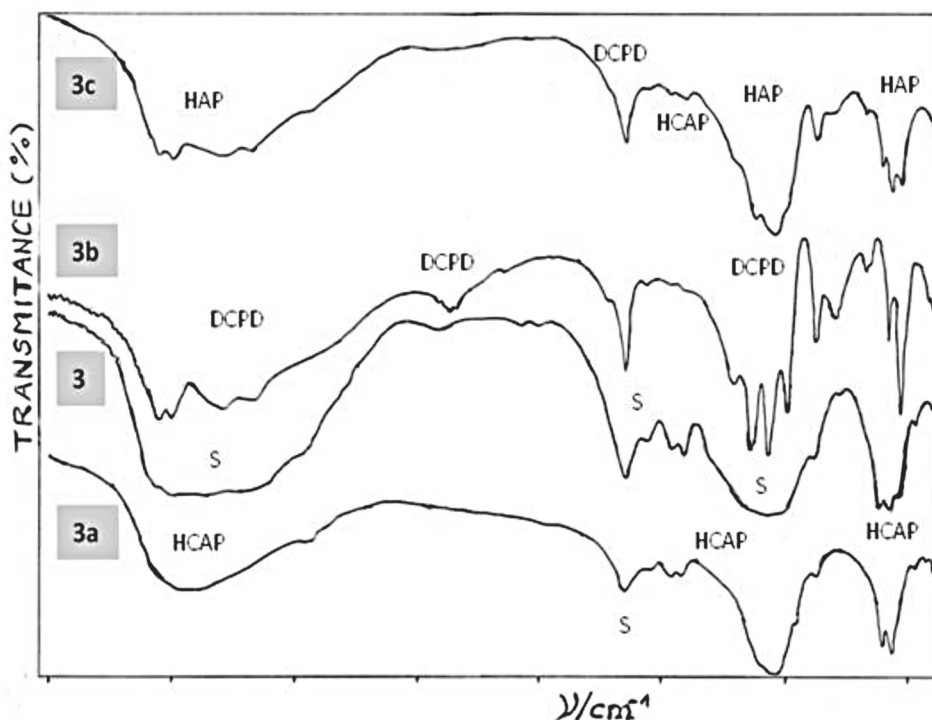
uzorkovanja enkrustata s „JJ” proteze za pacijenticu br. 3. Kao što je već rečeno i vidljivo na Slici 2. a. uzorkovani su i analizirani enkrustati s tri karakteristična mjesta na protezi, odnosno s dijelova proteze pozicioniranih u kanalnom sustavu bubrega, mokraćovodu i mokraćnom mjehuru. Svrha takvoga načina uzorkovanja bila je da se preliminarno dođe do spoznaje o tome ima li razlike u sastavu enkrustata uzorkovanih s različitim razina površine proteze za pojedinoga ispitanika.

Dobiveni rezultati FT-IR spektroskopijom pokazani su na Slici 3. na kojoj su vidljiva četiri spektra, spektar 3, te spektri 3a-c koji odgovaraju određenim mjestima s kojih su uzeti uzorci za analizu a što je pokazano i na Slici 2. Spektar 3 (na slici 3. drugi spektar odozdo) snimljen je za prosječan uzorak sa stenta br. 3. Usporedbom te očitanjem pikova za uzorak s pikovima karakterističnim za standarde (22) spektroskopska

analiza za uzorak 3 pokazala je da je taj uzorak smjesa struvita (S) i hidroksikarbonat apatita (HCAP).

Uočeno je da spektri 3. a-c (Slika 3.) uzorkovani za ispitanicu br. 3. na istom stentu ne daju jednoznačne podatke za sastav uzorka, enkrustata izlučenom na stentu. Spektri uzoraka 3. a-c odgovaraju spektrima za spojeve hidroksikarbonat apatit (HCAP) sa primjesom struvita (S), (spektar 3 a), čistom dikalcijfosfatu dihidratu DCPD-u (spektar 3 b) te smjesi hidroksiapatita (HAP) s primjesama dikalcijfosfata dihidrata (DCPD) i hidroksikarbonat apatita (HCAP), (spektar 3 c). Za još dvije ispitanice analiziran je sastav izlučenoga enkrustata. Podatci analize istaloženog enkrustata na protezi za pacijenticu br. 1. ukazuju na izlučivanje HCAP-a na stent, a za ispitanicu br. 4. izlučeni enkrustat na stentu bio je struvit (S) s tragovima HCAP-a, odnosno HAP-a.

SLIKA 3.
FT-IR spektri izlučenih uzoraka enkrustata „JJ“ proteze br. 3 (3, 3 a-c)
FIGURE 3.
FT-IR spectra of the samples encrustates extracted to the „JJ“stent No.3 (3, 3 a-c)



Dobiveni podatci za spektre uzoraka enkrustata snimljeni IR spektroskopijom korelirani su sa snimljenim spektrima primarnoga kamenca koji je detektiran za iste ipitanike kod recidivirajuće urolitijaze. Ti su spektri karakteristični za pojedine spojeve te se na taj način dobivaju podatci za sastav spoja, odnosno kamenca i/ili enkrustata. Tako je nađeno da su se u sastavu kamenca pojavili kod višestruko ponovljene urolitijaze kod ispitanice br. 3: kod jedne analize HAP i S, zatim DCPD (brušit) s primjesama HAP-a, a kod sljedećeg recidiva, odnosno analize kamenac je bio po sastavu čisti HAP. Primarni kamenac za pacijenticu br. 1. bio je smjesa koja je imala u sastavu hidroksiapatit (HAP) i struvit (S), a za pacijenticu br. 4. primarni kamenac imao je u svome sastavu cistin.

Ako se usporede rezultati analize primarnoga kamenca te izlučenih enkrustata na stentu (iako nisu uzorkovani u isto vrijeme pa ih se ne može usporediti u tom smislu), može se općenito reći da se po sastavu kamenac i enkrustati ne razlikuju drastično za pacijentice 3. i 1., kod obje se i u kamencu i u enkrustatu javljaju kalcijevi fosfati [hidroksiapatit (HAP), hidroksikarbonat apatit (HCAP), brušit (DCPD)] i/ili magnezijevamonijev fosfat (struvit, S).

Na Slici 4. pokazani su rezultati termogravimetrijske analize izlučenih enkrustata za pacijenticu br. 3. koji su potvrdili rezultate FT-IR analize za istu pacijenticu.

Iz slike je vidljivo da su i termogravimetrijske krivulje koje pokazuju raspad uzorka, odnosno spoja pod djelovanjem temperature različite za uzorke analizirane na tri različita

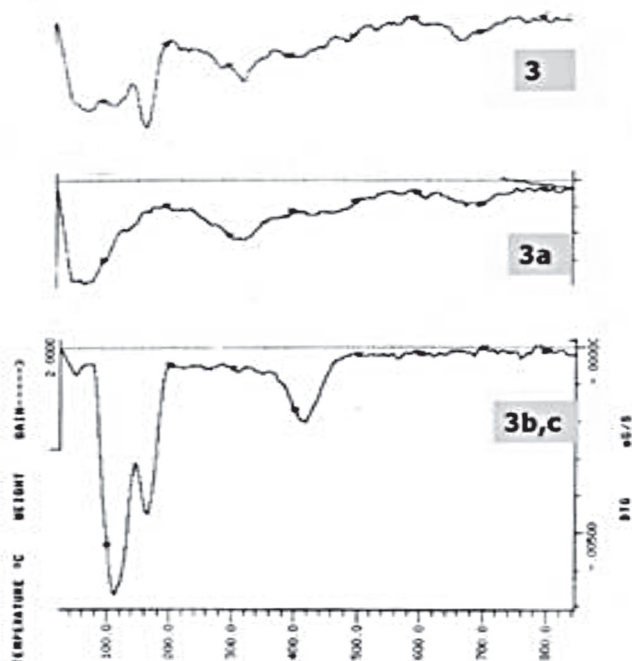
mjesta na stentu (Slika 4., krivulje 3 a-c) kao i za prosječni uzorak sa stenta (Slika 4., krivulja 3.). Slični rezultati dobiveni su za raspad HCAP-a pod djelovanjem temperature na termovagi za enkrustate pacijentice br. 1. a termogram uzorka enkrustata izlučen na stentu pacijentice br. 4. imao je krivulju tipičnu za termogram koji pokazuje raspad struvita.

ZAKLJUČAK

Zimskind i Finney opisuju relativno nisku incidenciju enkrustata stentova. Ipak, već rana klinička iskustva ukazuju na učestalije stvaranja enkrustata kod bolesnika s urolitijazom. Opisana uloga biofilma u taloženju enkrustata ne objašnjava enkrustate kojima glavna komponenta nije struvit ili apatit, a također niti povećanu incidenciju u „stone-formera“ u odnosu na ostale urološke bolesnike opskrbljene „JJ stentom“.

U ovom radu prikazani su preliminarni rezultati analize sastava enkrustata istaloženih na „JJ stentu“ za nekoliko ispitanika. Može se zaključiti da rezultati analize sastava istaloženih enkrustata nisu bili jednoznačni, a ni potpuno istoga sastava kao primarni kamenac koji je detektiran kod bolesnika. Istraživanja će se zbog toga nastaviti kod većega broja ispitanika, a odgovor bi mogla dati detaljnija studija većega broja faktora litogeneze u bolesnika s transureteralnom „JJ“ protezom (npr.: bakteriološki nalazi urina, „profil“ kiselosti mokraće, prošireni program metaboličke obrade uključujući inhibitore i promotore kristalizacije mokraće, usporedba kemijskoga sastava enkrustata i primarnoga kamenca).

SLIKA 4.
Termogrami uzoraka enkrustata „JJ“ proteze za ispitanicu br. 3 (3, 3. a-c)
FIGURE 4.
Thermograms of the encrustates „JJ“ stents for patients No.3 (3, 3. a-c)



Zahvala

Zahvaljujemo na potpori Ministarstvu znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske (projekti 219-2192190-2069, 219-2192190-2186 i 098-0982904-2951).

LITERATURA

1. Narasimham DL, Jacobsson B, Nyman U, Vijayan P. Primary double pigtail stenting as a treatment of upper urinary tract leaks. *J Urol.* 1990; 143:234-6.
2. Berger RE, Ansell JS, Tremann JA, Herz JH, Rattazzi LC, Marchioro TL. The use of self-retained ureteral stents in the management of urologic complications in renal transplant recipients. *J Urol.* 1980;124:781-2.
3. Kuveždić H, Tucak A, Grahovac B. War injuries of the kidney. *Injury.* 1996;27(8):557-9.
4. Tucak A, Petek Ž, Kuveždić H. War injuries of the ureter. *Mil Med.* 1997;162(5): 344-5.
5. Paddock RD, Stower MJ, Ferro MA, Smith PJB, Gingell JC. Double J stents. A review of 100 patients. *Br J Urol.* 1986; 58:629-33.
6. Pryor JL, Jenkins AD. Use of double – pigtail stents in extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol.* 1990; 143:475-8.
7. Libby JM, Maecham RB, Griffith DP. The role of silicone ureteral stents in extracorporeal shock wave lithotripsy of large renal calculi. *J Urol.* 1988;139:15-7.
8. Pode D, Shapiro A, Verstandig A, Pfau A. Use of internal polyethylene ureteral stents in extracorporeal shock-wave lithotripsy of staghorn calculi. *Eur Urol.* 1987;13:174-5.
9. Zimskind PD, Fetter TR, Wilkerson JL. Clinical use of long-term indwelling experience with 237 patients. *J Urol.* 1967; 97:481-91.
10. Finey RP. Experience with new double ureteral catheter stent. *J Urol.* 1978;120:678-81.
11. Mardis HK, Kroeger RM. Ureteral stents: materials. *Urol Clin N Amer.* 1988;15:471-9.
12. Denstedt JD, Wollin TA, Reid G. Biomaterials used in urology: current issues of biocompatibility, infection, and encrustation. *J Endourology.* 1998;12:493-500.
13. Reid G, Donstedt JD, Kang YS. Bacterial adhesion and biofilm formation on ureteral stents in vitro and in vivo. *J Urol.* 1992; 148:1592-4.
14. Farsi HMA, Mosli HA, Al-Zimaity MF, Bahnassy AA, Alvarez M. Bacteriuria and colonization of double-pigtail ureteral stents: long-term experience with 237 patients. *J Endourol.* 1995; 9:469-72.
15. Saltzman B. Ureteral stents: indications, variation and complications. *Urol Clin North Am* 1988;15:481-91.
16. Kuveždić H, Tucak A. Symptoms arising from double J stents - clinical assessment. Abstracts Book, XXIIInd Congress Societe Internationale d'Urologie. Sevilla, 1991.
17. El-Faqih SR, Shamsuddin AB, Chakabarti A. Polyurethane internal stents in treatment of stone patients: morbidity related to indwelling times. *J Urol.* 1991;146:1487-91.
18. Reid G, Denstedt JD, Kang YS. Bacterial adhesion and biofilm formation on ureteral stents in vitro and in vivo. *J Urol.* 1992; 148:1592-4.
19. Farsi HMA, Mosli HA, Al-Zemaity MF, Bahnassy AA, Alvarez M. Bacteriuria and colonization of double-pigtail ureteral stents: long term experience with 237 patients. *J Endourol.* 1995;9:469-72.
20. Morris NS, Stickler DJ. The effect of urease inhibitors on the encrustation of urethral catheters. *Urol Res.* 1998;26:275-9.
21. Cormio L, La Forgia P, La Forgia D, Siitonen A, Ruutu M. Is it possible to prevent bacterial adhesion onto ureteric stents? *Urol Res.* 1997;25:213-6.
22. Hesse A, Molt E. Technik der Infrarot Spectroskopischen Harnstein Analyze. *J Klin Kem Klin Biocem.* 1982;12 20:861-73.

THE ENCRUSTATIONS OF „JJ“ URETERAL STENTS

*Hrvoje Kuveždić^{1,2}, Vesna Babić-Ivančić^{1,3}, Vatroslav Šerić⁴, Antun Tucak¹

¹Faculty of Medicine Osijek, J.J. Strossmayer University Osijek, J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Croatia

²Clinical Hospital Center Osijek, Department of urology, The Reference Center for Urolythiasis of Croatian Ministry of Health, J. Huttlerova 4, 31000 Osijek, Croatia

³Ruđer Bošković Institute, Bijenička 54, 10000 Zagreb, Croatia

⁴Clinical Hospital Center Osijek, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Croatia

Corresponding author: Hrvoje Kuveždić

Clinical Hospital Center Osijek, Department of urology, J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Croatia

Original scientific paper

ABSTRACT

Double J stent urethra or colloquially “JJ stent” is a thin rubber, plastic or silicone catheter that is placed between the renal pelvis and urinary bladder with a view of facilitating the flow of urine by bypassing organic or inorganic barrier at peoloureteral segment and along the ureter to vesicoureteral mouth.

Clarification of the role of biofilms within the urinary tract explains recurrent struvite and apatite urolithiasis. Production of urease and bacterial polysaccharides has been proven to be a key bacterial virulence factor involved in stone formation.

In this paper the first results of the extracted encrustates chemical analysis investigation were demonstrated. The results obtained by encrustates composition analysis were not uniform.

Key words: Encrustates - chemistry; Encrustates composition; Encrustates formation; Stents; Urolithiasis - urine, complications, therapy

Acknowledgements:

The support granted by Croatian Ministry of Science, education and sports (projects 219-2192190-2069, 219-2192190-2186 and 098-0982904-2951).