

Prognostičke vrijednosti serumskih parametara upale u djece s febrilnim infekcijama mokraćnoga sustava

Skitarelić, Nataša

Doctoral thesis / Disertacija

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:154769>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine
Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Nataša Skitarelić

**PROGNOSTIČKE VRIJEDNOSTI
SERUMSKIH PARAMETARA UPALE U
DJECE S FEBRILNIM INFEKCIJAMA
MOKRAĆNOGA SUSTAVA**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2016.



University of Zagreb

School of Dental Medicine

Nataša Skitarelić

**PROGNOSTIC VALUE OF SERUM
PARAMETERS OF INFLAMMATION IN
CHILDREN WITH FEBRILE URINARY
TRACT INFECTIONS**

DOCTORAL THESIS

Supervisor: Assoc.Prof. Zora Zakanj, MD, PhD.

Zagreb, 2016



Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Nataša Skitarelić

**PROGNOSTIČKE VRIJEDNOSTI
SERUMSKIH PARAMETARA UPALE U
DJECE S FEBRILNIM INFEKCIJAMA
MOKRAĆNOGA SUSTAVA**

DOKTORSKI RAD

Mentor: Izv.prof.dr.sc.Zora Zakanj, dr.med.

Zagreb, 2016.

Rad je izrađen u Općoj bolnici Zadar, Odjel za pedijatriju.

Voditelj rada: izv. prof. dr. sc. Zora Zakanj, dr.med.

Lektor hrvatskog jezika: Robert Nezirović, prof.
B. Peričića 5, 23000 Zadar, 098/9016684

Lektor engleskog jezika: Jasminka Bajlo, prof.
Put Vukića 23, 23000 Zadar, 098/9642434

SAŽETAK

Na osnovi kliničke slike nije moguće procijeniti mjesto, intenzitet i tijek infekcije mokraćnog sustava u dječjoj dobi. Cilj istraživanja je odrediti mogu li vrijednosti serumskih parametara upale (sedimentacija, prokalcitonin, C-reaktivni protein, fibrinogen, leukociti u perifernoj krvi, interleukin-6) doprinijeti u procjeni lokalizacije, intenziteta i tijeka infekcije mokraćnog sustava te nastanka ožiljenja bubrežnog parenhima, kao i procjeni postojanja vezikoureteralnog refluksa. Cilj je odrediti senzitivnost i specifičnost ispitivanih serumskih biomarkera. U istraživanje je uključeno 80 djece oboljele od infekcije mokraćnog sustava oba spola, do sedme godine života. Učinjene su: kemijska pretraga urina, mikrobiološka pretraga urina te su određene vrijednosti serumskih parametara upale u perifernoj krvi, ultrazvučna pretraga urotrakta, mikcijska cistouretrografija i statička scintigrafija bubrega. Od svih ispitanika 70,0% je imalo uredan scintigrafski nalaz. Kod 26,3% ispitanika nađena je blaga lezija bubrežnoga tkiva, dok kod 3,8% umjereno teška lezija. Svi ispitivani biomarkeri bili su statistički značajni za predikciju akutnog pijelonefritisa. Statistikom određena pripadnost skupini, kao i osjetljivost i specifičnost, pokazala je prokalcitonin kao najznačajniji biomarker za akutni pijelonefritis. Kod 58,33% ispitanika s pozitivnim scintigrafskim nalazom, ponovljena statička scintigrafija bubrega pokazala je ožiljenje nakon šest mjeseci. Ovi ispitanici imali su statistički značajno više vrijednosti C-reaktivnog proteina i fibrinogena te prokalcitonina tijekom infekcije mokraćnog sustava. Kod 36,25% ispitanika nađen je vezikoureteralni refluks različitoga stupnja. Sedimentacija iznad 59 mm/h povećava mogućnost za pripadnost skupini s refluksom za 4,48 puta. Za razlikovanje stupnjeva refluksa statistički su značajne leukocitoza i visoke vrijednosti prokalcitonina. Procjenom vrijednosti serumskih parametara upale može se izbjeći izlaganje djece invazivnim i neugodnim radiološkim pretragama.

SUMMARY

Prognostic value of serum parameters of inflammation in children with febrile urinary tract infections

Introduction: Acute pyelonephritis is an inflammation of the kidneys and the renal parenchyma channel system. Unrecognized and inadequately treated in childhood, it can cause renal scarring, permanent damage to the renal parenchyma and permanent damage to kidney function. Renal scarring leads to the occurrence of late complications such as hypertension, preeclampsia, and chronic renal disease. Based on the clinical picture, it is not always possible to estimate a clear position, intensity and course of urinary tract infection and the possible risk of renal scarring. Therefore, it is important to distinguish between acute pyelonephritis from lower urinary tract infection. This difference affects the selection of the type of treatment and the decision to further nephrology treatment and monitoring of patients.

Objective: The objective of this study was to determine whether the value of some serum parameters of inflammation (sedimentation rate, procalcitonin, C-reactive protein, fibrinogen, the number of leukocytes in peripheral blood, interleukin -6) can contribute to the assessment of the localization (acute pyelonephritis or infection of the lower urinary tract), intensity and course of urinary tract infections among children. In addition, the aim of the research was to examine whether the value of the tested serum parameters of inflammation contribute to the assessment of occurrence of renal scarring of the renal parenchyma, as well as whether the value of these biomarkers contributes to the assessment of the vesicoureteral reflux (VUR). Besides that, the aim was to determine the sensitivity and specificity of test serum biomarkers of inflammation. Such an assessment would help the clinician in deciding on appropriate therapy implementation, conducting further nephrology processing which includes scintigraphy and invasive radiological examination, such as voiding cystourethrogram (VCUG). Assessing the value of some serum parameters of inflammation, the clinician would avoid unnecessary and potentially harmful exposure of children to invasive radiological examinations. Only clearly defined target groups of children would be the only to further undergo radiological processing.

Patients and methods: The prospective study included 80 children with urinary tract infections of both genders, aged one month to seven years, with a body temperature of more than 38°C, leukocyturia (more than 10 white blood cells per field of view) and the finding of a positive urine culture ($\geq 10^5$ cfu / ml urine sample taken with sterile urine collector or catheter). In each patient besides routine laboratory tests, chemical urine tests and

microbiological urine analysis were performed and values of test serum parameters of inflammation in the peripheral blood were determined. In 15 cases IL-6 was determined in the serum. Ultrasound urinary tract research was performed with all patients, and potential damage to the renal tissues was examined by scintigraphy with 99mTc-dimercaptosuccinic acid scan in the first week of illness. On the fourth and tenth day of treatment, laboratory blood control, urine tests and microbiological urine testing were performed with all patients. Patients showing moderate and severe renal scintigraphic lesions were examined using the same treatment six months after they had recovered from the disease. Throughout the following month, after a urinary tract infection, all examinees underwent voiding cystourethrogram.

The data obtained during the test were statistically analyzed. The analysis used statistical support for IBM SPSS Statistics, version 21.0. Data are presented in tables and graphs. Differences between quantitative values were obtained by Kruskal - Wallis test. Differences in categorical variables were analyzed by χ^2 - test. The analysis of the sensitivity curve determined the limit of certain biochemical markers in the prediction of acute pyelonephritis, renal scarring, sonographic findings of hydronephrosis and VUR. Significant limits were used in the binary regression model predicting individual disorders to determine the importance of each biochemical marker. All P values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results: From a total of 80 subjects, over two-thirds consisted of girls. All 80 patients had a fever higher than 38 ° C, leukocyturia and positive urine culture finding. With regards to scintigraphy, the patients were divided into those with an infection of the lower urinary tract and those with AP. Of all patients, 70.0% had normal 99mTc-DMSA scintigraphy. In 26.3% of the patients, mild lesions of the renal tissue were found, while in 3.8% moderately severe lesions were found. Subjects with AP were significantly older, had significantly higher values of ESR, CRP, PCT, fibrinogen and leukocytes in serum ($p < 0.05$). All tested serum biomarkers were statistically significant in predicting acute pyelonephritis ($p < 0.05$), except for IL-6. Given the statistics of affiliation to the group, as well as sensitivity and specificity, the most important serum biomarker for acute pyelonephritis was PCT. In 14 patients (58.33%) out of 24 with a positive scintigraphy, repeated static scintigraphy showed renal scarring after six months of illness. These patients had significantly higher values of CRP and fibrinogen and PCT during a urinary tract infection, $p < 0.05$.

All patients underwent ultrasound examination of the urinary system, and in 41 patients (51.25%) ultrasound showed the expansion of canal systems (hydronephrosis) of varying degrees. Ultrasound changes in terms of hydronephrosis statically were significantly more

frequent among boys in our group of patients, ($p < 0.05$).

From a total of 80 patients suffering from urinary tract infection, in 36.25% of the patients vesicoureteral reflux of varying degrees was found. ESR is a statistically significant predictor of being member of the VUR. ESR above 59 mm / h increases the possibility of belonging to a group with VUR by 4.48 times, $p < 0.05$. Patients with higher VUR (third and fourth degree) had significantly higher values of leukocytes and serum PCT as compared to patients with lower VUR degree (first and second degree), $p < 0.05$. In comparing the group of patients with acute pyelonephritis and lower urinary tract infection statistically significant differences were not found between the two groups with regard to the existence of VUR, $p > 0.05$. IL-6 in our study did not show statistically significant prognostic value in any examined trait. The most common isolated cause of urinary tract infections was E. coli, isolated in 92.5% of patients.

Conclusions: Our study showed that all the examined serum parameters of inflammation, except IL-6, are statistically significant confirmation of acute pyelonephritis in children, and the PCT proved to be the most important among them. In renal scarring, our results highlight CRP as the most important predictive factor for renal scarring, while statistically significant proved to be fibrinogen and PCT. The serum biomarker of inflammation which demonstrated statistically significant predictive value in the existence of all degrees of VUR in children with urinary tract infection was ESR. To distinguish the degrees of VUR (first and second in relation to the third and fourth) elevated leukocyte levels and the high value of the PCT showed as being statistically significant biomarkers. Therefore, patients with urinary tract infections and high value of ESR, PCT and white blood cells in serum, need additional patient treatment with VCUG.

Key words: serum biomarkers; urinary tract infections; children

SAŽETAK

Uvod: Akutni pijelonefritis je upala parenhima bubrega i bubrežnog kanalnoga sustava. Neprepoznata i neadekvatno liječena, u dječjoj dobi, može uzrokovati ožilčenje bubrega, trajno oštećenje bubrežnog parenhima te trajno oštećenje funkcije bubrega. Ožilčenje bubrega dovodi do pojave kasnih komplikacija kao što su hipertenzija, preeklampsija i kronična bubrežna bolest. Na osnovi kliničke slike nije uvijek moguće procijeniti jasno mjesto, intenzitet i tijek infekcije mokraćnog sustava te mogući rizik nastanka bubrežnog ožilčenja. Stoga je važno razlikovati akutni pijelonefritis od infekcije donjeg mokraćnog sustava. Navedena razlika utječe na odabir i vrstu terapije te na odluku o daljnjoj nefrološkoj obradi i praćenju bolesnika.

Cilj: Cilj istraživanja bio je odrediti mogu li vrijednosti nekih serumskih parametara upale (sedimentacija, prokalcitonin, C-reaktivni protein, fibrinogen, broj leukocita u perifernoj krvi, interleukin-6) doprinijeti u procjeni lokalizacije (akutni pijelonefritis ili infekcija donjeg mokraćnog sustava), intenziteta i tijeka infekcije mokraćnog sustava kod oboljele djece. Uz to, cilj istraživanja je bio ispitati mogu li vrijednosti ispitivanih serumskih biomarkera upale doprinijeti u procjeni nastanka ožilčenja bubrežnog parenhima, kao i mogu li vrijednosti tih parametara doprinijeti u procjeni postojanja vezikoureteralnog refluksa (VUR-a). Osim toga, cilj je bio odrediti senzitivnost i specifičnost ispitivanih serumskih parametara upale. Ovakva procjena pomogla bi kliničaru u odluci o provođenju odgovarajuće terapije, provođenju daljnje nefrološke obrade koja obuhvaća scintigrafske pretrage te invazivne radiološke pretrage, poput mikcijske cistouretrografije. Procjenom vrijednosti nekih serumskih parametara upale izbjeglo bi se izlaganje djece invazivnim i neugodnim radiološkim pretragama. Radiološki bi se dalje obrađivala samo jasno definirana, ciljna skupina djece.

Ispitanici i postupci: U prospektivno istraživanje bilo je uključeno 80 djece oboljele od infekcije mokraćnog sustava oba spola, starosti od mjesec dana do sedam godina života, s tjelesnom temperaturom većom od 38°C, nalazom leukociturije (više od 10 leukocita po vidnom polju) te nalazom pozitivne urinokulture ($\geq 10^5$ kolonija/ml urina uzetom sterilnim sakupljačem urina ili kateterom). Kod svakog bolesnika učinile su se, osim rutinskih laboratorijskih pretraga, kemijske pretrage urina, mikrobiološka pretraga urina te su se odredile vrijednosti ispitivanih serumskih parametara upale u perifernoj krvi. Kod 15 ispitanika u serumu je određen interleukin-6. Kod svih ispitanika učinila se ultrazvučna pretraga mokraćnog sustava (UZV), a potencijalna oštećenja bubrežnoga tkiva ispitala su se statičkom scintigrafijom s ^{99m}Tc -dimerkaptosukciničnom kiselinom u prvih tjedan dana

bolesti. Svim ispitanicima su se četvrtog i desetog dana terapije uzele kontrolne laboratorijske pretrage krvi i urina te mikrobiološka pretraga urina. Bolesnici koji su pokazali umjerene i jake scintigrafske lezije bubrega, bili su kontrolirani istom pretragom šest mjeseci nakon preboljele bolesti. Kroz sljedećih mjesec dana, nakon infekcije mokraćnog sustava, kod svih ispitanika učinila se mikcijska cistouretrografija (MCUG).

Dobiveni podaci tijekom ispitivanja statistički su obrađeni. U analizi se koristila statistička podrška IBM SPSS Statistics, verzija 21.0. Podaci su prikazani tablično i grafički. Razlike između kvantitativnih vrijednosti dobivene su Kruskal - Wallisovim testom. Razlike u kategorijskim varijablama analizirane su χ^2 - testom. Analizom krivulje osjetljivosti odredila se granična vrijednost pojedinih biokemijskih markera u predikciji akutnog pijelonefritisa (AP), bubrežnog ožiljčenja, ultrazvučnih nalaza hidronefroze te VUR-a. Značajne granične vrijednosti korištene su u binarnom regresijskom modelu predikcije pojedinog poremećaja, kako bi se utvrdio značaj pojedinog biokemijskog parametra. Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnima.

Rezultati: Od ukupno 80 ispitanika, više od dvije trećine njih činile su djevojčice. Svih 80 ispitanika imalo je vrućicu višu od 38°C, nalaz leukociturije te nalaz pozitivne urinokulture. Obzirom na scintigrafski nalaz ispitanici su podjeljeni na ispitanike s infekcijom donjeg mokraćnog sustava i na ispitanike s akutnim pijelonefritisom. Od ukupnog broja ispitanika 70,0% ih je imalo uredan 99mTc-DMSA scintigrafski nalaz. Kod 26,3% ispitanika nađena je blaga lezija bubrežnog tkiva, dok je kod 3,8% nađena umjereno teška lezija. Ispitanici s AP su statistički značajno stariji, imaju značajno više vrijednosti sedimentacije, C-reaktivnog proteina (CRP), prokalcitonina (PCT), fibrinogena i leukocita u serumu ($p < 0,05$). Svi ispitivani serumski biomarkeri bili su statistički značajni za predikciju akutnog pijelonefritisa ($p < 0,05$), izuzev interleukina-6 (IL-6). Uzevši u obzir statistikom određenu pripadnost skupini, kao i osjetljivost i specifičnost, najznačajniji je serumski biomarker za akutni pijelonefritis PCT. Kod 14 ispitanika (58,33%), od ukupno 24 s pozitivnim scintigrafskim nalazom, ponovljena statička scintigrafija bubrega pokazala je ožiljčenje nakon šest mjeseci od bolesti. Ovi ispitanici imali su statistički značajno više vrijednosti CRP-a i fibrinogena te PCT-a tijekom infekcije mokraćnog sustava, $p < 0,05$.

Kod svih ispitanika učinjen je ultrazvučni pregled mokraćnog sustava, a kod 41 ispitanika (51,25%) ultrazvučno je viđeno proširenje kanalnih sustava (hidronefroza) bubrega različitoga stupnja. Ultrazvučne promjene u smislu hidronefroze u našoj grupi ispitanika statistički su značajno bile češće kod dječaka, ($p < 0,05$).

Od ukupno 80 ispitanika oboljelih od febrilne infekcije mokraćnog sustava, kod 36,25% ispitanika nađen je vezikoureteralni refluks različitog stupnja. Sedimentacija je statistički značajan prediktor za pripadnost skupini s VUR-om. SE iznad 59 mm/h povećava mogućnost za pripadnost skupini s VUR-om za 4,48 puta, $p < 0,05$. Ispitanici s višim stupnjem VUR-a (treći i četvrti stupanj) imali su statistički značajno više vrijednosti leukocita u serumu i prokalcitonina u odnosu na ispitanike s nižim stupnjem VUR-a (prvi i drugi stupanj), $p < 0,05$. Usporedbom grupa ispitanika s akutnim pijelonefritisom i infekcijom donjeg mokraćnog sustava, nije se našlo statistički značajne razlike između dvije ispitivane grupe s obzirom na postojanje VUR-a, $p > 0,05$. IL-6 u našem ispitivanju nije pokazao statistički značajne prognostičke vrijednosti u niti jednom ispitivanom svojstvu. Najčešći izolirani uzročnik infekcije mokraćnog sustava bila je *E.coli*, izolirana kod 92,5% ispitanika.

Zaključci: Naše istraživanje pokazalo je da je su svi ispitivani serumski parametri upale, osim IL-6, statistički značajni za potvrdu akutnog pijelonefritisa kod djece, a PCT se pokazao kao najznačajniji među njima. Kod bubrežnog ožiljenja naši rezultati ističu CRP kao najznačajniji prediktivni čimbenik za nastanak bubrežnog ožiljenja, a statistički značajnim pokazali su se još fibrinogen i PCT. Serumski biomarker upale koji je pokazao statističku značajnu prediktivnu vrijednost za postojanje svih stupnjeva VUR-a kod djece s infekcijom mokraćnog sustava bila je sedimentacija. Za razlikovanje stupnjeva VUR-a (prvi i drugi u odnosu na treći i četvrti) statističku značajnost pokazale su povišene vrijednosti leukocita u serumu i visoke vrijednosti PCT-a. Stoga bi kod bolesnika s infekcijom mokraćnog sustava i visokim vrijednostima SE, PCT-a i leukocita u serumu, bila potrebna dodatna obrada bolesnika, kao što je MCUG.

Ključne riječi: serumski parametri upale; infekcije mokraćnog sustava; djeca

POPIS OZNAKA I KRATICA

AP – akutni pijelonefritis

CRP – C reaktivni protein

Tc 99m - DMSA –statička scintigrafija s tehnejem vezanim za dimerkaptosukciničnu kiselinu

Fg - fibrinogen

IDMS – infekcija donjeg mokraćnog sustava

IL-6 – interleukin 6

IMS – infekcija mokraćnog sustava

L-leukociti

MCUG – mikcijska cistouretrografija

PCT- prokalcitonin

RNCG – radionuklidna cistografija

SE - sedimentacija

UZV – ultrazvuk

VUR – vezikoureteralni refluks

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Infekcije mokraćnog sustava.....	2
1.1.1 <i>Podjela infekcija mokraćnog sustava.....</i>	<i>2</i>
1.1.2 <i>Epidemiologija</i>	<i>3</i>
1.1.3 <i>Etiologija i patogeneza.....</i>	<i>3</i>
1.1.4 <i>Klinička slika.....</i>	<i>5</i>
1.1.5 <i>Laboratorijska obrada</i>	<i>6</i>
1.1.6 <i>Liječenje</i>	<i>11</i>
1.1.7 <i>Vezikoureteralni refluks</i>	<i>13</i>
1.2 Metode pretrage mokraćnog sustava	15
1.2.1 <i>Ultrazvuk</i>	<i>16</i>
1.2.2 <i>Mikcijska cistouretrografija</i>	<i>18</i>
1.2.3 <i>Scintigrafija bubrega.....</i>	<i>19</i>
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	21
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	23
4. REZULTATI.....	27
5. RASPRAVA	69
6. ZAKLJUČCI.....	82
7. POPIS LITERATURE.....	86
8. ŽIVOTOPIS	99

1. UVOD

1.1 Infekcije mokraćnog sustava

Mokraćni sustav čine bubrezi sa svojim kanalnim sustavima i mokraćovodi (gornji dio mokraćnog sustava) te mokraćni mjehur i mokraćna cijev (donji dio mokraćnog sustava). Pojam infekcije mokraćnog sustava označava invaziju mikroorganizama u njegova tkiva. Pri tome je karakteristična pojava mikroorganizama u urinu koji je primarno sterilan (1). Promjene u tkivu koje nastaju kao posljedica infekcije pojedinih dijelova mokraćnog sustava nazivamo upalom.

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) su nakon infekcija dišnih puteva najčešće infekcije dječje dobi (1,2). Zahvaćaju i do 10% dječje populacije, značajan su uzrok morbiditeta te mogući uzrok trajnog ožiljčenja bubrega i kasnih komplikacija, kao što su hipertenzija i kronično zatajenje bubrega (3). Infekcije mokraćnog sustava obuhvaćaju niz kliničkih sindroma i bolesti koje se osim po lokalizaciji, anatomskom i funkcionalnom statusu mokraćnog sustava, međusobno razlikuju u epidemiologiji, poremećaju općeg stanja, lokalnim simptomima, riziku od nastanka komplikacija i recidiva te potrebi za antimikrobnom terapijom (4).

1.1.1 Podjela infekcija mokraćnog sustava

Na osnovi kliničkih simptoma razlikujemo simptomatske i asimptomatske upale mokraćnog sustava, akutne i recidivne; na osnovi patogeneze dijelimo ih na komplicirane (uslijed prisutnih anomalija mokraćnog sustava) i nekomplicirane (u normalnom mokraćnom sustavu); na osnovi životne dobi u kojoj se javljaju na novorođenačku, infekciju djeteta do dvije godine, infekciju predškolskoga djeteta i infekciju školskoga djeteta. Prema lokalizaciji razlikujemo upale gornjeg i upale donjeg mokraćnog sustava, odnosno akutni pijelonefritis, akutni cistitis, te infekcije mokraćnog sustava neutvrđene lokalizacije. Infekcije mokraćnog sustava neutvrđene lokalizacije javljaju se kod 10-20% djece s IMS (3). Djeca su sklona širenju upale na cijeli mokraćni sustav, pa se tada radi o cistopijelonefritisu. Asimptomatska bakteriurija je definirana odsustvom kliničkih simptoma mokraćne infekcije, s nalazom značajne bakteriurije, dok se u djece s kliničkim simptomima cistitisa, a bez bakteriurije, radi o cistouretralnom sindromu.

1.1.2 Epidemiologija

Učestalost infekcija mokraćnog sustava razlikuje se od istraživanja do istraživanja te je ovisna o dobi i spolu djeteta. Drži se da je učestalost simptomatske IMS-a od 1 do 3% za djecu do 11 godina te da je posljednjih godina u porastu, s prevalencijom do 3% za dječake i 8 % za djevojčice do 7 godina, odnosno 3,6% i 11,3% za uzrast do 16 godina (5). Učestalost IMS-a je najveća u male djece, pa oko 5% dojenčadi koja se zbog akutno nastalog febriliteta javlja liječniku boluje od IMS, a u 2% djece mlađe od 5 godina uzrok akutnom febrilnom stanju je IMS (6). U prvim mjesecima života dominiraju dječaci (5,4:1) (2,7). To se povezuje s većom učestalošću kongenitalnih anomalija mokraćnog sustava u muške dojenčadi (6). Djevojčice češće obolijevaju od dječaka od druge godine života s tendencijom porasta do školske dobi, tako da odnos spolova djevojčice : dječaci iznosi 10:1.

Dojenčad i djeca do druge godine života imaju veći rizik oštećenja bubrega u IMS-a, a također i veću učestalost anomalija. Stoga, upravo ovu populaciju valja prepoznati kao visokorizičnu (8). Osim što su česte, infekcije mokraćnog sustava imaju sklonost ponavljanju te se ponovna upala može očekivati u više od 50% oboljelih. Kod 75% djevojčica recidiv se javlja unutar tri godine od prve infekcije, a najveći rizik recidiva je unutar prve dvije godine života, osobito u djevojčica s VUR-om, poremećajem mokrenja ili opstipacijom (9). Za razliku od relapsa kod kojeg je ponovna upala izazvana istim uzročnikom, reinfekcija je ponovljena upala, ali izazvana drugim uzročnikom (2,10).

1.1.3 Etiologija i patogeneza

Učestalost pojedinih uzročnika razlikuje se ovisno o dobi te prisutnosti rizičnih čimbenika za IMS. Devedeset posto uzročnika upala mokraćnog sustava su Gram - negativni uzročnici iz crijeвне flore. Enterobakterije su najčešći uzročnici nekomplikiranih primarnih i rekurentnih IMS djece u općoj populaciji, a 70-90% uzrokuje *E. coli*. Po učestalosti zatim slijede *Klebsiella species* (12%), *Proteus mirabilis* (8%), *Enterobacter* te *Pseudomonas aeruginosa* (9%) (6). *Proteus mirabilis* češći je uzročnik IMS u dječaka starijih od godinu dana (6). Od Gram-pozitivnih bakterija uropatogene su *Streptococcus haemolyticus*, *Enterococcus* te *Staphylococcus saprophyticus* (manje od 5% izolata) (2,11). Ostali mikroorganizmi kao *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.* ili *Candida albicans* se nađu u kompliciranim i bolničkim IMS-a, te u imunokompromitiranih

bolesnika (11). Također, uzročnici upala mokraćnog sustava mogu biti i mikoplazme, klamidije, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, pa i adenovirusi. Najčešće su prve nekomplikirane IMS uzrokovane *E. coli*, a njihova pojavnost se smanjuje u ponavljanim i kompliciranim IMS-a (12).

Asimptomatska bakteriurija je uzrokovana manje virulentnim oblicima bakterija, L oblicima, tj. bakterijama koje su izgubile stanični zid pod utjecajem antibiotika, pa se mogu razmnožavati u mokraćnom sustavu, ali s manjom virulentnošću.

Mokraćni sustav je zatvoren sterilan prostor, a najčešći mehanizam nastanka infekcije je retrogradnom ascenzijom bakterija iz uretre u više dijelove urogenitalnog sustava (6,13). U ranoj životnoj dobi, tijekom prvih 8-12 tjedana života bolest se može razviti zbog hematogene diseminacije bakterija. Uzročnici upale koloniziraju perineum i vanjsko ušće uretre te ascendiraju u uretru, mokraćni mjehur te dalje u gornji mokraćni sustav. Takav način širenja je rijedak kod novorođenčadi (naročito muške), gdje je češći put nastanka IMS-e krvnim putem, u Gram-negativnoj sepsi. Rjeđe je žarište infekcije sam bubreg odakle se bakterije diseminiraju u krv te ponovo zahvate bubreg i stvore multiple apscese u tkivu bubrega.

Nastanak, lokalizacija, jačina i posljedice IMS ovise o međudjelovanju uzročnika i domaćina (14). Nastanak infekcije pospješiti će poremećaj prirodnih obrambenih mehanizama domaćina, uz poremećaj normalne urodinamike te postojanje kongenitalnih opstruktivnih anomalija. Mokraćni sustav ima niz obrambenih mehanizama, a najvažniji je antegradni protok urina od bubrega prema mokraćnoj cijevi, što rezultira mehaničkim čišćenjem mokraćnog sustava. Urin ima obrambene mehanizme kao što su: niski pH, visoka koncentracija ureje, visoka osmolalnost, prisutnost lizozima i Tamm Horsfalovog proteina kojeg sintetiziraju epitelne stanice uzlaznog kraka Henlejeve petlje i distalnih tubula, a djeluje kao antiadherencijski čimbenik za uropatogenu *E. coli* koja ima fimbrije tipa 1. Uz to uroepitel izlučuje i glukozamine, što uz produkciju sekretornog IgA, stvara mucinozni sloj i otežava prijanjanje bakterija za sluznicu mokraćnog sustava (6). Proizvode se i defenzini i druge tvari. Infekcija započinje kolonizacijom periuretralne sluznice bakterijama koje su podrijetlom iz crijeвне flore. Uropatogene bakterije prijanjaju za uroepitelne stanice vezujući se za specifične receptore uz pomoć adhezina smještenih na fimbrijama *E. coli*. Fimbrije tipa 1 su najvažniji virulencijski čimbenik u razvoju IMS, te ih ima na površini oko 80% uropatogene *E. coli*. Fimbrije tipa P su drugi po značenju virulencijski čimbenik, važni u procesu ascenzije u gornje dijelove mokraćnog sustava te nastanku pijelonefritisa (6). Osim fimbrija, uropatogene bakterije posjeduju cijeli niz virulencijskih čimbenika: protektine koji ih štite od fagocitoze i lize, toksine, siderofore i sl. Sve to pokazuje da razvoj i težina IMS ovisi o odnosu osobina

uzročnika i domaćina te poremećaj bilo kojeg od obrambenih mehanizama domaćina rezultira povećanom dispozicijom za nastanak infekcije. Predisponirajući čimbenici za izazivanje IMS su i kongenitalne anomalije mokraćnog sustava (opstruktivske anomalije, neurogeni mjehur, disfunkcija crijeva i mjehura, fimioza u muške djece, kratka uretra u ženske djece, bijela rasa, promijenjena crijeva flora, imunokompromitirana stanja). Najznačajniji rizični čimbenici su anomalije urotrakta koje pogoduju stazi urina, pa stoga češćoj infekciji, posebno u djece s vezikoureteralnim refluksom (VUR), zatim opstipacija, poremećaji mokrenja, jatrogezi uzroci kao kateterizacija ili instrumentacija urotrakta (15). Veća sklonost infekcijama mokraćnog sustava pripisuje se i genskim čimbenicima rizika, kao što su manjak sekretornih IgA u odraslih žena, veća gustoća uroepitelnih receptora te mutacije gena za TLR i CXCR1 (15). Zbog toga je važno IMS prepoznati na vrijeme, unatoč nespecifičnoj kliničkoj slici te otkriti moguću kongenitalnu anomaliju ili drugi dispozicijski čimbenik. Time bi se pravodobno krenulo s liječenjem infekcije i izbjeglo komplikacije u vidu bubrežnog ožiljenja, hipertenzije, kronične bubrežne bolesti.

1.1.4 Klinička slika

Klinički simptomi upale mokraćnog sustava razlikuju se ovisno o dobi djeteta, lokalizaciji i jačini upalne reakcije. Klinički simptomi također utječu na izbor i trajanje antimikrobnog liječenja, upućuju na slikovnu obradu i određuju prognozu bolesti. Klinički se razlikuju tri oblika infekcija mokraćnog sustava: pijelonefritis, cistitis i asimptomatska bakteriurija (15).

Što je dijete mlađe, izraženiji su nespecifični opći simptomi upale. U novorođenčadi pijelonefritis se može prezentirati žuticom, poteškoćama u hranjenju ili pak klasičnom slikom sepse (16). Tjelesna temperatura ne mora biti povišena. Febrilitet u dojenčadi može biti jedini simptom bolesti. Tjelesna temperatura veća od 39° C koja traje 24 sata, bez jasnog žarišta bolesti, neizostavno zahtjeva analizu urina. Mogu se javiti nemir, pospanost, gubitak apetita, proljev, povraćanje, plač pri mokrenju ili neugodan zadah urina. Uz to, mogu se javiti konvulzije, poteškoće s disanjem, nemir, meteorizam (11). U djece starije od 2 godine simptomi pijelonefritisa su izraženiji u vidu febriliteta uz zimice i tresavice, bolova lumbalno ili u trbuhu, gubitka teka, mučnine, povraćanja te rjeđe poremećaja mokrenja.

S porastom životne dobi klasični simptomi IMS-a su izrazitiji (11). Javljaju se dizurija, polakizurija, sekundarna enureza, bol u trbuhu, suprapubično i lumbalno, hitnost pri mokrenju

ili inkontinencija hitnosti, što su znakovi zahvaćenosti donjeg mokraćnog sustava (2,11,17,18).

Što se infekcije češće ponavljaju, simptomi su sve manje izraženi, tako da prva IMS obično ima najžešće simptome. Prva infekcija mokraćnog sustava može, ali i ne mora biti povezana s anomalijama mokraćnog sustava, no ponavljane IMS-e svakako upućuju na pokretanje postupka za otkrivanje mogućih anomalija mokraćnog sustava. U oko trećine, pa čak i do dvije trećine djece, a osobito kod novorođenčadi, mogu se očekivati anomalije mokraćnog sustava, najčešće VUR.

S vremenom, kod ponavljanih IMS razvije se tolerancija na bakterijske endotoksine te se javljaju asimptomatske bakteriurije, uzrokovane manje virulentnim mikroorganizmima (2) s odsustvom piurije i simptoma bolesti.

1.1.5 Laboratorijska obrada

Klinička dijagnoza infekcije mokraćnog sustava temelji se na anamnezi, fizikalnom pregledu, te laboratorijskim nalazima piurije i bakteriurije pravilno prikupljenog uzorka urina. Fizikalni pregled se sastoji od pregleda abdomena, perineuma, sakralne regije i vanjskog spolovila te mjerenja krvnog tlaka djeci starijoj od tri godine. Važno je uočiti moguće prisustvo adhezija prepucija kod muške ili sinehija labija kod ženske djece.

Upala i njezin uzročnik dokazuju se analizom mokraće i nalazom signifikantne bakteriurije (19). Načini prikupljanja mokraće za analizu razlikuju se obzirom na dob djeteta, kliničke simptome i hitnost pregleda (20).

Prilikom uzimanja mokraće za analizu, preduvjet je ispravno uzimanje uzorka, pravilna toaleta i pranje spolovila. Preporuča se pranje spolovila običnom vodom i sapunom bez upotrebe dezinficijensa. Kod djece s uspostavljenim higijenskim navikama mokraća se prikuplja metodom čistog srednjeg mlaza, dok kod dojenčadi i djece koja još nisu uspostavila kontrolu mokrenja koristimo sterilne skupljače (plastične vrećice). Transuretralna kateterizacija je invazivna, ali pouzdana metoda dobivanja uzorka mokraće i primjenjuje se kod djece koja ne surađuju. Za prikupljanje nekontaminirane mokraće najbolja je suprapubična aspiracija urina, invazivna metoda koja se rijetko koristi. Senzitivnost i specifičnost te metode je 100%, no ne preporučuje se rutinski, osim u bolnicama (20,21,22).

Dobiveni uzorak mokraće se odmah mora pohraniti u hladnjak na 4 °C, kako ne bi došlo do porasta kontaminirajućih mikroorganizama. Ako je urin dobiven tehnikom srednjeg mlaza,

značajnom bakterijom se smatra detekcija $\geq 10^5$ CFU/ml svježeg urina. Ukupan broj bakterija koji se kreće od $\geq 10^4$ - 10^5 smatra se suspektom, a manje od 10^4 nesignifikantnom bakteriurijom. Međutim, ukoliko dijete ima simptome IMS-a, broj bakterija $\geq 10^4$ CFU/ml smatra se značajnim. Kada je urin uzet pomoću sterilnog skupljača (vrećice), na moguću bakteriuriju upućuje nalaz $>10^4$ CFU/ml urina u dječaka te $>10^5$ u djevojčica. Ukoliko se u ponavljanim uzorcima dokaže isti uzročnik u značajnom broju, vjerojatnost da se radi o IMS se kreće oko 95%. Ako je urin dobiven kateterizacijom, značajnim se smatra $\geq 10^4$ CFU/ml, dok je u uzorku dobivenom suprapubičnom aspiracijom značajan bilo koji broj bakterija (22, 23).

Urin je primarno sterilan te normalno ne sadrži bakterije. U cilju izolacije uzročnika, urin se pohranjuje na različita bakteriološka hranilišta. Nakon nalaza pozitivne urinokulture slijedi identifikacija uzročnika te određivanje osjetljivosti ili rezistencije na određene antimikrobne lijekove. Mikrobiološki nalaz, uključujući i rezultate antibiograma, u pravilu su dostupni nakon 48-72 h. Najčešći je uzročnik IMS jedna, rjeđe dvije bakterijske vrste (23). Manji broj klica tj. nesignifikantna bakteriurija ili prisutnost više vrsta bakterija u uzorku upućuju najčešće na kontaminaciju stolicom, nepravilno uzimanje urina ili nesterilnost skupljača mokraće. Također, nalaz nižeg broja bakterija može biti posljedica prekomjerne hidracije, učestalog mokrenja ili prethodne empirijske antimikrobne terapije (22,24). Broj klica između 10^4 i 10^5 u 1 ml urina budi sumnju na infekciju te pregled urina treba ponoviti.

U novije vrijeme se praktičnom i pouzdanom metodom dokazivanja bakteriurije u vanbolničkim uvjetima pokazala metoda »uranjanja hranjive podloge» (dip-slide, Uricult) kao semikvantitativna metoda (19,25).

Za dijagnosticiranje infekcije mokraćnog sustava važna je i biokemijska analiza mokraće. Njome se dokazuje prisutnost leukocita, eritrocita, bjelančevina, nitrita, te kiselost i izgled mokraće. Patološkim se uzima nalaz >10 leukocita u mm^3 mokraće (>20 leukocita za žensku djecu) dobivenog srednjim mlazom, odnosno >50 leukocita u mm^3 mokraće dobivenog pomoću vrećice skupljača mokraće (2,26). Nalaz leukocit esteraza pozitivnog testa i/ili pozitivnog nitritnog testa, uz mikroskopski dokazanu leukocituriju, zahtijevaju mikrobiološku kulturu urina. Prije započetog antimikrobnog liječenja, preporučuju se laboratorijske pretrage krvi, kao sedimentacija eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP) i krvna slika. Od ostalih testova potrebno je istaknuti kreatinin, elektrolite seruma, rjeđe hemokulturu indiciranu u febrilne novorođenčadi i dojenčadi mlađe od 2 mjeseca (9).

U svakog febrilnog dojenčeta bez jasno utvrđenog žarišta infekcije, s poremećajem općeg stanja te u djece s pozitivnom obiteljskom anamezom o recidivnim infekcijama mokraćnog

sustava, anomalijama urotrakta te saznanjem o fetalnoj hidronefrozi, indicirana je analiza urina.

U djece sa simptomima IMS-a, patološkim biokemijskim nalazom mokraće i uzastopnim neizoliranjem uzročnika, neophodno je posegnuti za posebnim hranilištima i uzgojem drugih mikroorganizama te eventualno za serološkom dijagnostikom virusa (20).

1.1.5.1 Serumski parametri upale

Prokalcitonin (PCT) je serumski parametar upale (biomarker) visoke specifičnosti za otkrivanje pacijenata sa sepsom i vrlo koristan za dijagnosticiranje bakterijskih, gljivičnih i parazitarne infekcije. Marker akutne upale kao što je broj leukocita u serumu, CRP, citokini koristili su se i danas se koriste za dijagnozu upale i infekcije, ali zbog niske specifičnosti razvila se potreba za otkrivanjem specifičnijih laboratorijskih testova. PCT je otkriven devedesetih godina prošlog stoljeća, a od prije nekoliko godina se koristi u Europi i odobren je od FDA u SAD-u. Prokalcitonin je prekursor hormona kalcitonina odgovornog za homeostazu kalcija (27). Serumna koncentracija PCT je normalno niža od 0.05 ng/ml, ali u uvjetima sistemske upale, posebno bakterijske infekcije, PCT se proizvodi u visokim količinama u drugim tkivima. Može se mjeriti već unutar dva do četiri sata od početka upale i dostiže vrhunac unutar 6-24 sata. Sastoji se od 116 aminokiselina, a proizvode ga parafolikularne C stanice štitnjače. Razina PCT-a značajno raste u sistemskim infekcijama u usporedbi s ostalim parametrima upale. Fiziološka funkcija porasta PCT-a u bakterijskim infekcijama je još uvijek nejasna, ali svakako porast njegove razine pomaže u dijagnozi upalnog procesa. Tada ga produciraju stanice pluća i crijeva. Nema značajnog porasta PCT-a u virusnim i ne-infektivnim upalama. Poluvrijeme života PCT-a je 25-30 sati. Važno je da porast PCT u infekcijama nije praćen porastom kalcitonina ili padom razina kalcija u serumu. PCT se koristi kao marker u teškim sepsama uzrokovanim bakterijama i u korelaciji je sa stupnjem jačine sepse. Ima veću senzitivnost (85%) i specifičnost (91%) za razlikovanje pacijenata sa sistemskim upalnim odgovorom (SIRS-om) i sepsom, u usporedbi s drugim citokinima, kao što su interleukin 2, interleukin 6, interleukin 8, CRP, tumor nekrotizirajući faktor TNF- α .

Kod zdravih ljudi je razina PCT-a vrlo niska (poluvrijeme života u plazmi je samo nekoliko minuta) tako da se razine niže od 0.1 ng/ml ne mogu detektirati standardnim metodama. Budući da u slučaju infekcije razina PCT-a rapidno raste kroz dva do šest sati i dostiže

maksimum nakon 6-12 sati, mjerenje razine PCT-a može služiti, kako za brzu dijagnozu, tako i za evaluaciju i liječenje bolesti. Razina PCT-a u djece starije od 72 h i odraslih, niža od 0,15 ng/ml pokazuje da nema ili je nizak rizik od značajne bakterijske infekcije. Razina PCT-a između 0,15-2,0 ng/ml ne isključuje bakterijsku infekciju, ali je bez sistemskih znakova upale, a razine više od 2,0 ng/ml upućuju na visoki rizik od sistemske bakterijske infekcije, sepse ili jake lokalizirane infekcije, kao što je pneumonija, meningitis, peritonitis. Razina PCT-a može biti povišena i kod opekline, velikih trauma, abdominalnih i kardiorakalnih operacija.

PCT ima neke prednosti pred drugim biomarkerima koji se uobičajeno rade, kao što jer CRP i broj leukocita u serumu. Prednosti su : specifičnost za bakterijsku infekciju, brzina njegova rasta u plazmi (unutar šest sati od početka bolesti), brzi pad kod dobre imunološke kontrole infekcije (poluvrijeme života 24 sata), odlična korelacija s jačinom bolesti (više razine kod jače infekcije), antiinflamatorna i imunosupresivna stanja ne utječu na njegovu proizvodnju. Koristan je za razlikovanje bakterijskih od virusnih respiracijskih infekcija, određivanje odgovora i duljine antibiotske terapije u respiracijskim infekcijama, za dijagnozu, rizik i monitoriranje sepse i septičkoga šoka, za dijagnozu sistemskih sekundarnih infekcija nakon operacija, transplantacija i velikih trauma, za dijagnozu bakterijemije i sepse u djece i odraslih, razlikovanje bakterijskog i virusnog meningitisa, za određivanje zahvaćenosti bubrega u infekcijama mokraćnog sustava kod djece, za dijagnozu bakterijskih infekcija kod neutropenije te dijagnozu septičkog artritisa.

C-reaktivni protein (CRP) je protein akutne faze upale, te se proizvodi u jetri. Njegova fiziološka uloga je da se veže na lizofosfatidilholin koji se nalazi na površini mrtvih ili umirućih stanica (i nekih tipova bakterija) sa svrhom aktiviranja sustava komplementa preko C1Q kompleksa i pokretanja fagocitoze od strane makrofaga. Makrofagi zatim čiste nekrotične stanice i bakterije u tkivu. To je odgovor akutne faze upale. Makrofagi i adipociti izlučuju interleukin 6 (IL-6) i druge citokine u akutnim i kroničnim upalama, bakterijskim, virusnim, gljivičnim infekcijama, reumatskim bolestima, zloćudnim tumorima, traumama. Citokini dalje pokreću sintezu i otpuštanje CRP-a i fibrinogena u jetri. CRP su otkrili Tillet i Francis 1930. god. Pripada u pentraksine, ima 224 aminokiseline i prstenastog je oblika. CRP počinje rasti nakon 12-24 sati od početka infekcije s vrhuncem za 48 sati, a postignuta visina ovisi o jačini precipitirajućeg čimbenika za njegovu proizvodnju. Zato je važan kao parametar upale, iako ne može odrediti točnu lokalizaciju upale i ono što ju je uzrokovalo. Normalna koncentracija CRP-a u zdrave osobe je niža od 10 mg/L, a lagano raste sa starenjem.

Više razine se nađu kod trudnica, u blažim upalama i virusnim infekcijama (10-40 mg/L). Bakterijska infekcija podiže razinu CRP-a na 40-200 mg/L, a teške bakterijske infekcije i opekline na razinu višu od 200 mg/L. CRP je senzitivniji u akutnom upalnom odgovoru od sedimentacije eritrocita (SE). Nerijetko SE može biti normalnih vrijednosti, a CRP povišen. CRP se vraća u normalne vrijednosti puno brže nego sedimentacija, što je posljedica odgovora na terapiju.

Interleukin 6 (IL-6) je proinflamantorni citokin i antiinflamantorni miokin, kodiran IL-6 genom. Najprije je opisan kao interferon-beta 2, plazmacitomski čimbenik rasta i stimulirajući čimbenik hepatocita. Opisan je i kao B-stanični stimulirajući faktor 2 (BSF2). Tek 1988 god. se nazvao IL-6 te su studije pokazale da djeluje na B stanice kao i na T stanice imunološkog sustava, hematopoetske stanice, hepatocyte i stanice mozga. Sastoji se od 212 aminokiselina. Secerniraju ga T stanice i makrofagi kao imunološki odgovor na infekciju, traumu, opekline i druga oštećenja tkiva koja vode upali. Također, osteoblasti secerniraju IL-6 da bi stimulirali osteoklaste. Njegova uloga kao antinflamantornog citokina je da inhibira efekte TNF- α i IL-1 u upali te da aktivira IL-1ra i IL-10. IL-6 se intenzivno proizvodi u stanjima akutne upale, ozljeda, traume, stresa, infekcije, moždane smrti, neoplazme. Vrlo je koristan u evaluaciji SIRS-a, sepse, septičkog šoka i prediktor je ishoda tih stanja. Može biti i rani alarm u detekciji neonatalnih sepsi. Igra ulogu i u kroničnim infekcijama, kao što je reumatoidni artritis. Važan je medijator vrućice i akutnog upalnog odgovora, jer potiče sintezu prostaglandina (28). Osim toga u oštećenim tkivima potiče potrošnju energije, što vodi porastu temperature. Secerniraju ga makrofagi kao odgovor na specifične bakterijske molekule. Molekule bakterija vežu se na specifične receptore na površini stanica (Toll-like receptors) i pokreću kaskadu proizvodnje citokina upale. IL-6 odgovoran je, osim za stimulaciju sinteze proteina akutne upale, i za produkciju neutrofila u koštanoj srži. Također, IL-6 je miokin, citokin koji se proizvodi u mišićima i povišen je u mišićnoj aktivnosti (28).

Sedimentacija (SE) je hematološki test, koji je nespecifičan parametar upale. Ranije se mjerio pomoću Westergren pipete u kojoj se pratila brzina pada crvenih krvnih stanica do dna pipete mjerena brzinom u mm/h. Danas se to radi automatiziranim analizatorima. SE predstavlja ravnotežu "prosedimentacijskih" čimbenika, kao što je fibrinogen i čimbenika koji se opiru sedimentaciji. Naime, prisutnost upalne reakcije u tijelu putem proteina jetre potiče crvene krvne stanice da se međusobno lijepe i padaju znatno brže na dno pipete, nego što je to uobičajeno. SE može biti povišena u raznim stanjima kao što je trudnoća, upala, anemija,

reumatoidni artritis, a snižena u policitemiji, sferocitozi i sl. Bazalna razina SE je nešto viša u žena nego u muškaraca. Tipične vrijednosti su kod novorođenčadi 0 do 2 mm/h, od novorođenačke dobi do puberteta 3 do 13 mm/h, ali i do 20 mm/h. Za odrasle su vrijednosti: muškarci mlađi od 50 godina <15 mm/h, preko 50 godina <20 mm/h, a za žene mlađe od 50 godina <20 mm/h, preko 50 godina <30 mm/h.

Fibrinogen (Fg) je bjelančevina, glikoprotein, koja se proizvodi u jetri. Odgovorna je za nastanak ugruška u procesu koagulacije. Pomoću trombina se pretvara u fibrin u kaskadnom procesu koagulacije. Referentne vrijednosti su 1,8-3,5 g/L. Povišene vrijednosti se mogu normalno naći u trudnoći. To je protein akutne faze, pa može biti povišen u upalama, tumorima, traumama, opeklinama. Kronične upalne bolesti povezane su s dugotrajnijim povišenjem razina fibrinogena.

Leukocitoza je povećani broj leukocita u serumu iznad normalnih vrijednosti, koji se može pronaći kao posljedica određenih bolesti organizma, ali i u nekim fiziološkim stanjima. Normalne vrijednosti leukocita u krvi su od 3400 do 9700/mm³ (3,4-9,7 x 10⁹/L) za odrasle osobe, dok su kod djece i novorođenčadi donja i gornja granica pomaknute na više vrijednosti. Neki od uzroka povišenih leukocita u serumu su akutna bakterijska infekcija, maligniteti jetre, probavnog i koštanog sustava, sepsa, koma, eklampsija, nekroza tkiva, leukemija, menstruacija, trudnoća i porođaj, stres, tjelesni napor te upotreba hormona ili lijekova. Leukocitoza može nastati i kao posljedica trovanja.

1.1.6 Liječenje

Cilj liječenja infekcija mokraćnog sustava je ukloniti simptome bolesti te prevenirati trajno oštećenje bubrega (12,29,30,31). Odabir antimikrobne terapije i način primjene ovisiti će o težini kliničke slike, dobi bolesnika, prethodnoj anamnezi te poznavanju lokalne epidemiološke situacije.

U djece s akutnom IMS-a i vrućicom, liječenje treba započeti odmah (osobito u dojenčadi), ne čekajući nalaz urinokulture. Smatra se da se moguće ožiljčenje bubrega, koje nastaje ubrzo nakon pojave prvih simptoma bolesti, može spriječiti uvođenjem antibiotske terapije unutar 72 sata od početka bolesti (2,32). Stavovi o duljini liječenja su različiti (33,34,35,36). Preporuča se antimikrobna parenteralna terapija kroz 7 do 10 dana, osobito u djece do druge

godine života (35). Kod IMS-a bez vrućice, u veće djece sa simptomima cistitisa ili u starije djece s IMS-om i vrućicom, ali bez toksičnih simptoma, lijek se može primjeniti i peroralno. Djeca trebaju uzimati što više tekućine, mokriti što češće i prazniti mjehur u cijelosti.

Po pristizanju nalaza urinokulture terapija se po potrebi korigira. Izbor lijeka ovisi o rezistenciji uropatogenih bakterija u određenoj sredini, kao i eventualnoj nedavnoj terapiji oboljeloga antibioticima. Uspješnost liječenja provjerava se uzimanjem kontrolnog uzorka urina trećega dana liječenja te nakon završenog liječenja (8).

Kod ponavljanih IMS-a, te obradom utvrđenih anomalija mokraćnog sustava, nakon izlječenja provodi se profilaktička antimikrobna terapija u jednoj dnevnoj dozi, koja je četvrtina do polovina uobičajene terapijske doze. Tablica 1. prikazuje profilaktičku primjenu antibiotika IMS-a kod djece.

Tablica1. Profilaktička primjena antibiotika u infekcijama mokraćnog sustava kod djece.*

Vrsta lijeka	Doza mg/kg/dan	Broj dnevnih doza
trimetoprim(TMP)-sulfometoksazol (dob>3 mj.)	1-2 mgTMP/kg/d	1 doza
nitrofurantoin (dob> 1 mj.)	0.5-1 mg/kg/d	1 doza
cefaleksin	10 mg/kg/d	1 doza
ampicilin	20 mg/kg/d	1 doza
amoksisicilin	10 mg/kg/d	1 doza

* Modificirano prema referenci 37.

Unatoč profilaksi, moguće su tzv. probojne infekcije te je mokraću potrebno i dalje povremeno kontrolirati (38).

Prirodni tijek infekcija mokraćnog sustava je uobičajeno takav da se nakon nekoliko simptomatskih IMS-a jave asimptomatske infekcije s bakteriurijom kao jedinim znakom bolesti. Kod djece s asimptomatskim bakteriurijama i dokazano urednim mokraćnim sustavom, liječenje nije potrebno (35).

Kod djece s dokazanim normalnim mokraćnim sustavom, bez anomalija, bez funkcionalnog poremećaja mokrenja te eventualnih neuroloških poremećaja koji utječu na urodinamiku, prognoza je dobra, ako je liječenje provedeno na vrijeme. Važne su redovite kontrole i praćenje bolesnika, jer kod kompliciranih IMS-a može doći do ožiljenja bubrežnog

parenhima, što prijeti kasnijim razvojem hipertenzije, bubrežne insuficijencije te komplikacijama u trudnoći (26,39,40).

1.1.7 Vezikoureteralni refluks

Vezikoureteralni refluks (VUR) je retrogradni protok urina iz mokraćnog mjehura prema bubregu. Radi se o anatomskom i funkcionalnom poremećaju s mogućim ozbiljnim posljedicama (41). To je najčešća anomalija mokraćnih organa u djece. Radi se o kongenitalnoj anomaliji ureterovezikalnog spoja i dio je generalizirane disfunkcije donjeg urotrakta te važan rizični čimbenik za oštećenje bubrega i kasne komplikacije, hipertenzije i zatajenja bubrega. U prvoj godini života VUR se nalazi u 1% inače zdrave djece, u 30-50% djece nakon simptomatske IMS i u 10-40% novorođenčadi s prenatalno dijagnosticiranom hidronefrozom (42). VUR otkriven nakon IMS-a u prvim mjesecima života i novorođenčadi s prenatalnom hidronefrozom češći je u dječaka, težeg je stupnja i udružen s težim oštećenjem (hipoplazija) bubrega. VUR se može otkriti i kod drugih kongenitalnih anomalija kao reduplikacije uretera, multicistične displazije i ageneze bubrega. Mogu ga imati više od polovice djece oboljelih roditelja i do 50% braće s dijagnosticiranim VUR-om (42,43). U 90% djece VUR je primarna kongenitalna anomalija zbog poremećaja preklopne valvule ureterovezikalnog spoja, a u novije vrijeme se sve više promatra kao jedna od komponenti generalizirane disfunkcije donjeg urotrakta. Dovodi do oštećenja parenhima bubrega i udružen s IMS putem intrarenalnog refluksa, u prvoj godini života uzrokuje trajno ožiljenje bubrega ili refluksnu nefropatiju. Kasne komplikacije se javljaju u trudnoći, hipertenzija i zatajenje bubrega (44). Dijagnosticiran VUR u prvoj godini ima veću vjerojatnost spontane regresije, posebno u dječaka s teškim refluksom (42).

VUR se u dvije trećine dječaka otkriva u prvoj godini života. Za razliku od dječaka VUR je pet do šest puta češći u djevojčica, u kojih se pretežno dijagnosticira između prve i treće godine života. Razlike u učestalosti VUR-a prema dobi i spolu odraz su učestalosti IMS u prvoj godini života. Izdvajaju se novorođenčad i dojenčad u prvim mjesecima života kada većinom obolijevaju dječaci, a već od trećeg mjeseca obolijevaju pretežno djevojčice (9).

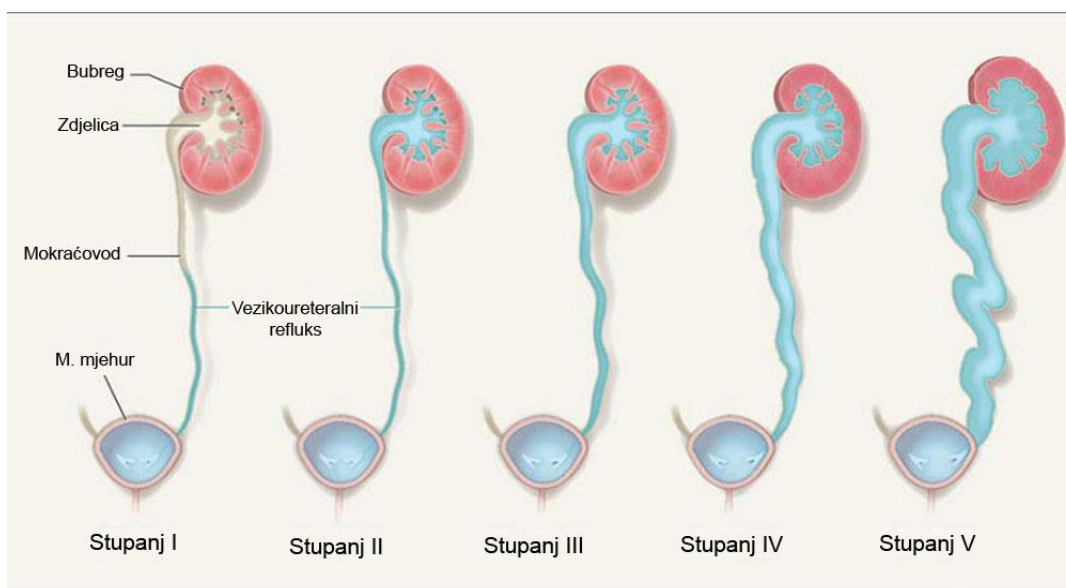
Ureterovezikalni spoj normalno funkcionira poput preklopne jednosmjerne valvule koja kolabira pasivno u fazi punjenja mjehura i tako sprječava retrogradni povrat urina u uretere i bubreg. Valvularni mehanizam ovisi o dužini intramuralnog uretera i položaja ušća uretera. Prekratak intramuralni ureter, dislocirano ušće i neadekvatna potpora mišićnih vlakana detrusora, najčešći su razlozi inkompeticije ureterovezikalnog spoja. Anatomska mjerenja su

pokazala da dužina intramuralnog refluksnog uretera prema promjeru uretera iznosi 1,4:1, u novorođenčeta je 2,4:1, a normalno 5:1 (42). Dužina uretera povećava se rastom i tako se postupno povećava kompetentnost ureterovezikalnog spoja.

Primarni VUR se može smatrati razvojnom nezrelošću ureterovezikalnog spoja. Drugi pretpostavljeni patogenetski mehanizam koji dovodi do VUR-a je povećan intravezikalni tlak. Kod sekundarnog VUR-a uzrok povišenog intravezikalnog tlaka je funkcionalna ili anatomska opstrukcija donjeg urotakta. Disfunkcija donjeg urotakta uobičajeno se otkriva nakon druge godine života i pretežno u ženske djece. Pretpostavlja se da je nestabilan mokraćni mjehur ili disfunkcijsko mokrenje stečene naravi i odraz opstrukcije u fazi mikcije koja dovodi do anatomskih promjena stijenke mjehura i uzrokuje destabilizaciju ureterovezikalnog spoja. Destabilizaciji pogoduje povišen intravezikalni tlak koji pospješuje i podržava VUR, tako da danas većina stručnjaka smatra izlječenje urodinamskog poremećaja preduvjetom uspješnosti liječenja VUR-a.

Sinonimi oštećenja bubrega su ožiljenje, renalni ožiljak ili refluksna nefropatija. Predstavlja trajno oštećenje parenhima bubrega koje nastaje u vezi sa refluksom i IMS (9). Sterilan refluks ne može uzrokovati ožiljenje, osim u slučaju opstrukcije i dugotrajno povišenog intravezikalnog tlaka (42). Kako oštećenju bubrega pogoduje refluks inficiranog urina koji putem intrarenalnog refluksa uzrokuje upalnu reakciju i nakon zalječenja formira ožiljak, stvorena je percepcija trijade IMS – VUR – refluksna nefropatija, kao teoretska osnova za dijagnozu i liječenje refluksa. Renalni ožiljci se pretežno nalaze u polovima bubrega gdje se većinom nalaze konkavne (refluktirajuće) papile koje zbog anatomske konfiguracije otvora omogućuju pojavu intrarenalnog refluksa. Intrarenalni refluks retrogradni je protok inficiranog urina iz pijelona u renalni parenhim gdje endotoksini prisutnih bakterija aktiviraju imunološki odgovor, uz oslobađanje slobodnih radikala kisika i proteolitičkih enzima. Oni pak izravno oštećuju tubulske stanice i uzrokuju ishemiju okolnoga tkiva. Tako formiraju fibrozni ožiljak. Renalni ožiljci nađeni u polovima bubrega tijekom praćenja ostaju nepromijenjeni, ali se mogu formirati novi ožiljci sa svakim sljedećim recidivom pijelonefritisa. Ožiljci najintenzivnije nastaju u prve dvije godine života, manjeg intenziteta do pete godine, premda mogućnost pojave novih ožiljaka ostaje do puberteta ili do nestanka VUR-a. Na intenzitet pojave ožiljaka utječe nekoliko čimbenika kao što su rana dječja dob, teži stupanj refluksa, kasno započeto antibiotsko liječenje i veći broj recidiva IMS. Rana dječja dob u vrijeme prve febrilne IMS ima ključnu ulogu u formiranju ožiljaka.

Prema internacionalnoj refluks studiji djece (IRSC) od 1981. g., VUR se dijeli u 5 stupnjeva, ovisno o težini retrogradnog punjenja i dilataciji odvodnog sustava prema mikcijskoj cistouretrografiji (MCUG) (45).



Slika 1. Stupnjevi VUR-a prema International Classification System (modificirano prema referenci 45).

VUR se dijeli u pet stupnjeva ovisno o razini kojoj kontrast prijeđe vezikoureteralni spoj (Slika1.): VUR I stupnja znači refluks urina u mokraćovod, VUR II stupnja znači refluks urina u mokraćovod, nakapnicu i čašice, bez njihove dilatacije; VUR III stupnja znači refluks urina u mokraćovod, nakapnicu i čašice s manjom dilatacijom mokraćovoda i nakapnice, te bez ili s blagom zatupljenošću čašica; VUR IV stupnja znači srednje izraženu dilataciju i izvijuganost mokraćovoda, srednje izraženu dilataciju nakapnice i batičaste čašice, a VUR V stupnja znači masivnu dilataciju i izvijuganost mokraćovoda, masivnu dilataciju nakapnice, batičaste čašice.

1.2 Metode pretrage mokraćnog sustava

Infekcije mokraćnog sustava kod djece često se ponavljaju. Nakon prve IMS-e, 33% djece mlađe od godine dana ponovno dobije IMS-u u sljedeće dvije godine (40). Da bi se na vrijeme otkrilo djecu koja su predisponirana za stvaranje ožiljaka na bubregu, preporuča se u svakog djeteta s dokazanom IMS-om provesti određenu slikovnu dijagnostičku obradu. Pri

tome je važno da se sa što manje invazivnih pretraga i zračenja, što prije dođe do ispravne dijagnoze (3). Slikovna obrada mokraćnog sustava nužna je u svakog djeteta s dokazanom infekcijom mokraćnog sustava, ali se obimnost dijagnostičkih pretraga i vrijeme izvođenja pojedine pretrage razlikuju. Program pretraga nakon dokazane mokraćne infekcije sastoji se od ultrazvučnog pregleda mokraćnog sustava, cistografija (mikcijske i/ili radionuklidne i/ili ultrazvučne cistografije) te scintigrafije bubrega. Kod opetovanih IMS-a u djece bez anomalija mokraćnog sustava, kao i za procjenu težine anomalije vezikoureteralnog spoja koristi se ponekad i endoskopska metoda – cistoskopija (46). U slučaju tvrdokornih IMS-a te djece s cistouretralnim sindromom, vrše se i urodinamska ispitivanja, kako bi se otkrili mogući prikriveni neurološki deficiti kao razlog smetnji mokrenja.

1.2.1 Ultrazvuk

Ultrazvuk (UZV) mokraćnog sustava je danas prva dijagnostička metoda oslikavanja u djece s upalima mokraćnog sustava. Vrlo je jednostavna, brza, ne zahtijeva posebnu pripremu pacijenta, dostupna je te neškodljiva. Idealna je metoda upravo u dječjoj populaciji.

Kod dojenčadi i male djece koriste se sektorske, konveksne i linearne sonde od 5-7,5 MHz, a kod veće djece od 3-3,5 MHz. Djeca se mogu pregledavati s prednje strane, u polukosom bočnom položaju i u položaju pacijenta na trbuhu. Za vrijeme pregleda poželjno je da roditelj bude uz dijete, te uglavnom nije potrebna sedacija djeteta. Pretragu je moguće izvoditi i uz krevet bolesnika te je ponavljati više puta u kratkom razdoblju.

Upravo ultrazvukom se mogu prikazati različite anomalije koje mogu pogodovati nastanku upale mokraćnog sustava (47). To mogu biti promjene broja i položaja bubrega, rascijepljena nakapnica, podvostručen kanalni sustav, križna ektopija, potkovasti bubreg, hidronefroza, ageneza, hipoplazija, redukcija bubrežnog parenhima. Važno je napomenuti da se i nefunkcionalan bubreg može prikazati, što nije slučaj s drugim metodama oslikavanja, poput intravenske urografije i scintigrafije tubula bubrega. Isto tako, ultrazvukom se mogu uočiti i druge patološke promjene kao što su konkrementi, ciste, ugrušci, solidni tumori, poslijetraumatske promjene. Ultrazvuk pomaže u razlikovanju akutne difuzne i fokalne, te kronične upale bubrega, u dijagnostici i drenaži bubrežnih apscesa. Ima važno mjesto u otkrivanju tumora bubrega, postojanju metastaza u retroperitoneumu, kao i u procjeni transplantiranog bubrega.

Ultrazvučni nalaz kod upala mokraćnog mjehura je difuzno zadebljanje stijenke mokraćnog mjehura. Normalna debljina stijenke mjehura je do tri milimetra, ako je mjehur distendiran, odnosno pet milimetara, ako je mjehur prazan. Prilikom pretrage mokraćnog mjehura važna je njegova ispunjenost tekućinom. Opisuje se smještaj mokraćnog mjehura, određuje volumen, te intraluminalni sadržaj, kao što su kamenci, ugrušci, ureterokele, divertikuli, strana tijela, rezidualni volumen urina, ehogeni debris u lumenu. Struktura stijenke i debljina detrusora bolje se analiziraju linearnim sondama većih frekvencija, dok se za sve ostale analize upotrebljavaju uobičajene konveksne ili sektorske sonde od 5 do 7.5 MHz (48).

Pod kontrolom ultrazvuka moguće je i izvršiti i veći broj dijagnostičkih i terapijskih postupaka, kao što su biopsija bubrega, drenaža apscesa, postavljanje nefrostome, zatim kontrole nakon operativnih zahvata kod hidronefroza, postavljanja proteza, kontrole nakon endoskopskog liječenja refluksa uvođenjem kontrastnog sredstva (49).

Osim morfološkog prikaza mokraćnog sustava konvencionalnim (B-mode) ultrazvukom, danas se redovito koristi i obojeni dvostruki doplerski prikaz mokraćnog sustava te se vrši analiza protoka u krvnim žilama i procjena renalne vaskularne rezistencije (50). Na taj način se dobiju značajni dijagnostički podaci u brojnim patološkim stanjima koja mijenjaju protok krvi kroz bubrege te o anatomiji i rasporedu vaskularnih struktura.

Pri pregledu mokraćnog mjehura, nakon konvencionalnog pregleda mjehura u transverzalnom i sagitalnom presjeku, uključi se obojeni dopler te se u području vezikoureteralnih ušća promatraju, bilježe i analiziraju mlazovi mokraće iz mokraćovoda i njihov utok u mjehur.

U novije vrijeme sve više je u upotrebi nova ultrazvučna metoda otkrivanja vezikoureteralnog refluksa, mikcijska kontrastna urosonografija. Uključuje kateterizaciju mokraćnog mjehura, ali isključuje ionizirajuće zračenje. Određivanje stupnja VUR-a podudara se sa stupnjevanjem tijekom MCUG i dijeli se u pet stupnjeva, a temelji se na pojavi mikromjehurića ultrazvučnog kontrastnog sredstva u ureterima i kanalnom sustavu bubrega te stupnjem njihove dilatacije (41).

Sve to ukazuje da je danas ultrazvučna pretraga mokraćnoga sustava postala nezamjenjiva metoda u pedijatrijskoj nefrologiji te je gotovo u potpunosti potisnula široku primjenu metoda s ionizirajućim zračenjem, intravenske urografije, kompjutorizirane tomografije i angiografije te postupno pokušava zauzeti mjesto mikcijskoj i radioizotopskoj cistouretrografiji, kao i endoskopiji.

1.2.2 Mikcijska cistouretrografija

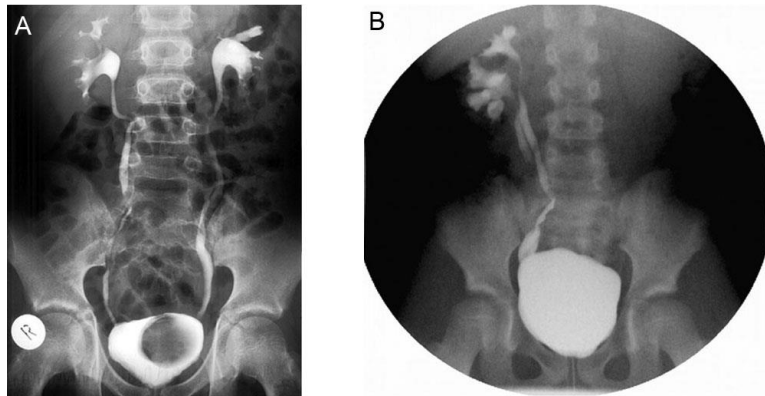
Mikcijska cistouretrografija (MCUG) je slikovna metoda koja se koristi u obveznoj dijagnostičkoj obradi kod djece oboljele od infekcije mokraćnog sustava (3).

To je radiološka metoda kojom se prikazuje donji mokraćni sustav, mokraćni mjehur i uretra. Izuzetno je važna u otkrivanju VUR-a, ali i anomalija uretre koje mogu uzrokovati zapreku protoku urina.

Prema važećim smjernicama American Academy of Pediatrics iz 2011.godine (20), MCUG se više ne izvodi rutinski nakon prve febrilne infekcije mokraćnog sustava. Indicirana je pri ponovljenim febrilnim IMS te ako ultrazvučni prikaz mokraćnog sustava ukazuje na moguće postojanje hidronefroze, ožiljenja, visokog stupnja VUR-a ili na opstruktivnu uropatiju (51). Osim toga, MCUG se može raditi kod asimptomatske bakteriurije, hematurije praćene dizurijom, smetnjama pri mokrenju te kod bubrežne insuficijencije nepoznatog uzroka.

Kontraindikacija za izvođenje MCUG-e je svježa infekcija mokraćnog sustava (2).

Postupak kod MCUG se sastoji u punjenju mokraćnog mjehura kontrastom preko katetera uvedenog u mjehur, nakon čega dijete mokri (Slika 2.). Pri tome se učine dvije snimke, kod punog mjehura i pri mokrenju (2).



Slika 2. Mikcijska cistouretrografija s prikazom obostranog VUR-a pri punom mokraćnom mjehuru (slika A) te jednostranog VUR-a pri punom mokraćnom mjehuru (slika B).

MCUG precizno određuje stupanj VUR-a te detaljno prikazuje anatomske i funkcionalne mokraćni mjehur i uretru, a omogućuje i dijagnostiku intrarenalnog refluksa. Omogućuje analizu kapaciteta i pražnjenja mokraćnog mjehura te može ukazati na znakove infravezikalne opstrukcije, kao što su trabekulacija stijenke i divertikuli mokraćnog mjehura (41). Nedostatci MCUG su kateterizacija mokraćnog mjehura, što je za većinu djece bolno i neugodno te

zračenje gonada (52). Zbog toga mnogi preporučuju kao zamjenu za MCUG, radionuklidnu cistografiju (RNCG) ili mikcijsku kontrastnu sonografiju (53).

1.2.3 Scintigrafija bubrega

Scintigrafija bubrega pripada u radioizotopske pretrage. Pored morfoloških ona daje i kvantitativne podatke o funkciji mokraćnoga sustava koji nisu lako dostupni radiološkim tehnikama. Značajna prednost ove pretrage je manja doza zračenja te odsutnost alergijskih reakcija (2). Postupak se sastoji u davanju određene količine radioaktivno obilježene supstance i registraciji radioaktivnosti nad područjem bubrega i mokraćnih organa. Najčešće se rabe izotopi tehnecija (^{99m}Tc) i MAG-3 (mercaptoacethyltriglicine) koji emitiraju čiste gama - zrake i idealni su za prikaz gama - kamerom. Razlikujemo statički i dinamički prikaz bubrega i mokraćnih organa.

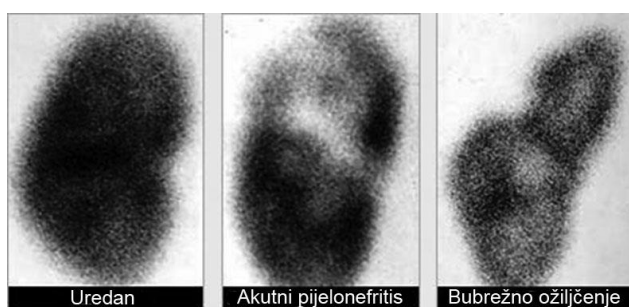
Statičkom scintigrafijom se uočavaju renalni ožiljci (fokalna ili difuzna trajna oštećenja bubrega) i akutne upalne promjene parenhima. Dinamička scintigrafija (MAG-3 ili DTPA) pokazuje morfologiju i funkciju bubrega i odvodnog sustava te kliničku procjenu stanja opstruktivne anomalije (11,20,54). Kompjutoriziranom gama- kamerom se prati dolazak radiofarmaka u bubreg, njegova sekrecija i eliminacija iz bubrega. Krivulja koja se dobije na taj način je krivulja aktivnosti u vremenu te se sastoji iz tri dijela. Prvi, brzo rastući dio krivulje je odraz dolaska radiofarmaka u bubreg bubrežnom arterijom. Ovaj dio krivulje se zove cirkulacijski ili vaskularni segment. Drugi, sporije rastući, filtracijski ili sekrecijski segment odražava sekreciju radiofarmaka u bubregu, glomerulanom filtracijom i/ili tubularnom sekrecijom (ovisno o upotrijebljenom radiofarmaku). Treći, padajući dio krivulje, eliminacijski ili ekskrecijski dio, predstavlja eliminaciju (ekskreciju) radiofarmaka iz bubrega. Drugi, filtracijski ili sekrecijski dio krivulje odražava bubrežnu funkciju, pa će u slučaju oštećenja iste taj dio renografske krivulje biti sve položeniji, do potpunog nestajanja toga dijela krivulje u slučaju bubrežne afunkcije. U slučaju opstruktivnih smetnji (bubrežni kamenci, stenoze pijeloureteričnog vrata, vezikoureteralni refluks i sl.) treći, eliminacijski dio krivulje će biti sve manje padajući, postajati će više horizontalan, pa sve do stalno rastućeg (opstruktivni tip krivulje) u slučaju potpune ili gotovo potpune opstrukcije.

Statička scintigrafija bubrega se snima dva do tri sata nakon intravenskog injiciranja 74 MBq (2 mCi) Tc- 99m -DMSA, u ležećem položaju bolesnika, gama kamerom velikog vidnog polja, u anteriornoj i posteriornoj projekciji, te ovisno o uočenim promjenama, u polukosim projekcijama. Iz učinjenih scintigrama opisuju se položaj, oblik, veličina, homogenost prikaza

parenhima te postojanje eventualnih scintigrafski hladnih zona, odnosno lokaliziranih lezija, te se određuje i relativna separata bubrežna funkcija. Nezamjenjiva je metoda u procjeni pomičnosti i rotacije bubrega, kao i u procjeni anomalije broja i položaja bubrega. Indikacije za statičku scintigrafiju bubrega su upale bubrega, bubrežni ožiljci, anomalije broja, položaja bubrega, potkovičasti bubreg, cistična bolest, refluksna nefropatija, skvrčeni bubrezi, tumori, opstruktivne bolesti, vaskularne bolesti, traume i dr.

Dinamička scintigrafija bubrega je indicirana kod funkcionalnog ispitivanja parenhimskih, opstruktivskih, vaskularnih bubrežnih bolesti, transplantiranih bubrega, kongenitalnih anomalija, benignih i malignih neoplazmi, trauma, pomičnih bubrega.

Opstruktivski tip renografske krivulje može uzrokovati mehanička (bubrežni kamenci, pijeloureteralne stenoze, VUR, idiopatska hidronefroza, megaureter, tumori, itd.) ili funkcionalna opstrukcija (dilatirani, hipotonični pijelon, dehidracija s manjim protokom urina). Uoči izvođenja dinamičke scintigrafije bolesnika treba dobro hidrirati, jer dehidracija može dovesti do smanjenog stvaranja urina s posljedičnim promjenama ekskretorne faze renografske krivulje. Da bi razlučili mehaničku od funkcionalne opstrukcije kod bolesnika s opstruktivnim tipom renografske krivulje, bolesniku se intravenski daje i diuretik furosemid (Lasix) u dozi od 0,4 mg/kg TT te se studija nastavi sljedećih 20 minuta. Najveće povećanje protoka urina nakon primjene furosemida se postiže oko 15-te minute po injiciranju diuretika. Kod funkcionalne opstrukcije, tj. dilatiranog i hipotoničnog kanalnog sustava bez prave mehaničke opstrukcije, doći će do nagle i potpune eliminacije aktivnosti, odnosno pada eliminacijskog dijela krivulje. Kod opstruktivskih smetnji mehaničkog tipa opstrukcija perzistira.



Slika 3. Prikaz statičke scintigrafije $^{99m}\text{TcDMSA}$ bubrega. Na slikama su prikazani uredan scintigrafski nalaz bubrega, nalaz akutnog pijelonefritisa i nalaz bubrežnog ožiljenja.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja bio je kod djece oboljele od febrilne infekcije mokraćnog sustava utvrditi:

1. epidemiološka obilježja oboljelih (dob, spol, obiteljska anamneza);
2. učestalost najčešćih kliničkih simptoma infekcije mokraćnoga sustava (dizurija, sekundarna enureza, bol u trbuhu, vrućica, intenzivan miris urina);
3. vrijednosti serumskih parametara upale: CRP, PCT, SE, fibrinogen, broj L u serumu, IL-6 u IMS ;
4. mogu li vrijednosti serumskih parametara upale doprinijeti u procjeni mjesta infekcije mokraćnog sustava (akutni pijelonefritis ili infekcija donjeg mokraćnog sustava);
5. mogu li vrijednosti serumskih parametara upale doprinijeti u procjeni intenziteta mokraćne infekcije i tijeka infekcije mokraćnog sustava kod djece;
6. međusobnu korelaciju i ovisnost serumskih parametara upale prilikom procjene mjesta, jačine i tijeka bolesti;
7. odrediti senzitivnost i specifičnost ispitivanih serumskih parametara upale za IMS u djece;
8. mogu li vrijednosti serumskih parametara upale doprinijeti u procjeni postojanja VUR-a;
9. mogu li vrijednosti serumskih parametara upale doprinijeti u procjeni nastanka ožiljenja bubrežnog parenhima;
10. utvrditi postojanje akutnog pijelonefritisa i nastanak bubrežnih ožiljaka statičkom scintigrafijom prvog tjedna infekcije i nakon šest mjeseci od bolesti;
11. mogu li vrijednosti serumskih parametara upale pomoći u odluci o provođenju odgovarajuće terapije te daljnje nefrološke obrade;
12. može li se procjenom vrijednosti parametara upale izbjeći izlaganje djece invazivnim i neugodnim radiološkim pretragama;
13. može li se samo jasno definirana, ciljna skupina djece dalje radiološki obraditi;
14. utvrditi broj recidiva infekcija mokraćnog sustava kod djece nakon preboljele infekcije donjeg mokraćnog sustava i AP-a.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

U prospektivno istraživanje koje je trajalo od siječnja 2012. do rujna 2014. godine uključeno je 80 djece oboljele od infekcije mokraćnog sustava praćene povišenom tjelesnom temperaturom. Sva djeca liječena su i kontrolirana na Odjelu pedijatrije Opće bolnice Zadar. Ispitanici su bila djeca oba spola, predškolske dobi, starosti od mjesec dana do sedam godina života. Svi bolesnici uključeni u istraživanje su nefrološki obrađeni. Protokol istraživanja odobren je od Etičkog povjerenstva Stomatološkog fakulteta Zagreb i Opće bolnice Zadar. Kriteriji koji su bili potrebni za sudjelovanje u istraživanju su djeca do sedam godina starosti, s tjelesnom temperaturom $\geq 38^{\circ}\text{C}$, da su imali leukocituriju veću od 5 leukocita po vidnom polju, da su imali pozitivnu urinokulturu ($\geq 10^5$ kolonija/ml urina uzetim sterilnim sakupljačem urina ili kateterom). Iz istraživanja su isključena djeca starija od sedam godina, djeca koja su već na uroprofilaksi i djeca s već dokazanim anomalijama mokraćnog sustava. Kod svakog bolesnika učinile su se rutinske pretrage krvi (KKS, urea, kreatinin), kemijske pretrage urina i mikrobiološka pretraga urina. Odredila se vrijednost serumskih parametara upale: prokalcitonin (PCT) (imunoluminometrijska metoda-Elecsys BRAHMS PCT), C - reaktivni protein (CRP) (Flex reagent immunoassay), fibrinogen, sedimentacija eritrocita (SE), broj leukocita u perifernoj krvi (L). Kod 15 ispitanika se odredio i interleukin 6 (IL-6) (electrochemiluminiscence Immunoassay“ECLIA“).

U sklopu algoritma obrade febrilne infekcije mokraćnog sustava kod svih ispitanika učinila se ultrazvučna (UZV) pretraga mokraćnog sustava na aparatu ALOKA ProSound 4000 Plus tvrtke General Electrics.

Potencijalna oštećenja bubrežnoga tkiva ispitala su se s ^{99}Tc -dimerkaptosukciničnom kiselinom (DMSA) statičkom scintigrafijom u prvih tjedan dana. Svi bolesnici podijeljeni su obzirom na nalaz nakupljanja radiofarmaka ^{99}Tc -DMSA u bubrezima na: uredan nalaz (0-5%), blaga lezija (5-10%), umjerena lezija (10-30%), jaka lezija bubrega (>30%). Statička scintigrafija radila se dva sata nakon intravenskog davanja ^{99}Tc -DMSA u dozi od 2 MBq/kgTT te se snimalo u ležećem položaju u četiri projekcije: posteriorna, lijeva i desna posterolateralna i anteriorna, gama- kamerom Philips TOMO povezanom s PC. Bolesnici s umjerenim i jakim scintigrafskim lezijama bubrega kontrolirani su istom pretragom šest mjeseci nakon preboljele bolesti.

Kod svih bolesnika četvrtog i desetog dana terapije učinile su se kontrolne laboratorijske pretrage krvi i urina te mikrobiološka pretraga urina.

Kod svih ispitanika s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava učinila se mikcijska cistouretrografija (MCUG) u prvih mjesec dana nakon bolesti. Nalaz VUR-a se stupnjevao prema “International Classification Systemu“ (45).

Svi bolesnici su najprije empirijski liječeni širokospektralnim antimikrobnim lijekom, a zatim je terapija korigirana prema nalazu urinokulture i antibiograma.

Prema planu istraživanja ispitanici su podijeljeni u grupe: na temelju nalaza DMSA scintigrafije u: 1. grupu ispitanika koji su imali uredan nalaz, djeca s infekcijom donjeg mokraćnog sustava; 2. grupu ispitanika s blagim, srednjim ili jakim DMSA lezijama, djeca s akutnim pijelonefritisom. Zatim smo i prvu i drugu grupu ispitanika podijelili na skupinu s VUR-om i skupinu bez VUR-a. Iz druge grupe ispitanika su se izdvojili oni koji su nakon šest mjeseci na DMSA scintigrafiji imali renalni ožiljak i oni koji nisu imali renalni ožiljak.

Vrijednosti serumskih parametara upale su se i međusobno uspoređivale, u svrhu procjene jačine i tijeka bolesti te razlikovanja akutnog pijelonefritisa od infekcije donjeg urinarnog sustava bez lezije bubrega. Uz navedeno, ispitala se korelacija vrijednosti serumskih parametara upale s nastankom bubrežnog ožilčenja te korelacija vrijednosti parametara s postojanjem VUR-a.

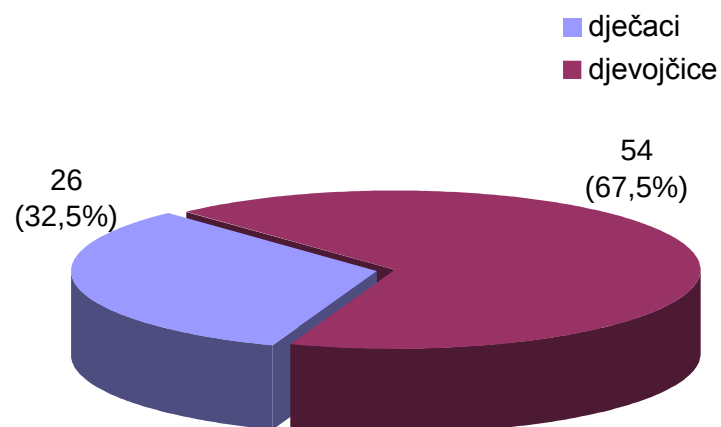
Kod svih ispitanika praćeni su najčešći klinički simptomi IMS-a te učestalost njihova pojavljivanja: dizurija, sekundarna enureza, bol u trbuhu, vrućica, intenzivan miris urina. Svi ispitanici kontrolirani su jednom mjesečno u Nefrološkoj ambulanti Odjela za pedijatriju Opće bolnice Zadar s nalazima kemijske i mikrobiološke pretrage urina. UZV pretraga mokraćnog sustava se ponavljala svaka tri mjeseca. Osim navedenih kliničkih obilježja, praćeno je pojavljivanje recidiva bolesti i primjena uroprofilakse.

Dobiveni podaci tijekom ispitivanja, pohranjeni su u osobno računalo, a nakon toga i statistički obrađeni. U analizi se koristila statistička podrška IBM SPSS Statistics, verzija 21.0 (www.spss.com). Podaci su prikazani tablično i grafički. Kategorijske i nominalne vrijednosti su prikazane kroz odgovarajuće frekvencije i udjele, dok su se kvantitativne vrijednosti prikazale kroz medijane i interkvartilne raspone. Kolmogorov-Smirnovljevim testom analizirana je raspodjela kvantitativnih podataka te su se shodno dobivenim podacima primijenili odgovarajući neparametrijski testovi. Razlike između skupina akutnog pijelonefritisa, bubrežnog ožilčenja, ultrazvučnih nalaza (hidronefroze) te VUR-a između kvantitativnih vrijednosti, načinjene su Kruskal -Wallisovim testom. Razlike u kategorijskim varijablama analizirane su X^2 testom.

Analizom krivulje osjetljivosti (ROC analizom) odredila se granična vrijednost pojedinih biokemijskih markera (CRP, leukociti, fibrinogen, PCT i SE) u predikciji akutnog pijelonefritisa, bubrežnog ožilčenja, ultrazvučnih nalaza (hidronefroze) te VUR-a. Značajne granične vrijednosti korištene su u binarnom regresijskom modelu predikcije pojedinog

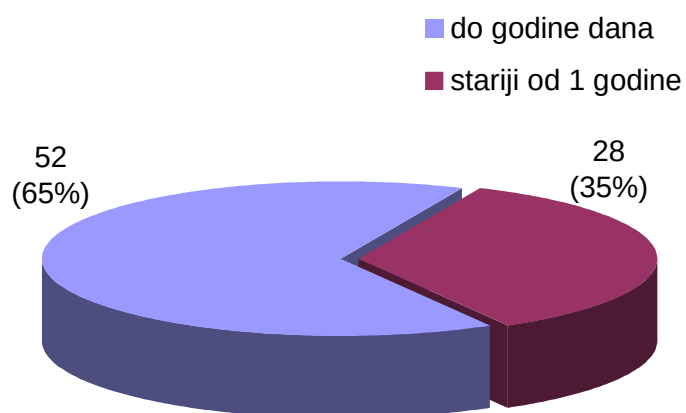
poremećaja, kako bi se utvrdio značaj pojedinog biokemijskog markera. Sve P-vrijednosti manje od 0,05 bile su statistički značajne.

4. REZULTATI



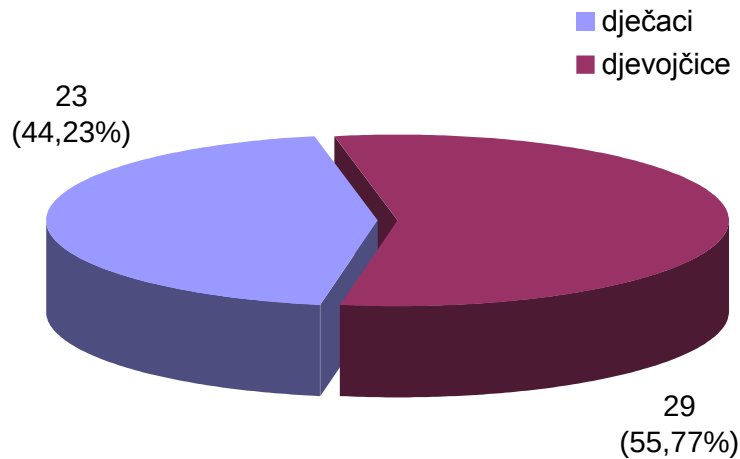
Slika 4. Raspodjela 80 ispitanika po spolu

Na slici 4 prikazana je raspodjela ispitanika po spolu. Od ukupno 80 ispitanika, 26 (32,5%) je bilo dječaka, a 54 (67,5%) bile su djevojčice.



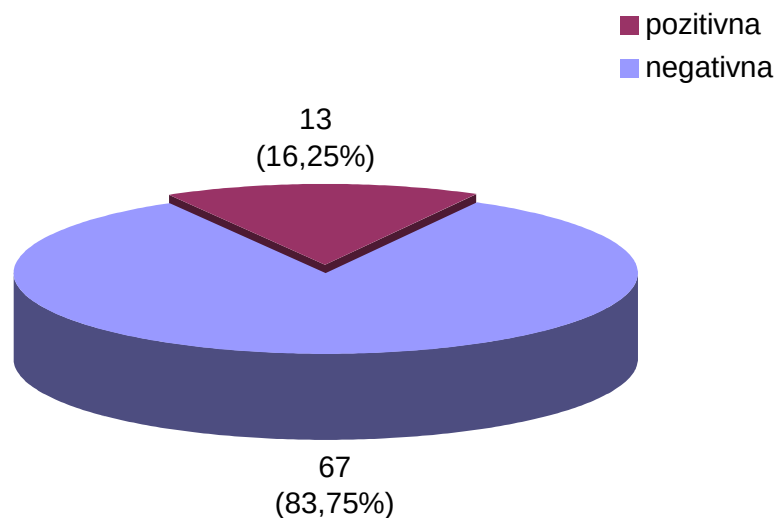
Slika 5. Raspodjela 80 ispitanika po dobi

Na slici 5 prikazana je raspodjela ispitanika po dobi. U dobi do godine dana bilo je 52 (65%) ispitanika. Preostalih 28 (35,0%) ispitanika bili su u dobi od jedne do sedam godina života.



Slika 6. Raspodjela 52 dojenčadi s infekcijom mokraćnog sustava po spolu

Na slici 6 prikazana je raspodjela 52 dojenčadi s infekcijom mokraćnog sustava prema spolu. Od 52 ispitanika u dobi do godine dana, 23 (44,23%) bilo je dojenčadi muškog spola, a 29 (55,77%) je bilo ženskog spola.



Slika 7. Raspodjela 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava obzirom na obiteljsku anamnezu o anomalijama ili infekcijama mokraćnog sustava

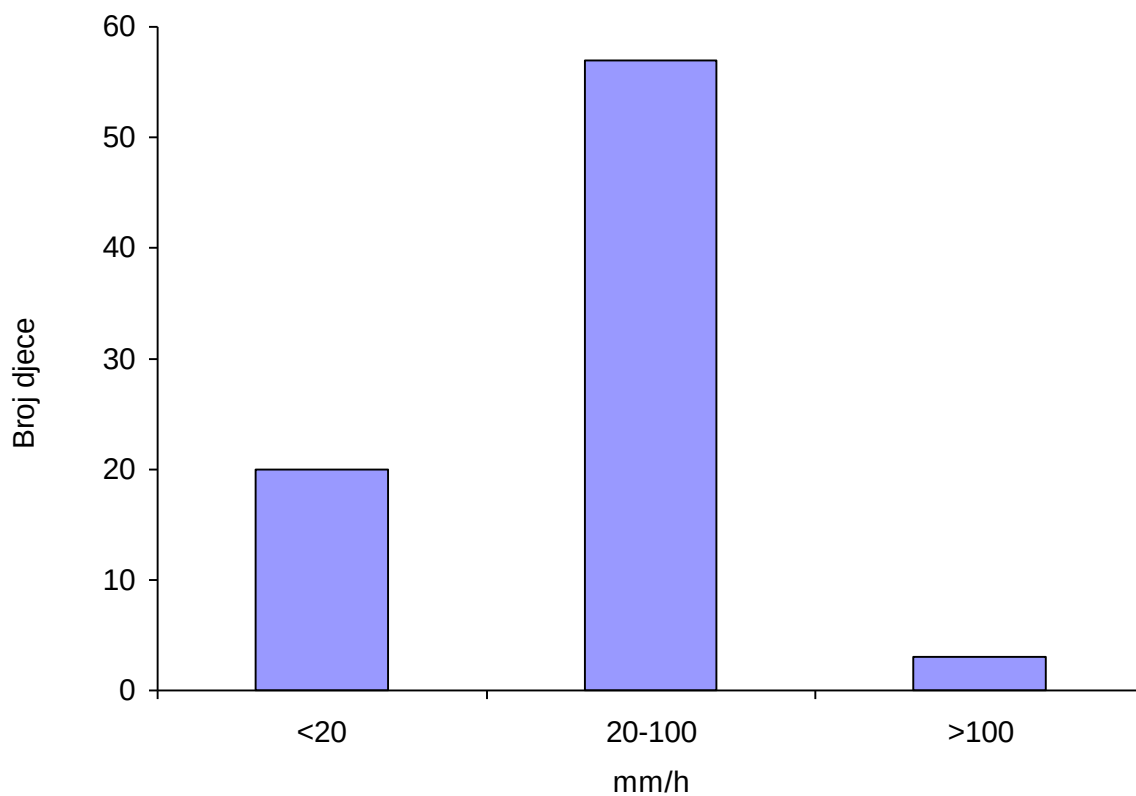
Slika 7 prikazuje raspodjelu 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava obzirom na obiteljsku anamnezu o anomalijama ili infekcijama mokraćnog sustava. Od ukupno 80

ispitanika 67 njih (83,75%) je imalo negativnu obiteljsku anamnezu, dok ih je 13-ero (16,25%) imalo podatke o anomalijama ili infekcijama mokraćnog sustava u obitelji.

Tablica 2. Raspodjela ispitanika prema vodećim simptomima infekcije mokraćnog sustava

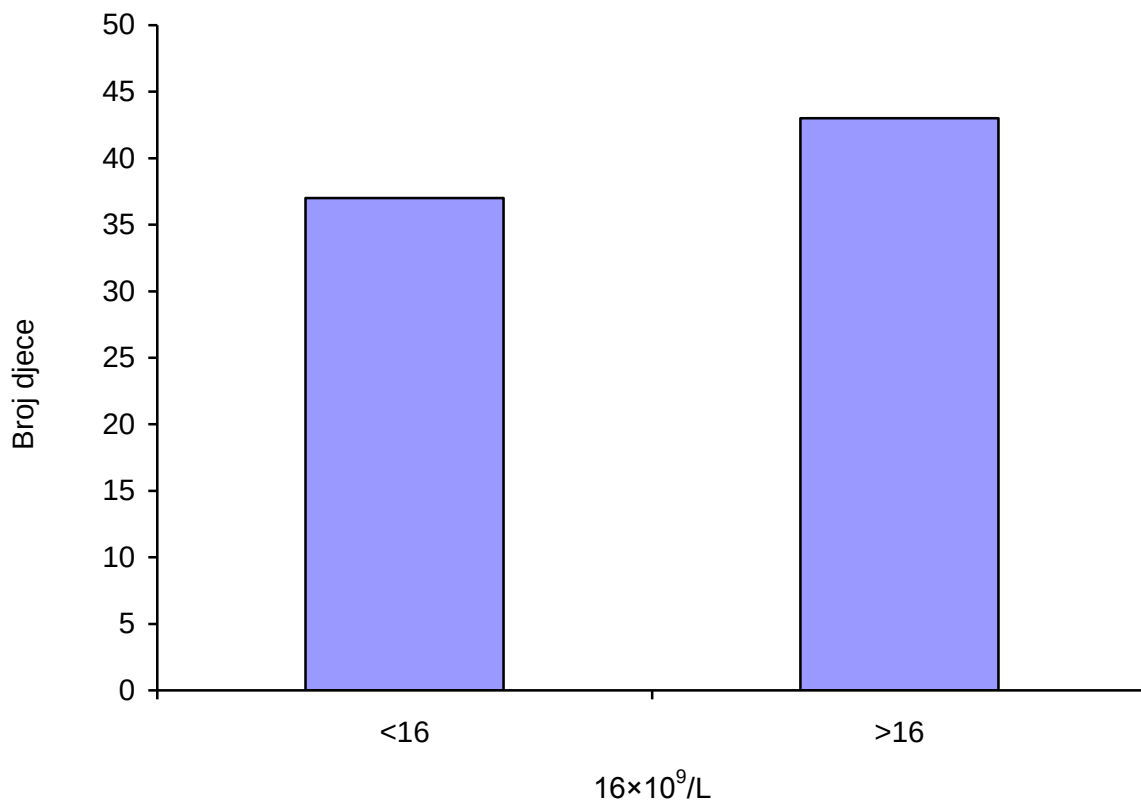
Ispitanici	Simptomi infekcije mokraćnog sustava, N (%)				Intenzivan miris urina
	Vrućica	Dizurija	Bol u trbuhu	Enureza	
80	80 (100%)	6 (7,5%)	28 (35,0%)	6 (7,5%)	26 (32,5%)

U tablici 2 prikazana je raspodjela 80 ispitanika prema vodećim simptomima infekcije mokraćnog sustava. Svih 80 ispitanika imalo je vrućicu $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Bol u trbuhu je imalo 35% ispitanika, intenzivan miris urina 32,5% te dizuriju i enurezu po 7,5% ispitanika.



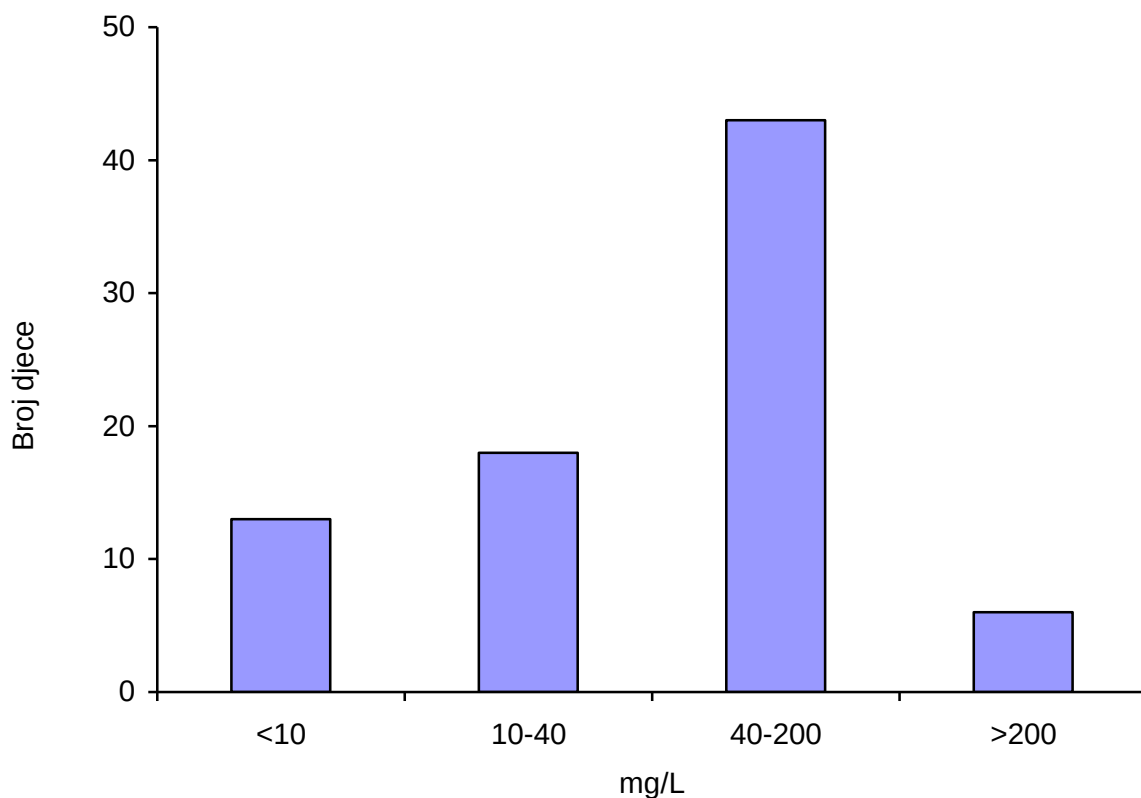
Slika 8. Vrijednosti sedimentacije kod 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava

Slika 8 prikazuje vrijednosti sedimentacije u ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava. Od 80 ispitanika njih 20-ero (25%) je imalo vrijednost sedimentacije ispod 20 mm/h, njih 57-ero (71,25%) je imalo vrijednost sedimentacije od 20-100 mm/h, dok je njih troje (3,75%) imalo sedimentaciju veću od 100 mm/h.



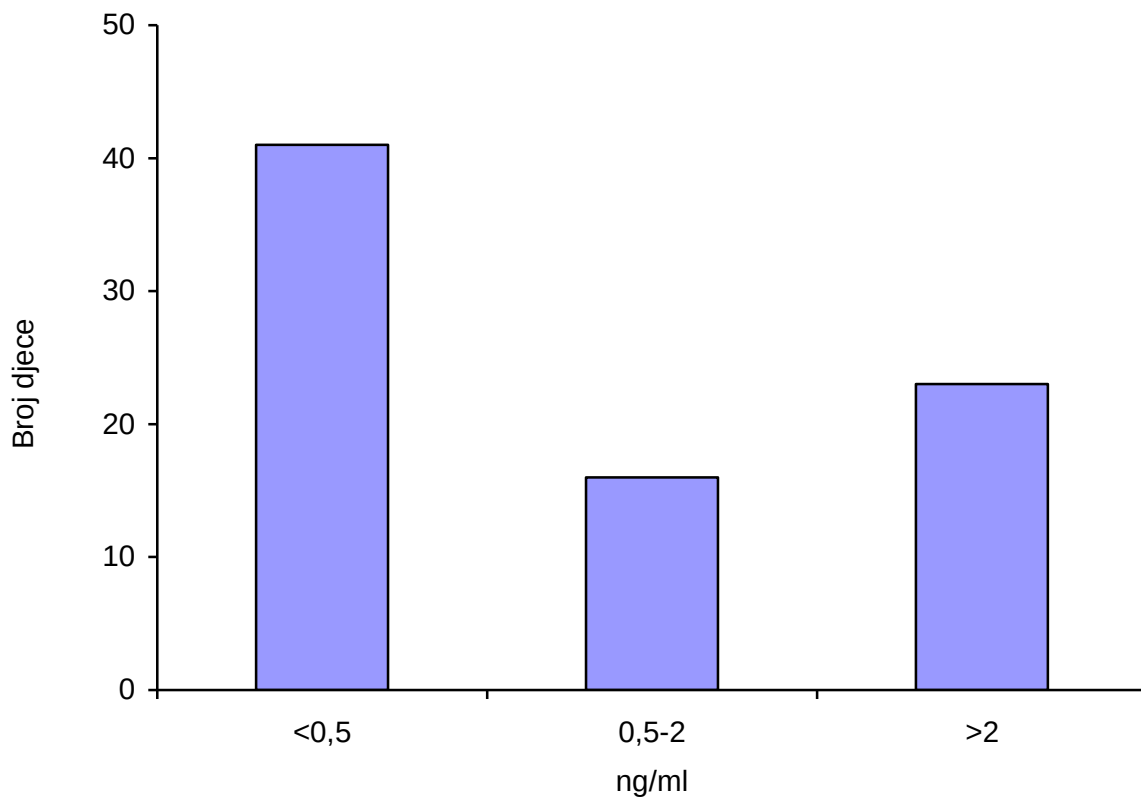
Slika 9. Vrijednosti leukocita u serumu 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava

Slika 9 prikazuje vrijednost leukocita kod ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava. Kod 37-ero (46,25%) ispitanika vrijednost leukocita je bila ispod $16,0 \times 10^9/L$, a kod 43 (53,75%) je bila veća od $16,0 \times 10^9/L$.



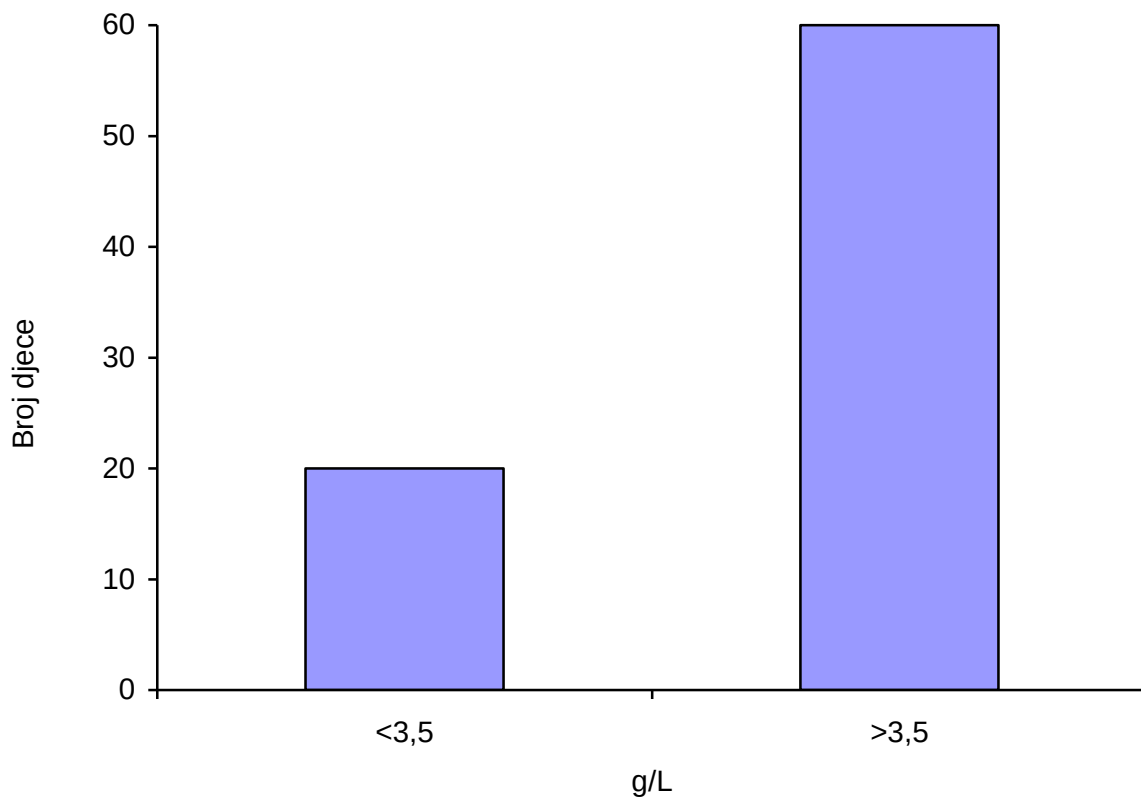
Slika 10. Vrijednosti C - reaktivnog proteina kod 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava

Slika 10 prikazuje vrijednosti CRP-a kod 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava. Kod 13 ispitanika (16,25%) vrijednost CRP-a je bila ispod 10 mg/L, kod 18 (22,5%) ispitanika je vrijednost bila od 10-40 mg/L, kod 43 ispitanika (53,75%) vrijednost CRP-a je bila od 40-200 mg/L, a kod šestoro njih (7,5%) je vrijednost bila iznad 200 mg/L.



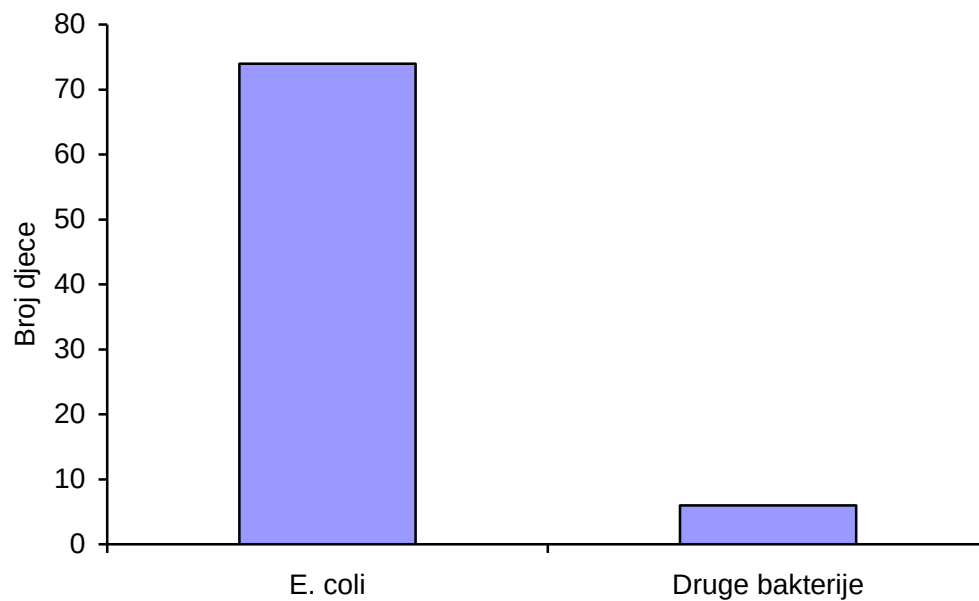
Slika 11. Vrijednosti prokalcitonina kod 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava

Slika 11 prikazuje vrijednosti PCT-a kod 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava. Kod 41 ispitanika (51,25%) vrijednost PCT-a je bila niža od 0,5 ng/ml, 16 ispitanika (20%) je imalo PCT od 0,5-2 ng/ml, dok su 23 (28,75%) ispitanika imala PCT veći od 2 ng/ml.



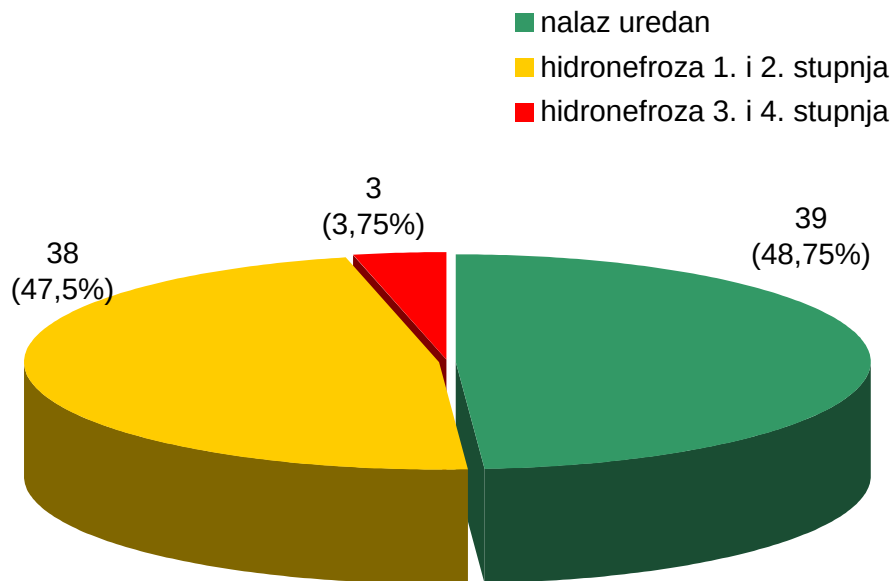
Slika 12. Vrijednosti fibrinogena kod 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava

Slika 12 prikazuje vrijednosti fibrinogena kod 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava. Od 80 ispitanika njih 20 (25%) je imalo vrijednost fibrinogena nižu od 3,5 g/L, a njih 60 (75%) je imalo vrijednost fibrinogena iznad 3,5 g/L.



Slika 13. Rezultati prve urinokulture kod 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava

Slika 13 prikazuje rezultate prve urinokulture kod 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava. Od ukupno 80 ispitanika, njih 74 (92,5%) je imalo nalaz *E.coli* $\geq 10^5$ /ml u urinokulturi, dok je kod šestoro (7,5%) nađena neka druga bakterija u urinokulturi, najčešće *Proteus mirabilis*.



Slika 14. Raspodjela 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava prema ultrazvučnom nalazu

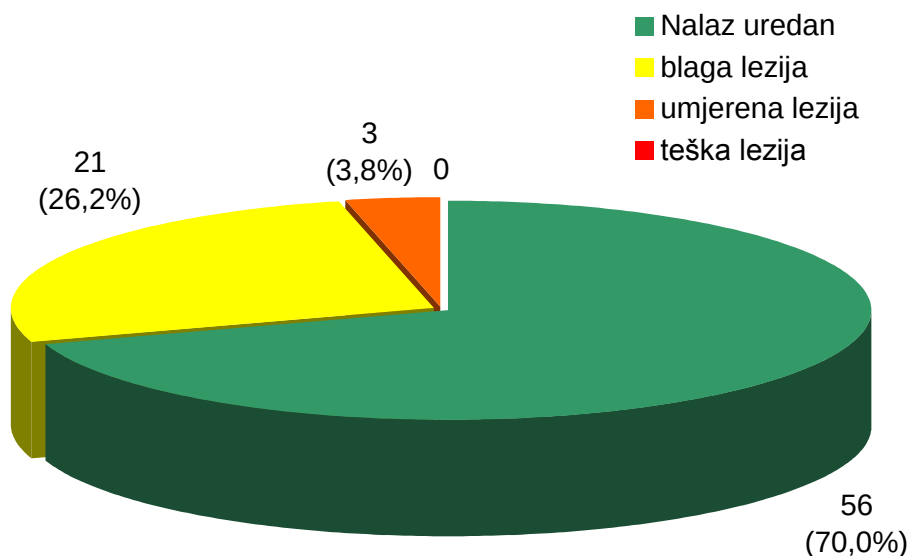
Slika 14 prikazuje raspodjelu 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava obzirom na ultrazvučni nalaz mokraćnog sustava. Kod 39 ispitanika (48,75%) ultrazvučni nalaz mokraćnog sustava je bio uredan. Kod 38 ispitanika (47,50%) ultrazvučno je viđena hidronefroza 1. i 2. stupnja, dok je kod tri ispitanika (3,75%) viđena hidronefroza 3. i 4. stupnja.

Tablica 3. Podjela ispitanika po spolu u odnosu na ultrazvučni nalaz mokraćnog sustava, χ^2 – test

Spol	Uredan nalaz	Hidronefroza 1 i 2	Hidronefroza 3 i 4	χ^2 test	P*
Muški	7 (17,9%)	16 (42,1%)	3 (100%)	11,593	0,003
Ženski	32 (82,1%)	22 (57,9%)	0 (0%)		

*df=2

Iz tablice 3 vidljivo je da je statistički značajna razlika zabilježena u spolu ispitanika obzirom na ultrazvučni nalaz, ($p < 0,05$). Ultrazvučne promjene u smislu hidronefroze statistički su značajno bile češće kod dječaka u našoj grupi ispitanika.



Slika 15. Raspodjela 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava prema rezultatima statičke scintigrafije bubrega (Tc99mDMSA)

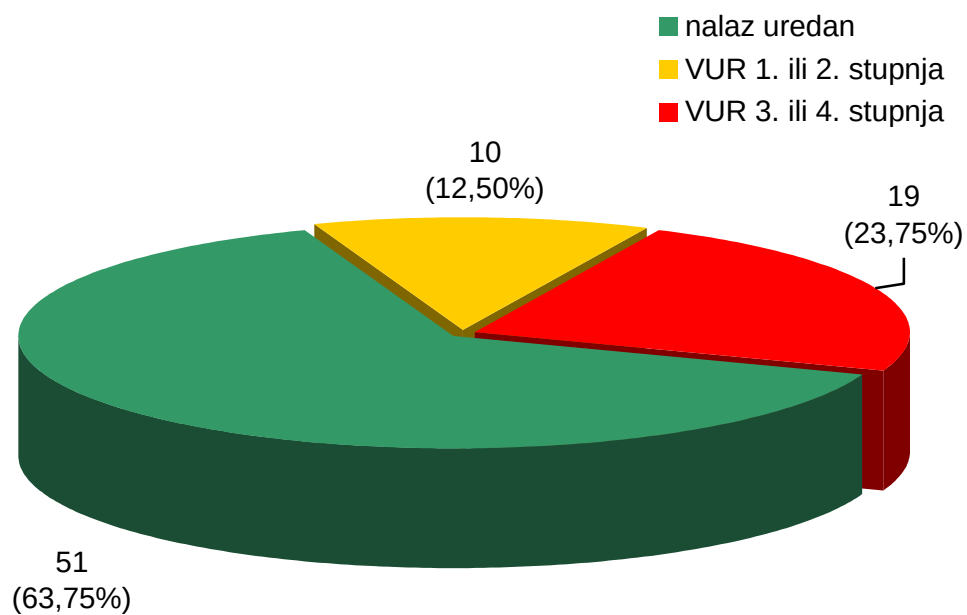
Slika 15 prikazuje raspodjelu 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava prema rezultatima statičke scintigrafije bubrega. Od ukupno 80 ispitanika, 56 (70,0%) ispitanika je imalo uredan scintigrafski nalaz. Kod 21 ispitanika (26,3%) je nađena blaga lezija bubrežnog tkiva, kod troje ispitanika (3,8%) je nađena umjereno teška lezija. Kod niti jednog ispitanika nije nađena teška lezija bubrega.

Tablica 4. Rrezultati usporedbe dobi (u mjesecima) ispitanika i laboratorijskih vrijednosti serumskih biomarkera u odnosu na postojanje AP potvrđenog scintigrafskim nalazom, Kruskal-Wallisov test χ^2

		AP							K-W χ^2	P*
		N	Nedostaje	Min.	Max.	25. centila	Medijan	75. centila		
Dob mj.	Neg.	56	0	0,50	84,00	2,50	5,50	10,75	4,798	0,028
	Poz.	24	0	1,00	42,00	5,00	11,50	25,00		
SE	Neg.	56	0	3,00	112,00	16,00	42,50	61,50	6,381	0,012
	Poz.	24	0	16,00	129,00	43,50	59,50	78,00		
L ($\times 10^9$)	Neg.	56	0	3,40	38,30	11,90	15,95	19,90	3,692	0,055
	Poz.	24	0	4,90	41,70	14,75	19,40	23,10		
CRP	Neg.	56	0	0,10	221,00	11,60	45,40	101,20	7,480	0,006
	Poz.	24	0	13,20	503,40	50,15	90,60	164,25		
PCT	Neg.	56	0	0,02	92,26	0,10	0,23	1,63	6,592	0,010
	Poz.	24	0	0,08	18,36	0,24	1,42	5,87		
Fg	Neg.	56	0	2,40	8,20	3,40	4,25	5,80	6,519	0,011
	Poz.	24	0	2,90	9,70	4,70	5,60	6,95		

*df=1

Tablica 4. prikazuje usporedbu rezultata dobi ispitanika (u mjesecima) i laboratorijske vrijednosti serumskih biomarkera u odnosu na postojanje AP, potvrđenog scintigrafskim nalazom. Ispitanici s AP su statistički značajno stariji, imaju značajno više vrijednosti sedimentacije, CRP, PCT i fibrinogena ($p < 0,05$), dok vrijednosti leukocita u serumu pokazuju tendenciju značajnosti, odnosno gotovo statističku značajnost ($p = 0,055$).



Slika 16. Raspodjela 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava prema rezultatima mikcijske cistouretrografije

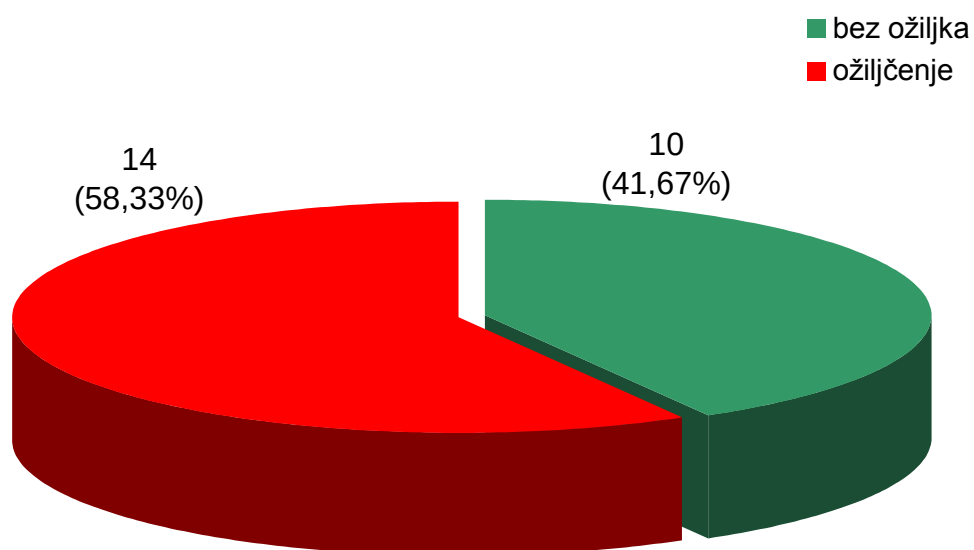
Slika 16 prikazuje raspodjelu 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava prema rezultatima mikcijske cistouretrografije. Od ukupno 80 ispitanika, kod 51 ispitanika (63,75%) nalaz je bio uredan. Kod 10 ispitanika (12,50%) nađen je vezikoureteralni refluks 1. ili 2. stupnja, a kod 19 ispitanika (23,75%) nađen je vezikoureteralni refluks 3. ili 4. stupnja.

Tablica 5. Rezultati usporedbe dobi (u mjesecima) ispitanika i laboratorijske vrijednosti serumskih biomarkera u odnosu na stupanj VUR-a, Kruskal-Wallisov test X^2

		MCUG							K-W X^2	P*
		N	Nedostaje	Min.	Max.	25. centila	Medijan	75. centila		
Dob mj.	b.o.	51	0	0,50	54,00	3,00	6,00	14,00	0,698	0,705
	VUR 1 i 2	10	0	1,50	84,00	3,00	8,50	24,00		
	VUR 3 i 4	19	0	0,50	42,00	1,00	6,50	22,00		
SE	b.o.	51	0	3,00	129,00	16,00	43,00	58,00	5,285	0,071
	VUR 1 i 2	10	0	10,00	102,00	17,00	50,00	76,00		
	VUR 3 i 4	19	0	13,00	88,00	44,00	62,00	72,00		
L ($\times 10^9$)	b.o.	51	0	3,40	34,90	12,00	15,60	20,10	6,276	0,043
	VUR 1 i 2	10	0	4,90	38,30	8,10	13,65	19,70		
	VUR 3 i 4	19	0	9,90	41,70	17,60	20,10	24,10		
CRP	b.o.	51	0	0,10	503,40	12,10	45,90	110,90	3,512	0,173
	VUR 1 i 2	10	0	1,40	221,00	18,20	49,00	98,80		
	VUR 3 i 4	19	0	13,20	287,20	51,90	82,30	120,70		
PCT	b.o.	51	0	0,02	18,36	0,10	0,30	1,73	7,600	0,022
	VUR 1 i 2	10	0	0,08	1,85	0,12	0,15	1,10		
	VUR 3 i 4	19	0	0,07	92,26	0,38	1,73	7,33		
Fg	b.o.	51	0	2,40	9,70	3,40	4,60	6,10	3,745	0,154
	VUR 1 i 2	10	0	2,70	7,70	3,40	4,50	6,20		
	VUR 3 i 4	19	0	3,40	8,30	4,70	5,60	6,10		

*df=2

Tablica 5 prikazuje rezultate usporedbe dobi (u mjesecima) ispitanika i laboratorijske vrijednosti serumskih biomarkera u odnosu na stupanj VUR-a. Iz tablice je vidljivo da ispitanici s višim stupnjem VUR-a (treći i četvrti stupanj) imaju statistički značajno više vrijednosti leukocita u serumu i prokalcitonina u odnosu na ispitanike s nižim stupnjem VUR-a (prvi i drugi stupanj), $p < 0,05$.



Slika 17. Raspodjela 24 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava prema rezultatima ponovljene statičke scintigrafije bubrega (DMSA) šest mjeseci nakon bolesti

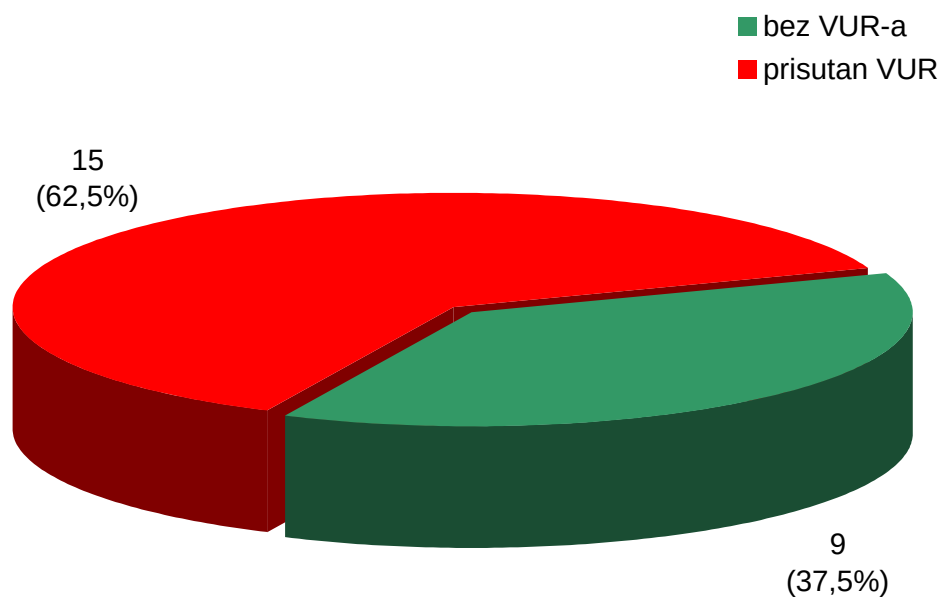
Slika 17 prikazuje raspodjelu 24 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava (AP) prema rezultatima ponovljene statičke scintigrafije bubrega šest mjeseci nakon infekcije. Kod 14 ispitanika (58,33%) od ukupno 24, ponovljena statička scintigrafija bubrega je pokazivala ožiljenje šest mjeseci nakon bolesti.

Tablica 6. Rezultati usporedbe dobi (u mjesecima) ispitanika i laboratorijskih vrijednosti serumskih biomarkera u odnosu na postojanje ožiljenja bubrega potvrđeno kontrolnom Tc-99m-DMSA (DMSA 2), Kruskal-Wallisov test χ^2

		DMSA 2							K-W χ^2	P*
		N	Nedostaje	Min.	Max.	25. centila	Medijan	75. centila		
Dob mj.	Neg.	66	0	0,50	84,00	3,00	6,25	14,00	0,48	0,490
	Poz.	14	0	1,00	36,00	5,00	9,00	22,00		
SE	Neg.	66	0	3,00	129,00	16,00	44,00	65,00	2,86	0,091
	Poz.	14	0	16,00	102,00	43,00	59,50	72,00		
L ($\times 10^9$)	Neg.	66	0	3,40	38,30	12,50	17,10	21,80	0,20	0,653
	Poz.	14	0	4,90	41,70	10,30	16,20	20,60		
CRP	Neg.	66	0	0,10	503,40	13,20	55,30	105,60	4,37	0,037
	Poz.	14	0	18,20	287,20	47,60	101,50	172,70		
PCT	Neg.	66	0	0,02	92,26	0,11	0,39	1,73	2,88	0,090
	Poz.	14	0	0,12	14,32	0,23	1,42	3,53		
Fg	Neg.	66	0	2,40	9,70	3,50	4,70	5,80	3,88	0,049
	Poz.	14	0	2,90	8,30	4,70	5,85	7,10		

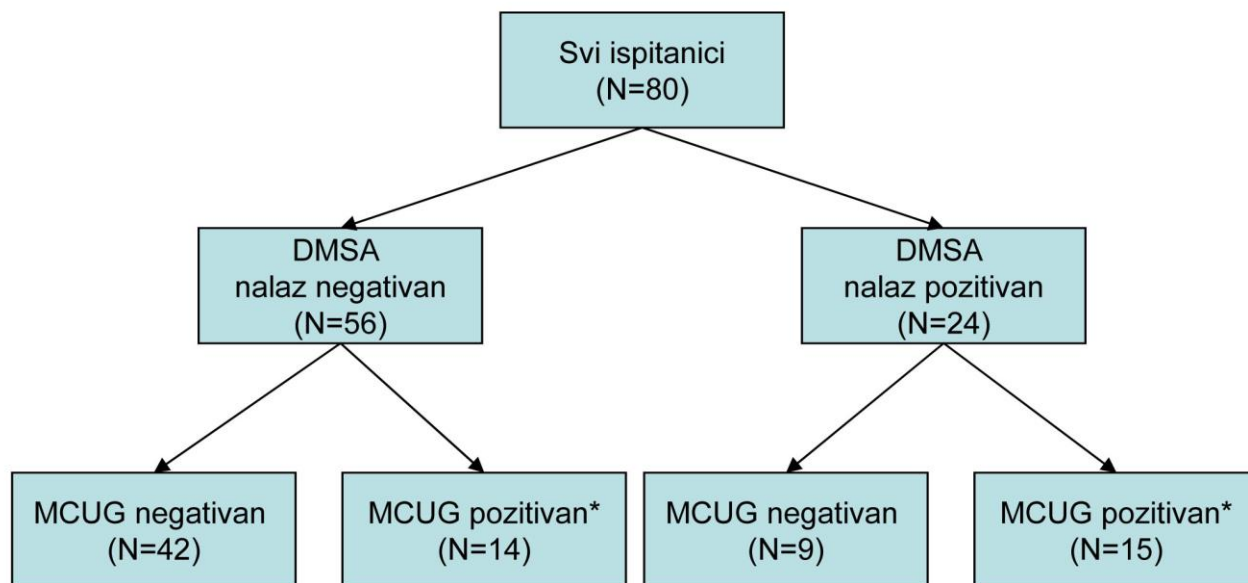
*df=1

Tablica 6 prikazuje rezultate usporedbe dobi (u mjesecima) ispitanika i laboratorijskih vrijednosti serumskih biomarkera u odnosu na postojanje ožiljenja bubrega potvrđeno kontrolnom Tc-99m-DMSA 2. Iz tablice je vidljivo da su kod ispitanika s ožiljenjem bubrega utvrđene statistički značajno više vrijednosti CRP-a i fibrinogena tijekom infekcije mokraćnog sustava, $p < 0,05$.



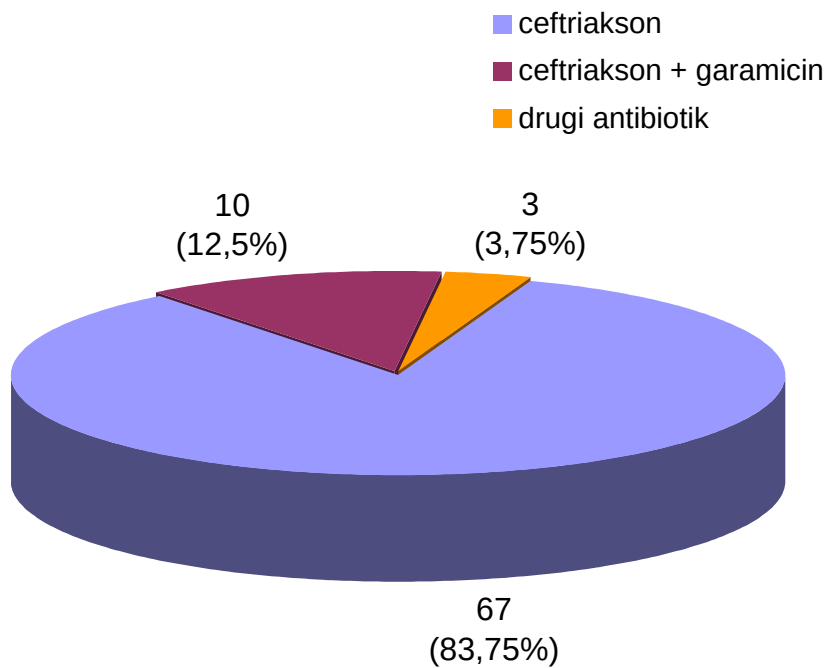
Slika 18. Prikaz ispitanika s pozitivnim nalazom statičke scintigrafije obzirom na nalaz mikcijske cistouretrografije

Slika 18 prikazuje 24 ispitanika koji su imali patološki nalaz prve statičke scintigrafije te koji su učinili i mikcijsku cistouretrografiju. Od 24 ispitanika s patološkim nalazom Tc-99m-DMSA, 15-ero njih (62,50%) je imalo vezikoureteralni refluks, dok devetero (37,50%) nije imalo vezikoureteralnog refluksa.



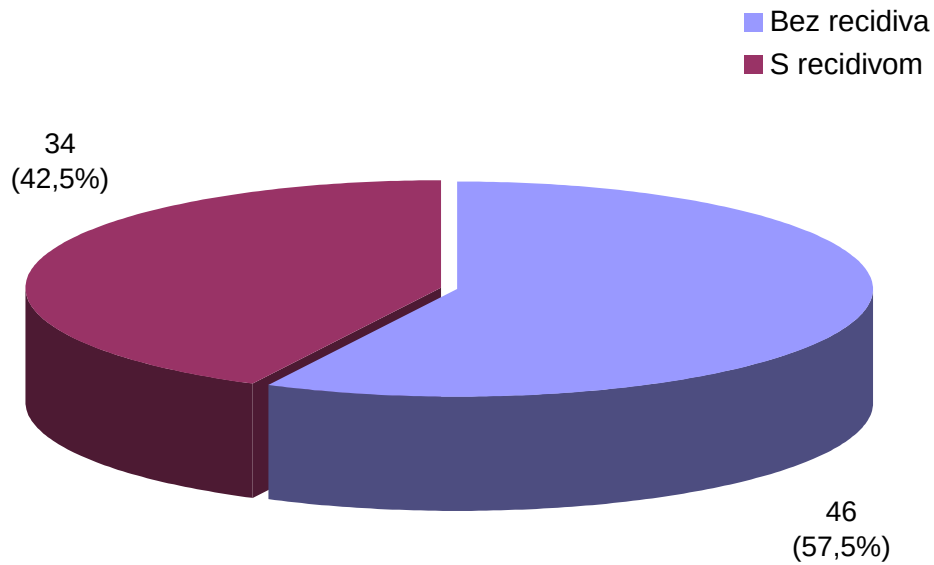
Slika 19. Shematski prikaz rezultata slikovnih pretraga kod 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava (*bolesnici s VUR-om)

Na slici 19 shematski su prikazani rezultati slikovnih pretraga kod 80 ispitanika s IMS. Od 80 ispitanika kod 24 (30%) ispitanika nalaz statičke scintigrafije je pokazao oštećenje bubrežnog tkiva. Od navedena 24 ispitanika, kod 15 (62,5%) ispitanika nalaz MCUG je pokazao VUR različitog stupnja. Nasuprot tome, od 56 ispitanika s urednim nalazom statičke scintigrafije, kod njih 14 (25%) je dokazan VUR. Nema statistički značajne razlike u usporedbi ispitivanih grupa s obzirom na postojanje VUR-a, χ^2 test $p > 0,05$.



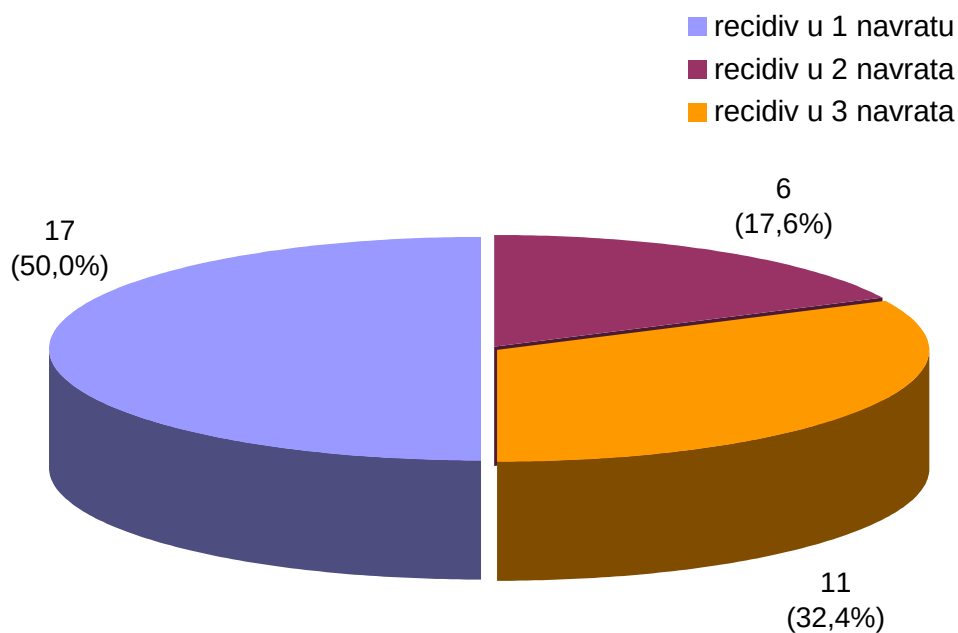
Slika 20. Primjena antibiotske terapije kod 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava

Slika 20 prikazuje primjenu antibiotske terapije kod 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava. Od ukupno 80 ispitanika 67 (83,75%) ih je liječeno ceftriaksonom, desetero (12,50%) ih je liječeno kombinacijom ceftriaksona i garamicina, a troje ispitanika (3,75%) drugim antimikrobnim lijekom.



Slika 21. Raspodjela 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava obzirom na pojavu recidiva infekcije

Slika 21 prikazuje raspodjelu ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava obzirom na pojavu recidiva infekcija mokraćnog sustava. Od ukupno 80 ispitanika 46-ero (57,60%) nije imalo recidiva, dok je 34-ero (42,5%) ispitanika imalo recidive.



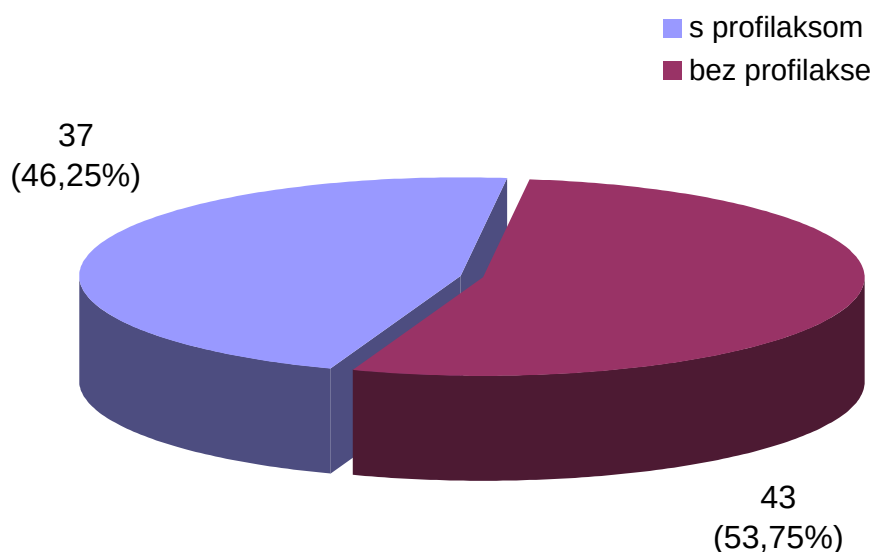
Slika 22. Raspodjela ispitanika s recidivima infekcije mokraćnog sustava obzirom na broj recidiva infekcije

Slika 22 prikazuje raspodjelu ispitanika s recidivima infekcije mokraćnog sustava obzirom na broj recidiva infekcija mokraćnog sustava. Kod 34-ero ispitanika s recidivima infekcije mokraćnog sustava, kod 17-ero (21,25%) se recidiv pojavio u jednom navratu, šestero ispitanika (7,50%) je imalo recidiv u dva navrata, a 11-ero njih (13,75%) u tri navrata.

Tablica 7. Razlike u anamnestičkim, kliničkim i laboratorijskim vrijednostima između ispitanika s infekcijom donjeg mokraćnog sustava (IDMS) i ispitanika s akutnim pijelonefritisom (AP), χ^2 test

		IDMS		AP		Ukupno		X ² test	df	P
		N	%	N	%	N	%			
Spol	Muški	20	35,7%	6	25,0%	26	32,5%	0,879	1	0,348
	Ženski	36	64,3%	18	75,0%	54	67,5%			
Dizuria	Ne	53	94,6%	21	87,5%	74	92,5%	1,236	1	0,266
	Da	3	5,4%	3	12,5%	6	7,5%			
Bol trbuha	Ne	37	66,1%	15	62,5%	52	65,0%	0,094	1	0,759
	Da	19	33,9%	9	37,5%	28	35,0%			
Enureza*	Ne	54	96,4%	20	83,3%	74	92,5%	4,153	1	0,042
	Da	2	3,6%	4	16,7%	6	7,5%			
Intenzivni miris urina	Ne	36	64,3%	18	75,0%	54	67,5%	0,879	1	0,348
	Da	20	35,7%	6	25,0%	26	32,5%			
L u sed. urina	<5	3	5,4%	0	,0%	3	3,8%	2,149	3	0,542
	5-25	4	7,1%	2	8,3%	6	7,5%			
	25-100	19	33,9%	11	45,8%	30	37,5%			
	>100	30	53,6%	11	45,8%	41	51,3%			
Urinokultura 1	E.coli	51	91,1%	23	95,8%	74	92,5%	0,549	1	0,459
	Druge bakterije	5	8,9%	1	4,2%	6	7,5%			
Terapija	Ceftriakson	50	89,3%	17	70,8%	67	83,8%	4,985	2	0,083
	Ceftriakson + garamicin	4	7,1%	6	25,0%	10	12,5%			
	Ostalo	2	3,6%	1	4,2%	3	3,8%			
Trajanje terapije*	< 7 dana	45	80,4%	13	54,2%	58	72,5%	5,780	1	0,016
	≥ 7 dana	11	19,6%	11	45,8%	22	27,5%			
Recidivi*	Nema	30	53,6%	16	66,7%	46	57,5%	8,920	3	0,03
	1	15	26,8%	2	8,3%	17	21,3%			
	2	6	10,7%	0	,0%	6	7,5%			
	> 2	5	8,9%	6	25,0%	11	13,8%			
Profilaksa	Ne	33	58,9%	10	41,7%	43	53,8%	2,014	1	0,156
	Da	23	41,1%	14	58,3%	37	46,3%			
Obiteljska anamneza	Negativan	47	83,9%	20	83,3%	67	83,8%	0,004	1	0,947
	Pozitivan	9	16,1%	4	16,7%	13	16,3%			

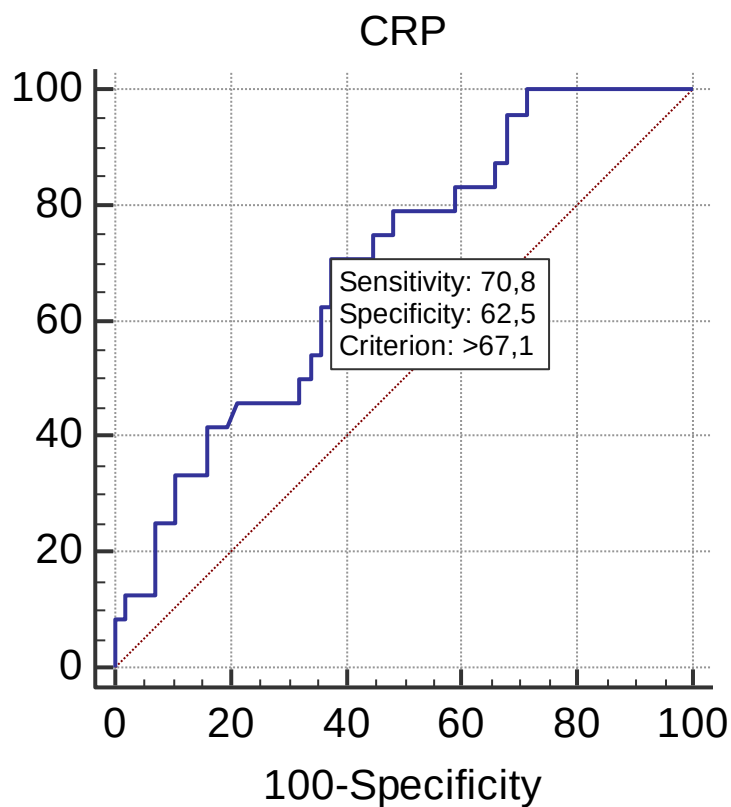
Tablica 7 prikazuje razlike u anamnestičkim, kliničkim i laboratorijskim vrijednostima između ispitanika s infekcijom donjeg mokraćnog sustava (IDMS) i ispitanika s akutnim pijelonefritisom (AP). U ispitanika s akutnim pijelonefritisom statistički značajno je češća enureza, trajanje terapije dulje od sedam dana te nastanak više od dva recidiva bolesti, $p < 0,05$.



Slika 23. Raspodjela 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava obzirom na primjenu uroprofilakse

Slika 23 prikazuje raspodjelu 80 ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava, obzirom na primjenu uroprofilakse. Od ukupno 80 ispitanika, 43 ispitanika (53,75%) nije uzimalo antibiotsku uroprofilaksu, dok je 37 (46,25%) ispitanika dobivalo uroprofilaksu.

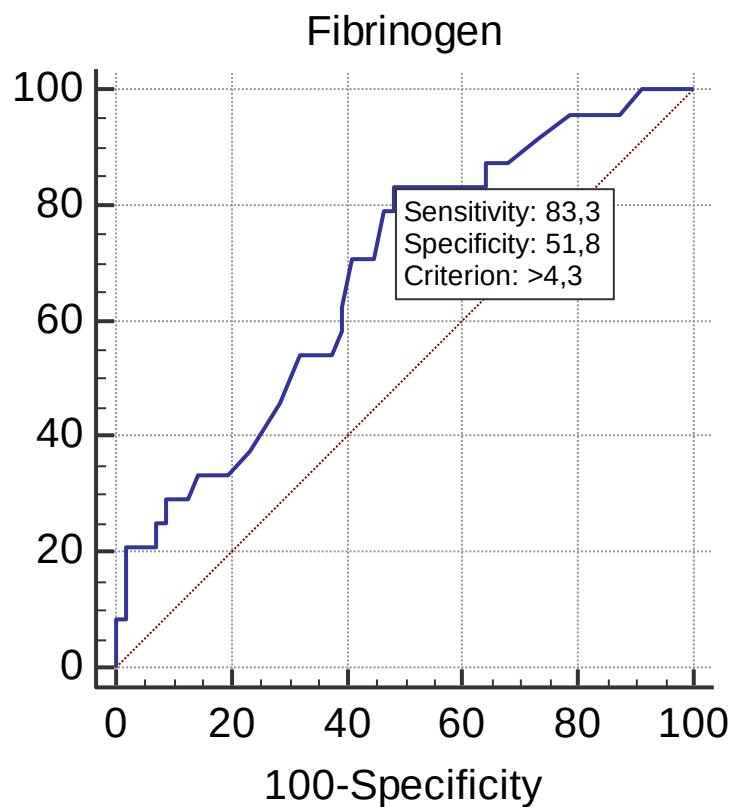
Slike 24 do 38 prikazuju ROC krivulje pojedinih biokemijskih markera (CRP, leukociti, fibrinogen, prokalcitonin i sedimentacija) s tablicama izračuna prema kojima je određena značajnost njihove granične vrijednosti u predikciji akutnog pijelonefritisa, bubrežnog ožiljčenja, ultrazvučnih nalaza (hidronefroze) te vezikouretralnog refluksa. Značajni kriteriji, uz njihove osjetljivosti i specifičnosti, prikazani su sumarno u Tablici 6.



Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,694
Standardna greška	0,0617
95% interval pouzdanosti	0,581 to 0,792
z statistika	3,142
Razina značajnosti P	0,0017
Youden index J	0,3333
Kriterij	>67,1
Osjetljivost	70,83
Specifičnost	62,5

Slika 24. Analiza osjetljivosti i specifičnosti za CRP u predikciji akutnog pijelonefritisa, ROC krivulja

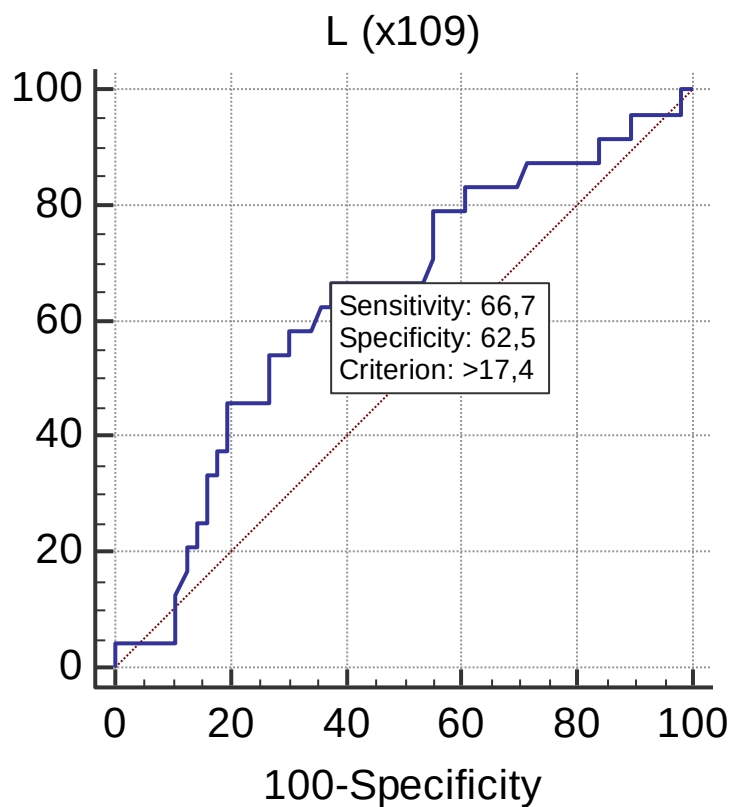
Iz slike 24 je vidljivo da je osjetljivost CRP-a 70,8% i specifičnost 62,5% za graničnu vrijednost veću od 67,1mg/L za predikciju postojanja akutnog pijelonefritisa, tj. pozitivan scintigrafski nalaz, kod ispitanika s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava. Razina značajnosti je $p < 0,05$.



Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,681
Standardna greška	0,0642
95% interval pouzdanosti	0,567 to 0,781
z statistika	2,816
Razina značajnosti P	0,0049
Youden index J	0,3512
Kriterij	>4,3
Osjetljivost	83,33
Specifičnost	51,79

Slika 25. Analiza osjetljivosti i specifičnosti za fibrinogen u predikciji akutnog pijelonefritisa, ROC krivulja

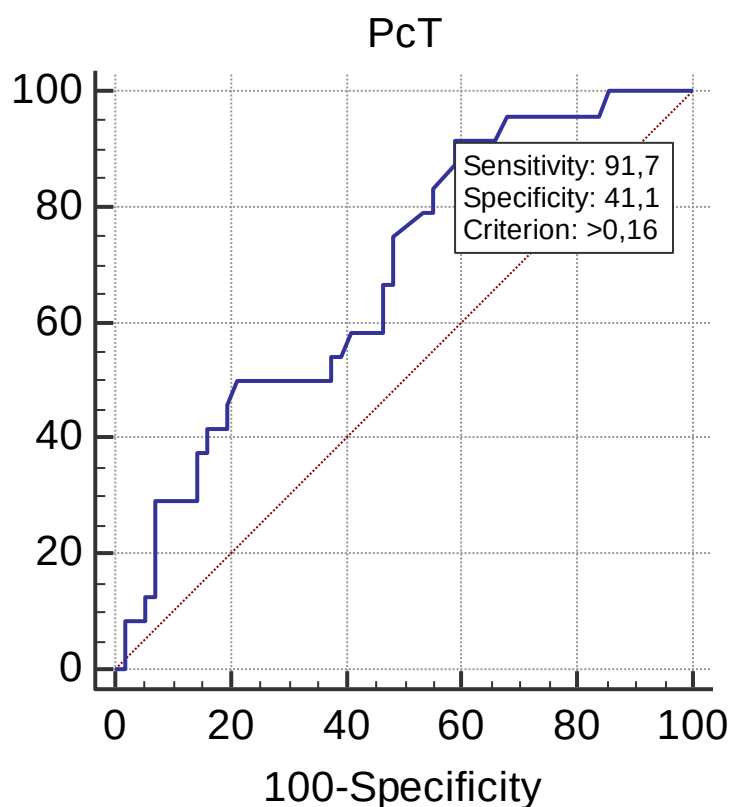
Iz slike 25 je vidljivo da je osjetljivost fibrinogena 83,3% i specifičnost 51,8% za graničnu vrijednost veću od 4,3 g/L za predikciju postojanja akutnog pijelonefritisa, tj. pozitivan scintigrafski nalaz, kod ispitanika s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava. Razina značajnosti je $p < 0,05$.



Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,636
Standardna greška	0,0689
95% interval pouzdanosti	0,521 to 0,741
z statistika	1,975
Razina značajnosti P	0,0482
Youden index J	0,2917
Kriterij	>17,4
Osjetljivost	66,67
Specifičnost	62,5

Slika 26. Analiza osjetljivosti i specifičnosti za broj leukocita u serumu u predikciji akutnog pijelonefritisa, ROC krivulja

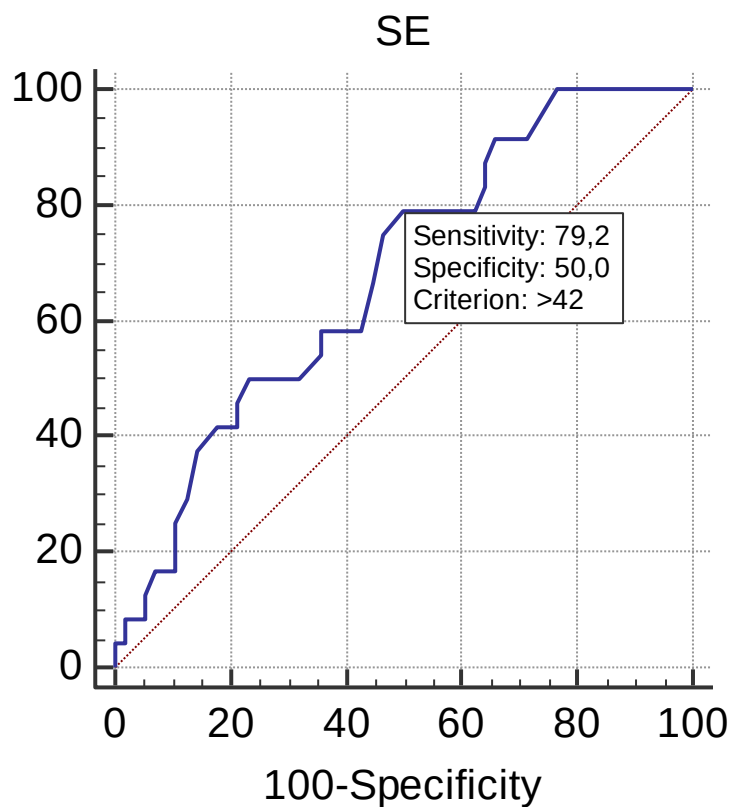
Iz slike 26 je vidljivo da je osjetljivost leukocitoze u serumu 66,7% i specifičnost 62,5% uz graničnu vrijednost broja leukocita veću od $17,4 \times 10^9$ za predikciju postojanja akutnog pijelonefritisa, tj. pozitivan scintigrafski nalaz, kod ispitanika s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava. Razina značajnosti je $p < 0,05$.



Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,682
Standardna greška	0,063
95% interval pouzdanosti	0,568 to 0,782
z statistika	2,887
Razina značajnosti P	0,0039
Youden index J	0,3274
Kriterij	>0,16
Osjetljivost	91,67
Specifičnost	41,07

Slika 27. Analiza osjetljivosti i specifičnosti za procalcitonin u predikciji akutnog pijelonefritisa, ROC krivulja.

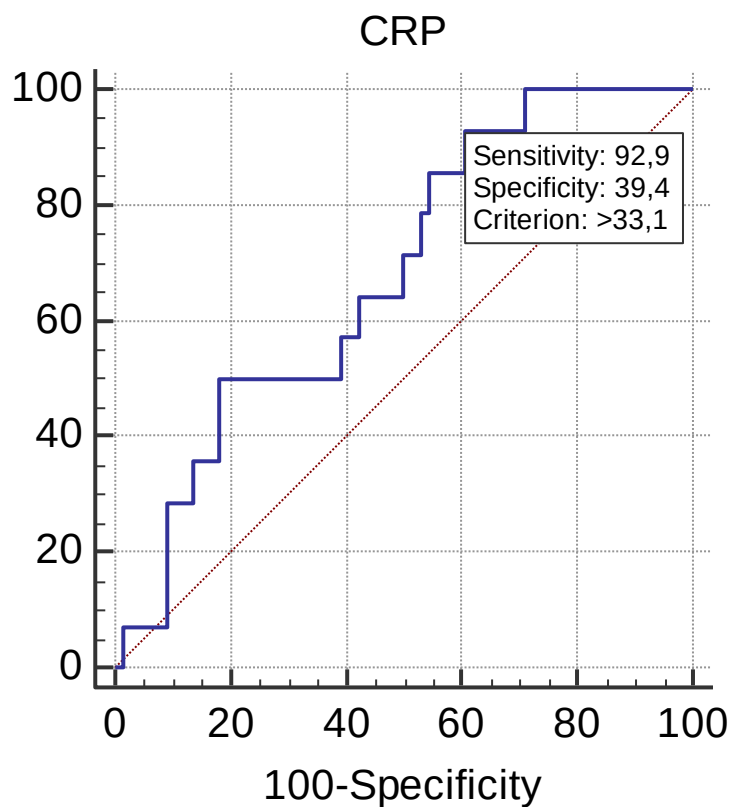
Iz slike 27 je vidljivo da je osjetljivost PCT-a 91,7% i specifičnost 41,1% za graničnu vrijednost veću od 0,16 ng/ml za predikciju postojanja akutnog pijelonefritisa, tj. pozitivan scintigrafski nalaz, kod ispitanika s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava. Razina značajnosti je $p < 0,05$.



Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,679
Standardna greška	0,0629
95% interval pouzdanosti	0,565 to 0,779
z statistika	2,846
Razina značajnosti P	0,0044
Youden index J	0,2917
Kriterij	>42
Osjetljivost	79,17
Specifičnost	50

Slika 28. Analiza osjetljivosti i specifičnosti za sedimentaciju u predikciji akutnog pijelonefritisa, ROC krivulja.

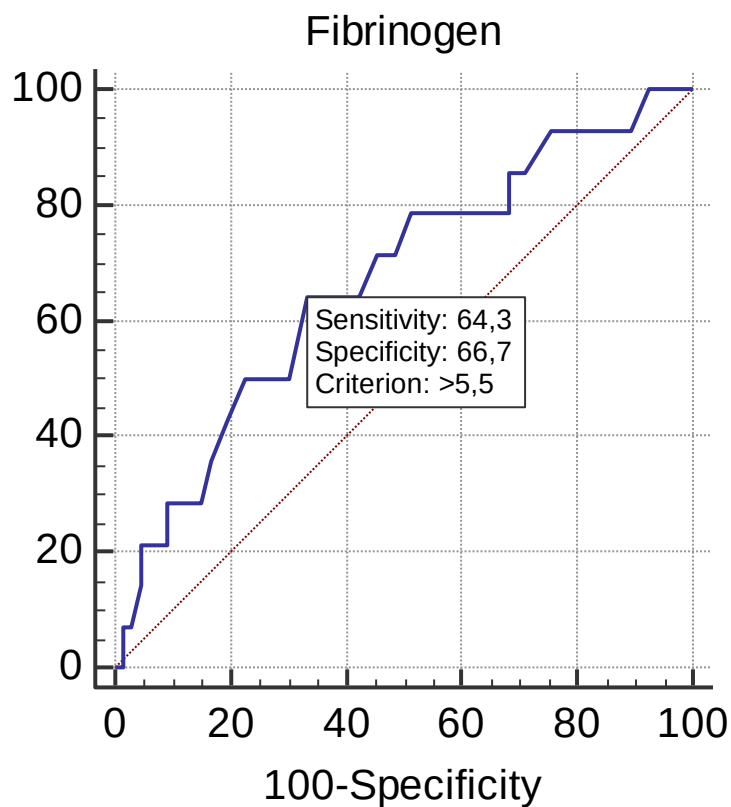
Iz slike 28 je vidljivo da je osjetljivost SE 79,2 % i specifičnost 50,05%, uz graničnu vrijednost veću od 42 mm/h za predikciju postojanja akutnog pijelonefritisa, tj. pozitivan scintigrafski nalaz, kod ispitanika s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava. Razina značajnosti je $p < 0,05$.



Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,679
Standardna greška	0,0726
95% interval pouzdanosti	0,565 to 0,779
z statistika	2,458
Razina značajnosti P	0,014
Youden index J	0,3225
Kriterij	>33,1
Osjetljivost	92,86
Specifičnost	39,39

Slika 29. Analiza osjetljivosti i specifičnosti za CRP u predikciji bubrežnog ožiljenja, ROC krivulja

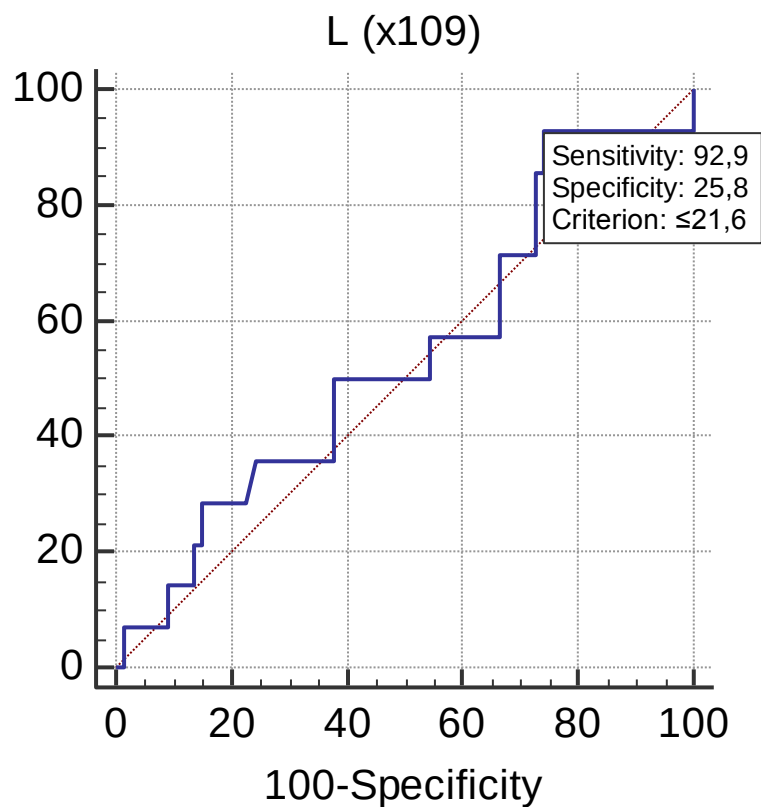
Iz slike 29 je vidljivo da je osjetljivost CRP-a 92,9% i specifičnost 39,4% za graničnu vrijednost veću od 33,1mg/L za predikciju nastanka bubrežnog ožiljenja, kod ispitanika s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava. Razina značajnosti je $p < 0,05$.



Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,668
Standardna greška	0,0827
95% interval pouzdanosti	0,554 to 0,770
z statistika	2,034
Razina značajnosti P	0,0419
Youden index J	0,3095
Kriterij	>5,5
Osjetljivost	64,29
Specifičnost	66,67

Slika 30. Analiza osjetljivosti i specifičnosti za fibrinogen u predikciji bubrežnog ožiljčenja, ROC krivulja

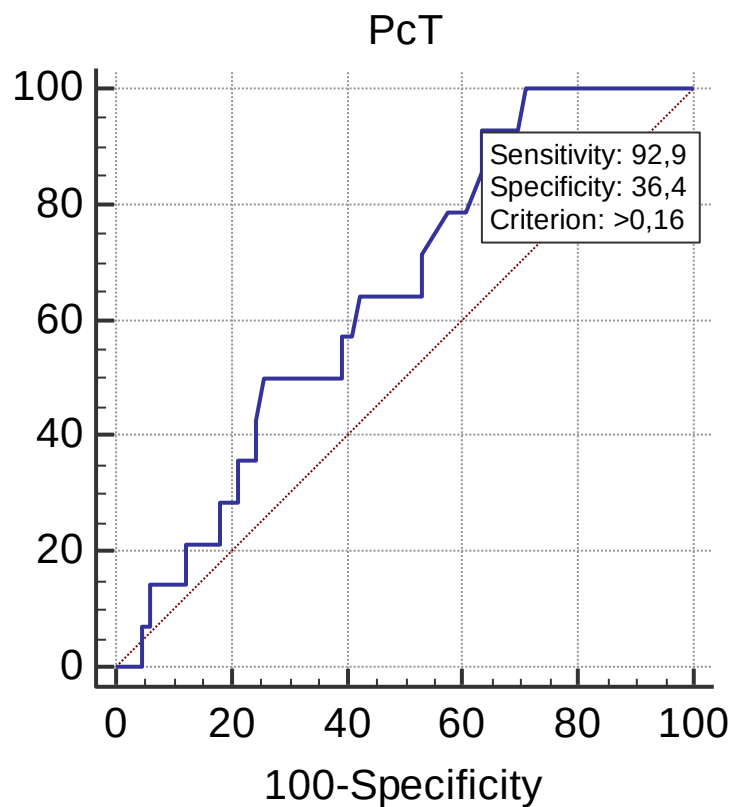
Iz slike 30 je vidljivo da je osjetljivost fibrinogena 64,3% i specifičnost 66,7% za graničnu vrijednost veću od 5,5 g/L za predikciju nastanka bubrežnog ožiljčenja, kod ispitanika s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava. Razina značajnosti je $p < 0,05$.



Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,538
Standardna greška	0,0888
95% interval pouzdanosti	0,423 to 0,651
z statistika	0,432
Razina značajnosti P	0,6654
Youden index J	0,1861
Kriterij	≤21,6
Osjetljivost	92,86
Specifičnost	25,76

Slika 31. Analiza osjetljivosti i specifičnosti za broj leukocita u serumu u predikciji bubrežnog ožiljenja, ROC krivulja

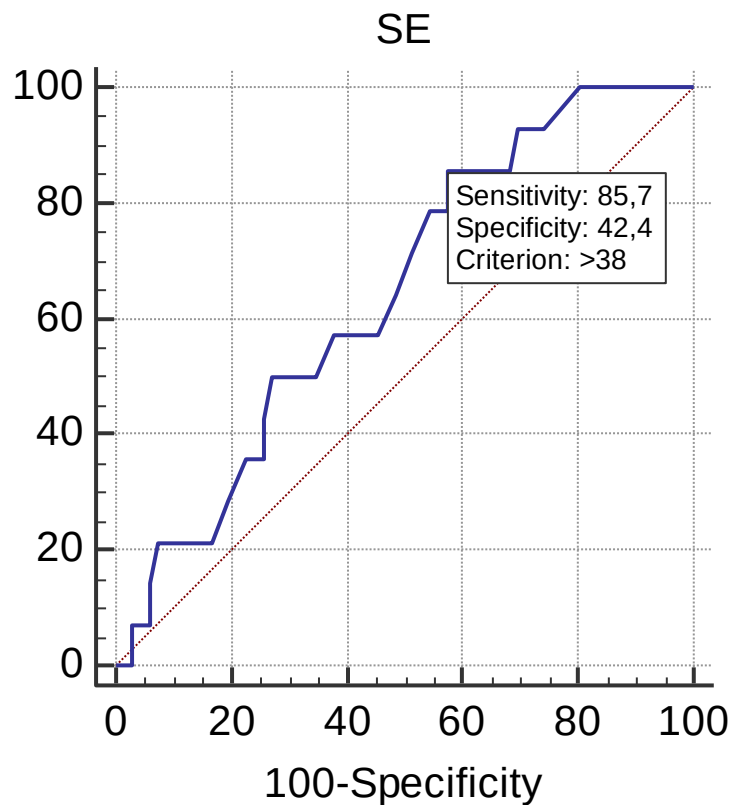
Iz slike 31 je vidljivo da je osjetljivost broja leukocita u serumu 92,9% i specifičnost 25,8% za graničnu vrijednost manju ili jednaku od $21,6 \times 10^9$ za predikciju nastanka bubrežnog ožiljenja, kod ispitanika s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava. Razina značajnosti je $p > 0,05$.



Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,645
Standardna greška	0,0724
95% interval pouzdanosti	0,530 to 0,749
z statistika	2,004
Razina značajnosti P	0,045
Youden index J	0,2922
Kriterij	>0,16
Osjetljivost	92,86
Specifičnost	36,36

Slika 32. Analiza osjetljivosti i specifičnosti procalcitonina u predikciji bubrežnog ožiljenja, ROC krivulja

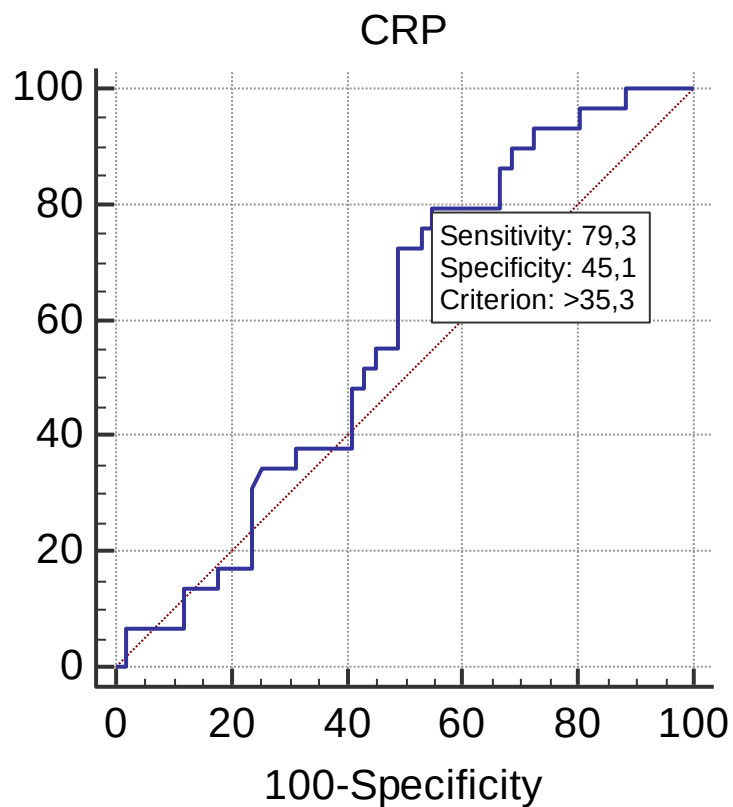
Iz slike 32 je vidljivo da je osjetljivost PCT-a 92,9% i specifičnost 36,4% za graničnu vrijednost veću od 0,16 ng/ml za predikciju nastanka bubrežnog ožiljenja kod ispitanika s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava. Razina značajnosti je $p < 0,05$.



Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,644
Standardna greška	0,0747
95% interval pouzdanosti	0,530 to 0,748
z statistika	1,935
Razina značajnosti P	0,053
Youden index J	0,2814
Kriterij	>38
Osjetljivost	85,71
Specifičnost	42,42

Slika 33. Analiza osjetljivosti i specifičnosti za sedimentaciju u predikciji bubrežnog ožiljenja, ROC krivulja

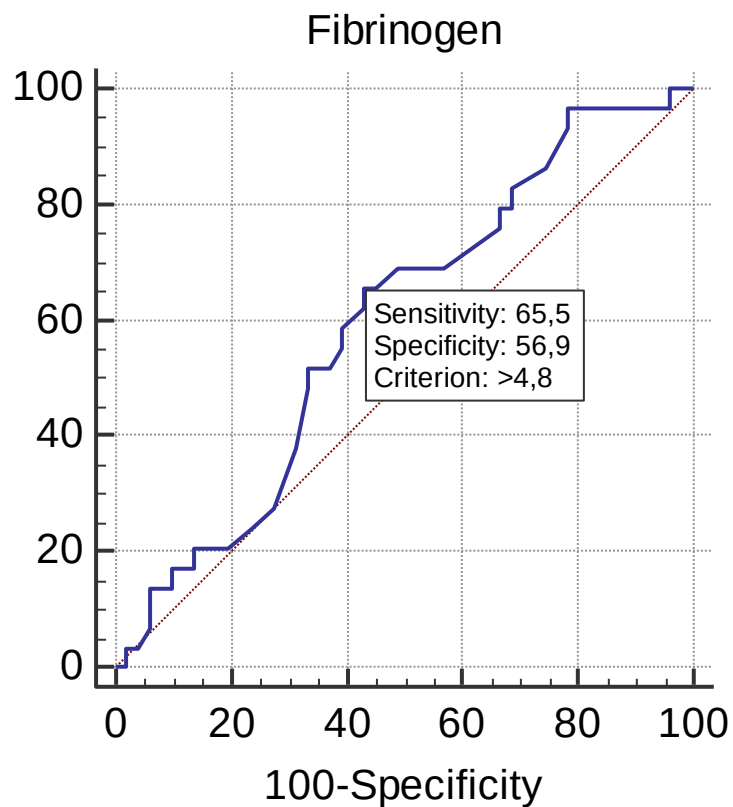
Iz slike 33 je vidljivo da je osjetljivost SE 85,7% i specifičnost 42,4% za graničnu vrijednost veću od 38 mm/h za predikciju nastanka bubrežnog ožiljenja kod ispitanika s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava. Razina značajnosti je $p > 0,05$ ali postoji tendencija statističke značajnosti ($p = 0,053$).



Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,585
Standardna greška	0,0641
95% interval pouzdanosti	0,470 to 0,694
z statistika	1,329
Razina značajnosti P	0,1837
Youden index J	0,2441
Kriterij	>35,3
Osjetljivost	79,31
Specifičnost	45,1

Slika 34. Analiza osjetljivosti i specifičnosti za CRP u predikciji postojanja VUR, ROC krivulja

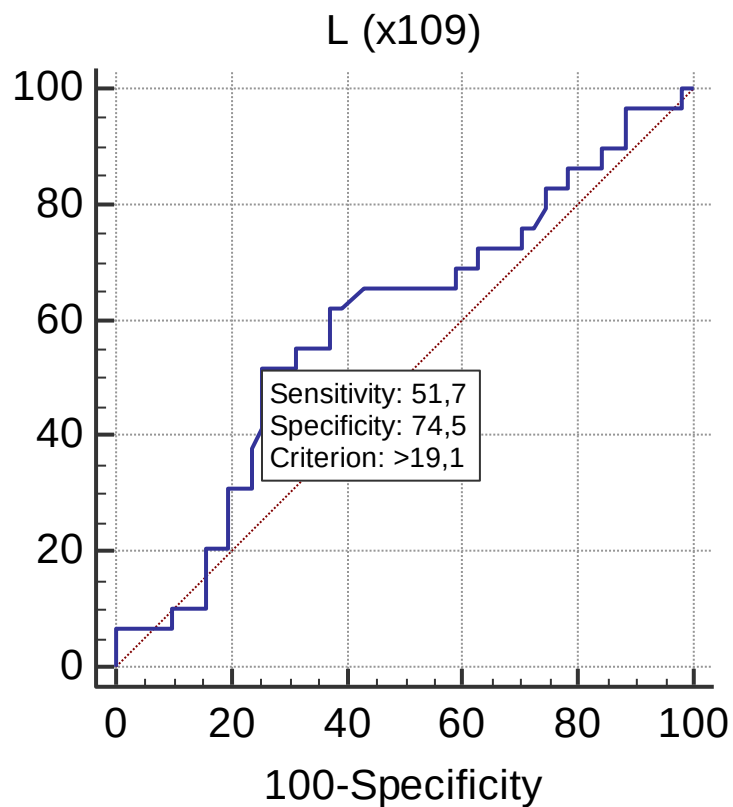
Iz slike 34 je vidljivo da je osjetljivost CRP-a 79,3% i specifičnost 45,1% za graničnu vrijednost veću od 35,3mg/L za predikciju postojanja VUR-a kod ispitanika s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava. Razina značajnosti je $p > 0,05$.



Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,595
Standardna greška	0,0651
95% interval pouzdanosti	0,479 to 0,703
z statistika	1,459
Razina značajnosti P	0,1444
Youden index J	0,2238
Kriterij	>4,8
Osjetljivost	65,52
Specifičnost	56,86

Slika 35. Analiza osjetljivosti i specifičnosti za fibrinogen u predikciji postojanja VUR-a, ROC krivulja

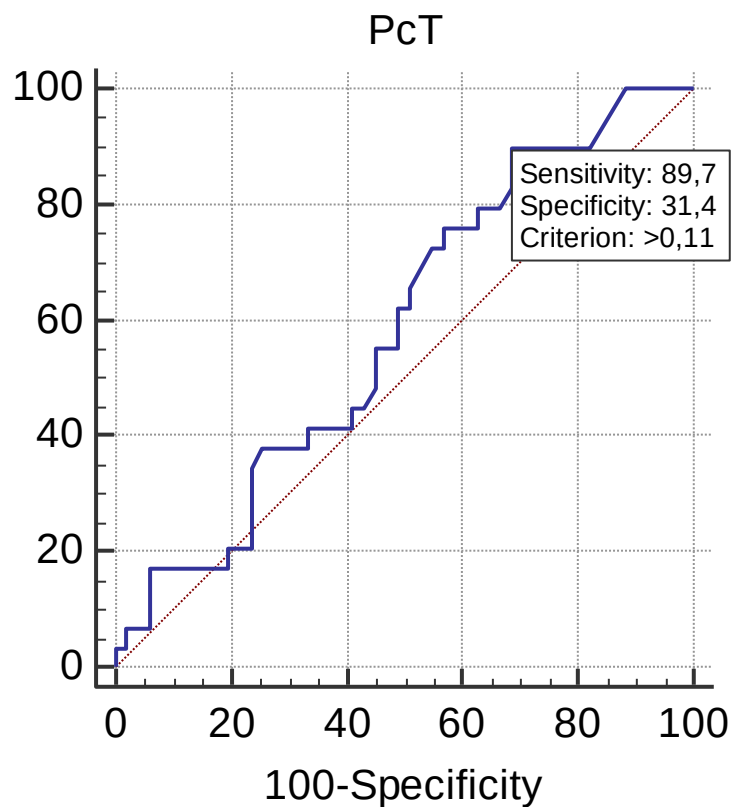
Iz slike 35 je vidljivo da je osjetljivost fibrinogena 65,5% i specifičnost 56,9% za graničnu vrijednost veću od 4,8 g/L za predikciju postojanja VUR-a kod ispitanika s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava. Razina značajnosti je $p > 0,05$.



Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,59
Standardna greška	0,0679
95% interval pouzdanosti	0,475 to 0,699
z statistika	1,329
Razina značajnosti P	0,1839
Youden index J	0,2623
Kriterij	>19,1
Osjetljivost	51,72
Specifičnost	74,51

Slika 36. Analiza osjetljivosti i specifičnosti broja leukocita u serumu u predikciji postojanja VUR-a, ROC krivulja

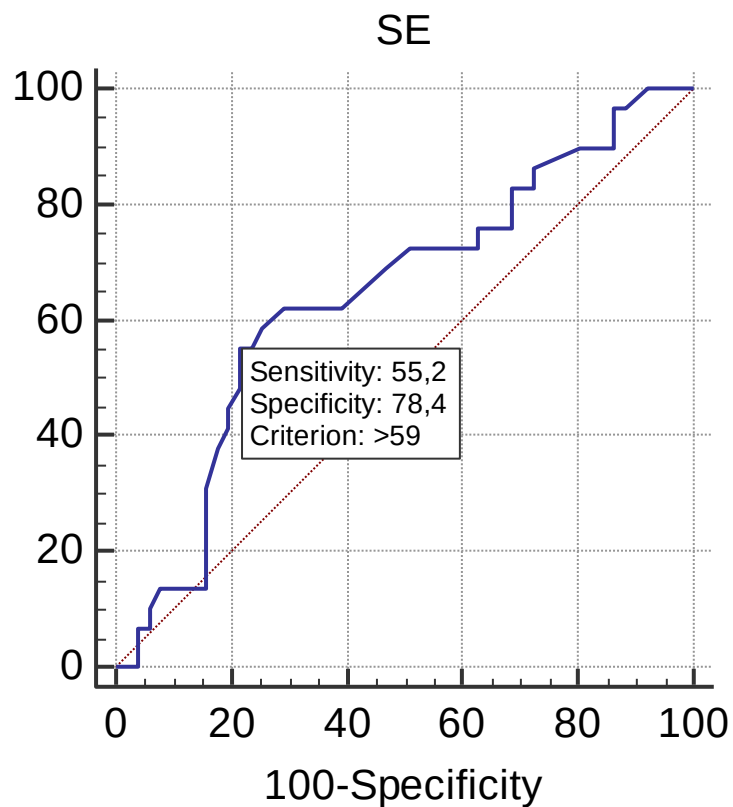
Iz slike 36 je vidljivo da je osjetljivost broja leukocita u serumu 51,7% i specifičnost 74,5% za graničnu vrijednost veću od $19,1 \times 10^9$, za predikciju postojanja VUR-a kod ispitanika s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava. Razina značajnosti je $p > 0,05$.



Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,586
Standardna greška	0,0651
95% interval pouzdanosti	0,470 to 0,695
z statistika	1,313
Razina značajnosti P	0,1891
Youden index J	0,2103
Kriterij	>0,11
Osjetljivost	89,66
Specifičnost	31,37

Slika 37. Analiza osjetljivosti i specifičnosti procalcitonina u predikciji postojnja VUR-a, ROC krivulja

Iz slike 37 je vidljivo da je osjetljivost PCT-a 89,7% i specifičnost 31,4% za graničnu vrijednost veću od 0,11 ng/L za predikciju postojanja VUR-a kod ispitanika s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava. Razina značajnosti je $p > 0,05$.



Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,644
Standardna greška	0,0657
95% interval pouzdanosti	0,529 to 0,748
z statistika	2,185
Razina značajnosti P	0,0289
Youden index J	0,336
Kriterij	>59
Osjetljivost	55,17
Specifičnost	78,43

Slika 38. Analiza osjetljivosti i specifičnosti sedimentacije u predikciji postojanja VUR-a, ROC krivulja

Iz slike 38 je vidljivo da je osjetljivost SE 55,2% i specifičnost 78,4% za graničnu vrijednost veću od 59 mm/h za predikciju postojanja VUR-a kod ispitanika s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava. Razina značajnosti je $p < 0,05$.

Tablica 8. Prikaz svih prediktivnih vrijednosti odabranih biokemijskih parametara u predikciji akutnog pijelonefritisa, bubrežnog ožilčenja, hidronefroze te VUR-a

*Značajne prediktivne vrijednosti P<0,05		CRP	Fibrinogen	L	PcT	SE
Akutni pijelonefritis	Vrijednost	>67,1*	>4,3*	>17,4*	>0,16*	>42*
	Osjetljivost	70,83	83,33	66,67	91,67	79,17
	Specifičnost	62,5	51,79	62,5	41,07	50
Bubrežno ožilčenje	Vrijednost	>33,1*	>5,5*	≤21,6	>0,16*	>38
	Osjetljivost	92,86	64,29	92,86	92,86	85,71
	Specifičnost	39,39	66,67	25,76	36,36	42,42
Hidronefroza	Vrijednost	>12,9	>2,9	≤21,9	>0,13	>43
	Osjetljivost	90,24	95,12	85,37	80,49	65,85
	Specifičnost	30,77	15,38	25,64	38,46	56,41
VUR	Vrijednost	>35,3	>4,8	>19,1	>0,11	>59*
	Osjetljivost	79,31	65,52	51,72	89,66	55,17
	Specifičnost	45,1	56,86	74,51	31,37	78,43

Tablica 8 prikazuje rezultate ROC analize odabranih laboratorijskih parametara u predikciji postojanja akutnog pijelonefritisa, nastanka bubrežnog ožilčenja, postojanja hidronefroze te postojanja VUR-a. Označene su statistički značajne granične vrijednosti koje su korištene u regresijskim modelima prikazanim u Tablicama 9 do 11.

Tablica 9. Predikcija pripadnosti skupini s akutnim pijelonefritisom, binarna logistička regresija

	B	S.E.	Wald	OR	95% CI		P
					Donji	Gornji	
CRP >67,1	1,40	0,53	7,03	4,05	1,44	11,37	0,008
Fibrinogen >4,3	1,68	0,61	7,61	5,37	1,63	17,74	0,006
L >17,4	1,20	0,51	5,50	3,33	1,22	9,12	0,019
PCT >0,16	2,04	0,79	6,70	7,67	1,64	35,85	0,010
SE >42	1,34	0,57	5,50	3,80	1,25	11,60	0,019

Iz tablice 9 vidljivo je da su svi odabrani biokemijski markeri bili statistički značajni za predikciju akutnog pijelonefritisa (p<0,05). Uzevši u obzir OR, kao i osjetljivost i

specifičnost, najznačajniji je parametar PCT. Ispitanici s febrilnom IMS koji imaju PCT veći od 0,16 ng/ml imaju 7,67 puta veću mogućnost imati akutni pijelonefritis.

Tablica 10. Predikcija pripadnosti skupini s bubrežnim ožiljenjem, binarna logistička regresija

	B	S.E.	Wald	OR	95% CI		P
					Donji	Gornji	
CRP >33,1	2,13	1,07	3,99	8,45	1,04	68,52	0,046
Fibrinogen >5,5	1,28	0,62	4,33	3,60	1,08	12,04	0,038
PCT >0,16	2,01	1,07	3,52	7,43	0,91	60,35	0,061

Iz tablice 10 izdvojeni su CRP i fibrinogen kao značajni prediktori za bubrežno ožiljenje ($p < 0,05$). CRP se pokazao kao bolji prediktor od fibrinogena, a PCT je granično neznačajan ($p = 0,061$).

Tablica 11. Predikcija pripadnosti skupini s pozitivnim VUR-om, binarna logistička regresija

	B	S.E.	Wald	OR	95% CI		P
					Donji	Gornji	
SE >59	1,50	0,51	8,80	4,48	1,66	12,05	0,003

Iz tablice 11 vidljivo je da je sedimentacija značajni prediktor za pripadnost skupini s VUR-om. SE iznad 59 mm/h povećava mogućnost za pripadnost skupini s VUR-om za 4,48 puta ($p < 0,05$).

Tablica 12. Prediktivne vrijednosti IL-6 u predikciji AP, bubrežnom ožiljenju, hidronefrozi (HN) i VUR-u, Kruskal-Wallisov test X^2

IL6		N	Nedostaje	Min.	Max.	25. centila	Medijan	75. centila	K-W X^2	df	P
AP	Neg.	56	50	4,32	179,90	18,41	28,91	79,28	2,347	1	0,126
	Poz.	24	15	6,29	539,00	40,43	52,11	196,00			
Bubrežno ožiljenje	Neg.	66	55	4,32	539,00	27,85	52,11	179,90	0,15	1	0,695
	Poz.	14	10	6,29	243,70	20,72	37,79	142,07			
HN	b.o.	39	33	18,41	539,00	35,15	100,54	179,90	1,157	2	0,561
	HN 1 i 2	38	31	6,29	196,00	27,85	40,43	52,11			
	HN 3 i 4	3	1	4,32	243,70	4,32	124,01	243,70			
VUR	b.o.	51	45	6,29	539,00	18,41	74,83	179,90	1,750	2	0,417
	VUR 1 i 2	10	7	4,32	79,28	4,32	29,97	79,28			
	VUR 3 i 4	19	13	35,15	243,70	40,43	46,90	196,00			

Iz tablice 12 vidljive su prediktivne vrijednosti IL-6 u prognozi postojanja akutnog pijelonefritisa, nastanka bubrežnog ožiljenja, postojanja hidronefroze (HN) te postojanja VUR-a. Niti jedna od ispitivanih vrijednosti nije pokazala statističku značajnost, $p > 0,05$.

5. RASPRAVA

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) su nakon infekcija dišnih puteva najčešće infekcije dječje dobi. Obuhvaćaju i do 10% dječje populacije. Često su praćene povišenom tjelesnom temperaturom. Akutni pijelonefritis (AP) je upala parenhima bubrega i bubrežnog kanalnog sustava. Neprepoznata i neadekvatno liječena, u dječjoj dobi, može uzrokovati trajno oštećenje bubrežnog parenhima te trajno oštetiti funkciju bubrega. Zbog kasnih komplikacija oštećenja bubrega, kao što su preeklampsija, hipertenzija, bubrežna insuficijencija, potrebno je što ranije postavljanje dijagnoze IMS te što ranije otkrivanje VUR-a ili drugih anomalija mokraćnog sustava (44). No, koje metode pretrage mokraćnog sustava i kojim redom ih provoditi predstavlja još uvijek neriješeno pitanje. U tome svakako važno mjesto imaju i serumski parametri upale (44,55,56,57).

Budući da je klinička slika nespecifična, osobito kod dojenčadi i male djece, na osnovi kliničke slike nije uvijek moguće procijeniti jasno mjesto, intenzitet i tijek infekcije mokraćnog sustava te mogući rizik nastanka bubrežnog ožiljčenja. U prilog tome govori i odsustvo usko specifičnih laboratorijskih parametara. Važno je razlikovati AP od infekcije donjeg mokraćnog sustava bez lezije bubrega, jer ta razlika utječe na odabir i vrstu terapije te na odluku o daljnjem nefrološkom nadzoru bolesnika. Na vrijeme započeto liječenje smanjuje rizik od renalnog ožiljčenja (58). Također, na vrijeme dijagnosticiran AP i VUR smanjuju rizik od kasnijih posljedica bubrežnog oštećenja. Pritom su visokovrijedne pretrage Tc-99m-DMSA statička scintigrafija i cistografije (44).

Infekcije mokraćnog sustava javljaju se u oko 7- 8% djevojčica i 2% dječaka u prvih osam godina života (59). Učestalost IMS je najveća u male djece, pa oko 5% dojenčadi koja se zbog akutno nastalog febriliteta javlja liječniku boluje od IMS (6). U prvim mjesecima života dominiraju muška djeca (2,7). To se povezuje s većom učestalošću kongenitalnih anomalija mokraćnog sustava u muške dojenčadi (6). Djevojčice češće oboljevaju od dječaka od druge godine života s tendencijom porasta do školske dobi. I naše istraživanje je pokazalo da djevojčice češće oboljevaju od IMS-a od dječaka i to u odnosu 2:1. U odnosu na dob u našem istraživanju, veći broj oboljelih činila su dojenčad, s gotovo podjednakom spolnom raspodjelom.

Osnovni kriteriji za uključanje ispitanika u našu studiju bili su: vrućica iznad 38° C, leukociturija te pozitivna urinokultura. Klinički simptomi upale mokraćnog sustava razlikuju se ovisno o dobi djeteta, lokalizaciji i jačini upalne reakcije. Što je dijete mlađe, izraženiji su nespecifični opći simptomi upale (11,16). U djece starije od dvije godine simptomi mogu biti izraženi u vidu febriliteta uz zimice i tresavice, lumbalnih bolova ili bolova u trbuhu, gubitka teka, mučnine, povraćanja te poremećaja mokrenja. S porastom životne dobi klasični

simptomi IMS su izrazitiji (11). Javljaju se dizurija, polakizurija, sekundarna enureza, bol u trbuhu suprapubično i lumbalno, hitnost pri mokrenju ili inkontinencija hitnosti, što su znakovi zahvaćenosti donjeg mokraćnog sustava (2,11,18,19). U našem istraživanju IMS se kod dojenčadi očitovale povišenom tjelesnom temperaturom, a kod nekih bolovima u trbuhu te intenzivnim mirisom urina, dakle potpuno nespecifičnim simptomima. Nasuprot tome, kod starije djece IMS se prezentirala dizurijom, boli u trbuhu i enurezom uz povišenu tjelesnu temperaturu.

Dosadašnji uobičajeni kriteriji za razlikovanje infekcije gornjeg od infekcije donjeg mokraćnog sustava bili su klasični simptomi bolesti kao što su vrućica, lumbalna bol udružena s piurijom i pozitivnom urinokulturom. Leukocitoza u krvi i povišeni CRP bi potvrdili sumnju na AP, infekciju gornjeg mokraćnog sustava. Međutim, na temelju nabrojanih parametara postavljanje egzaktno dijagnoze AP je dosta teško zbog upravo nespecifičnih i netipičnih simptoma, posebno kod dojenčadi i male djece (58,60). Brojne studije (58,61,62) su pokazale da su kliničke karakteristike infekcije same za sebe nedovoljne za lokalizaciju mjesta infekcije mokraćnog sustava, što se potvrdilo i našim istraživanjem. Biggi i sur. (61) su pokazali da je postojanje vrućice nedovoljan znak za razlikovanje AP od infekcije donjeg mokraćnog sustava. U drugoj studiji, Farnsworth i suradnici (63) su pokazali da 41% ispitanika koji su imali parenhimnu leziju bubrega, nisu imali vrućicu. Ipak, tjelesna temperatura viša od 39° C koja traje 24 sata, bez jasnog žarišta bolesti, neizostavno zahtjeva analizu urina (9). Iako su u našem istraživanju svi ispitanici bili febrilni preko 38° C, što je bio kriterij ulaska u studiju, pokazalo se da samo 24 od 80 ili 30% ispitanika ima dokazani AP.

Spol u našem istraživanju nije pokazao statistički značajne razlike u skupinama ispitanika oboljelih od infekcije donjeg mokraćnog sustava u odnosu na ispitanike oboljele od AP. Srednja dob naših ispitanika s akutnim pijelonefritisom iznosila je jedanaest i pol mjeseci i statistički je značajno viša od ispitanika oboljelih od infekcije donjeg mokraćnog sustava. I drugi su autori došli do sličnih rezultata (5,9).

Na osnovu ranije navedenoga vidljivo je da nije moguće sigurno razlikovanje infekcije gornjeg mokraćnog sustava (AP) od infekcije donjeg mokraćnog sustava. Liječnik se često nalazi u nedoumici jer se mora odlučiti za daljnju dijagnostičku obradu. Neka istraživanja su pokazala da niti uobičajeni serumski parametri upale (biomarkeri) kao što su CRP, SE ili broj leukocita u serumu nerijetko nisu dovoljni za sigurno razlikovanje sjela infekcije, pogotovo u mlađe djece (64,65). Zbog toga je kliničaru potrebno imati brz i siguran dijagnostički test koji bi bio pogodan za jasnu dijagnozu akutnog pijelonefritisa, budući da je AP vrlo često

udružen s ožiljenjem bubrega, a zatim i kasnim poznatim komplikacijama (66). Već dulje vrijeme Tc-99m-DMSA statička scintigrafija smatrana je zlatnim standardom za razrješenje ove dvojbe i dijagnozu AP. Ulaz radiofarmaka u bubrege se može mjeriti, a pogođeni djelovi bubrega vide se kao defekti punjenja. Međutim, Tc-99m-DMSA scintigrafija je teško dostupna metoda u mnogim bolnicama. S druge strane, udružena je sa zračenjem, a često na taj način nije moguće izdiferencirati stari ožiljak bubrega od akutnog zbivanja. Doprinos rješenju ovih nedoumica mogao bi biti sadržan u vrijednostima serumskih biomarkera upale (67,68,69).

Naše ispitivanje je obuhvatilo određivanje prognostičkih vrijednosti pet serumskih parametara upale: sedimentacije, C-reaktivnog proteina, prokalcitonina, fibrinogena te vrijednost leukocita u serumu, tijekom febrilne infekcije mokraćnog sustava. Prokalcitonin je prohormon kalcitonina koji izlučuju C stanice štitnjače, ali koji nema hormonsku aktivnost. Njegova razina u serumu raste tijekom bakterijskih infekcija, kao što je to prvi pokazao Assicot i sur. (70) te je važan za razlikovanje virusne od bakterijske infekcije. Nasuprot tome, CRP je serumski biomarker koji poraste i u bakterijskoj i u virusnoj infekciji. PCT raste vrlo brzo tijekom infekcije i dostiže vrhunac već za šest do dvanaest sati od početka infekcije. Razina PCT-a traje dok god traje i upalni podražaj koji ga je izazavao. Nakon toga, njegova razina ubrzano opada. Za razliku od PCT-a, vrijednosti CRP-a rastu znatno sporije i dostižu vrhunac za 24-36 sati. Zatim se CRP nastavlja proizvoditi još nekoliko dana nakon nestanka upalnog podražaja te njegove vrijednosti znatno sporije padaju od vrijednosti PCT-a.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da su svi ispitivani serumski biomarkeri statistički značajni za potvrdu akutnog pijelonefritisa kod djece. Prokalcitonin je imao najveću osjetljivost od ispitivanih serumskih biomarkera, preko 90%, s graničnom vrijednošću dobivenom ROC krivuljom za našu studiju, višom od 0,16 ng/ml. Njegova specifičnost za AP je bila najniža od svih ispitivanih biomarkera, tek nešto preko 40%. Medijan PCT-a kod djece s AP je bio 1,42 ng/ml, a kod djece s infekcijom donjeg mokraćnog sustava medijan je iznosio samo 0,23 ng/ml. PCT je, dakle, u našem istraživanju pokazao osjetljivost oko 90%, što je unutar raspona dobivenih vrijednosti u istraživanjima Pecilea i suradnika (oko 83%) (71) i Biggota i suradnika (100%) (72). Različiti autori pokazali su različitu osjetljivost PCT-a za AP, pa se tako u istraživanju Gurgoza i suradnika (73) pokazala znatno niža osjetljivost PCT-a za AP od čak 58%.

Specifičnost PCT-a za AP u našem istraživanju bilo je nešto preko 40%, dok se specifičnost PCT-a dobivena u različitim ispitivanjima kreće u širokom rasponu od 23% (74) do 93 % (58). Unatoč svemu, u više studija (58,72,73,75,76,77,78,79) se pokazalo da PCT predstavlja dobar

serumski biomarker za predikciju zahvaćenosti bubrežnoga tkiva AP-om u febrilnoj infekciji mokraćnog sustava. U skladu s tim, i naše istraživanje je pokazalo statističkom metodom binarne logističke regresije da je prokalcitonin najbolji prognostički čimbenik za postojanje akutnog pijelonefritisa. Naime, kod ispitanika s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava i prokalcitoninom većim od 0,16 ng/ml sedam puta je veća vjerojatnost za postojanje akutnog pijelonefritisa.

U našem istraživanju osjetljivost CRP-a za AP bila je 70%, a specifičnost nešto iznad 60%. Osjetljivost CRP-a se u drugim ispitivanjima kretala od 64% (62) do 94% (71,73), dok se specifičnost kretala od 30% (72) do 68% (62).

U našem istraživanju vrijednost SE veća od 42 mm/h imala je visoku osjetljivost 80%, dok je specifičnost bila 50% za AP. Pri različitim graničnim vrijednostima od 10 do 68 mm/h, osjetljivost SE u različitim istraživanjima se kretala od 48% (62) do čak 100% (80). Specifičnost SE, pak, iznosila je od 8 % (80) do 50% (62), ovisno o ispitivanju.

Iz prikazanoga je vidljivo da se naši rezultati kreću unutar rezultata dobivenih u drugim objavljenim studijama.

Vrijednosti fibrinogena u našem istraživanju su pokazale osjetljivost od 80% i specifičnost od 50%. Granična vrijednost za fibrinogen dobivena ROC krivuljom bila je veća od 4,3 g/l. Ovdje je interesantno navesti da fibrinogen kao serumski biomarker nije ispitivan ranije niti u jednom od navedenih istraživanja.

Uvidom u literaturu našli smo mali broj referenci (61,64) koja je ispitivala broj leukocita u serumu. Osjetljivost za leukocite u serumu u navedenom istraživanju (61) bila je 56%, dok je specifičnost iznosila 58% s graničnom vrijednošću od $14,6 \times 10^9$. U našem istraživanju statističkom analizom ROC krivuljom određena je granična vrijednost leukocita u serumu veća od $17,4 \times 10^9$. Osjetljivost je bila 67%, a specifičnost 62%.

Kako su svi navedeni serumski biomarkeri upale bili značajni u predikciji akutnog pijelonefritisa, teško se bilo odlučiti koji je parametar najznačajniji. Od ispitivanih serumskih biomarkera prokalcitonin se statističkom metodom binarne logističke regresije pokazao kao najbolji prognostički čimbenik za postojanje akutnog pijelonefritisa. Tako je kod ispitanika s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava i prokalcitoninom većim od 0,16 ng/ml sedam puta veća vjerojatnost za postojanje akutnog pijelonefritisa. To jasno govori o važnosti ovoga serumskog biomarkera u svakodnevnoj kliničkoj upotrebi.

Dosadašnja istraživanja kliničkih, dijagnostičkih i prognostičkih čimbenika infekcije mokraćnog sustava praćene povišenom tjelesnom temperaturom kod djece, obuhvaćala su pojedinačna ispitivanja serumskih biomarkera upale (81,82,83,84,85). Pierrakos i suradnici

(86) su u svome ispitivanju obrađivali neke serumske biomarkere kao prognostičke čimbenike sepse kod djece. Niti jedan od ispitivanih biomarkera nije pokazao dovoljnu osjetljivost i specifičnost da bi imao sigurnu dijagnostičku primjenu u razlikovanju sepse od drugih upalnih stanja. Drugi autori (69,87) su istaknuli vrijednost PCT-a u predviđanju nastanka sepse kod odraslih bolesnika s IMS-om, ali i kod djece (88,89).

Kako smo vidjeli iz prethodno iznesenih podataka, u našem istraživanju smo jasno dokazali dijagnostičku i prognostičku vrijednost ispitivanih serumskih biomarkera upale u akutnom pijelonefritisu. Stoga smo na temelju visine vrijednosti ispitivanih serumskih biomarkera mogli odrediti lokalizaciju, tijek i intenzitet upale mokraćnog sustava. Na taj način uspjeli smo sa sigurnošću razlučiti ispitanike s infekcijom gornjeg mokraćnog sustava ili ispitanike s AP, od ispitanika s infekcijom donjeg mokraćnog sustava. Statističkom metodom binarne logističke regresije, na temelju vrijednosti OR (odd ratio), odnosno vrijednosti koja pokazuje koliko puta je veća vjerojatnost pripadnosti skupini bolesnika s akutnim pijelonefritisom, te na osnovu osjetljivosti i specifičnosti pojedinog biomarkera, zaključili smo da je moguće sigurno odrediti pripadnost ispitanika skupini s akutnim pijelonefritisom. Iz naših rezultata vidljivo je da je kod ispitanika s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava i prokalcitoninom višim od 0,16 ng/ml sedam puta veća vjerojatnost za postojanje akutnog pijelonefritisa. Kod vrijednosti fibrinogena višeg od 4,3 g/L ta vjerojatnost iznosi pet puta, dok je kod vrijednosti CRP-a više od 67,1 mg/ml ta vjerojatnost četiri puta. Kod vrijednosti SE više od 42 mm/h i leukocita u serumu viših od $17,4 \times 10^9$ vjerojatnost za postojanje AP je veća od tri puta. Svaki serumski biomarker pojedinačno i svi zajedno imaju statistički jasno dokazanu dijagnostičku i prognostičku vrijednost i neophodni su za razlikovanje mjesta infekcije mokraćnog sustava.

Akutni pijelonefritis (AP) u dječjoj dobi, može uzrokovati trajno oštećenje bubrežnog parenhima te trajno oštetiti funkciju bubrega, uz nastanak kasnih komplikacija, kao što su preeklampsija, hipertenzija, bubrežna insuficijencija (90). Važno je na vrijeme otkriti bolesnike s AP koji mogu kasnije razviti bubrežno ožiljenje. Neka istraživanja pokazuju da se bubrežno ožiljenje razvije u 10-65% oboljelih od AP (65,91,92,93,94). U našem istraživanju taj je postotak iznosio 58%. Dosadašnji uobičajeni klinički i laboratorijski parametri nisu bili dovoljni za razlikovanje djece s AP rizične za razvoj bubrežnog ožiljenja. Kako je već prije bilo rečeno, najznačajnija metoda za otkrivanje AP i bubrežnog ožiljenja je Tc-99m-DMSA statička scintigrafija (95). Ipak, ta je metoda često nedostupna u rutinskoj dijagnostici, povezana je s povećanjem troškova u zdravstvu te što je najvažnije, izlaže malog

bolesnika zračenju. Stoga bi takvu metodu trebalo racionalno koristiti. Upotreba serumskih biomarkera doprinjela bi rješenju ovih problema.

Za razliku od akutnog pijelonefritisa gdje su svih pet ispitivanih serumskih parametara upale pokazali statističku značajnost za postavljanje dijagnoze bolesti, kod bubrežnog ožiljčenja tri su serumski biomarkera pokazala jasnu statističku značajnost. Statističkom obradom podataka odabranih serumskih biomarkera upale, u odnosu na prognozu nastanka bubrežnog ožiljčenja nakon preboljele febrilne infekcije mokraćnog sustava, učinjenom ROC analizom i binarnom logističkom regresijom, pokazalo se da je CRP dobar prediktivni čimbenik za nastanak bubrežnoga ožiljčenja. CRP je pokazao osjetljivost veću od 90% s graničnom vrijednosti većom od 33,1 mg/L. Specifičnost ovoga biomarkera bila je 40%. Statističkom metodom binarne logističke regresije pokazano je da ispitanici koji imaju CRP veći od 33,1 mg/L imaju više od osam puta veću vjerojatnost nastanka bubrežnog ožiljčenja. Medijan vrijednosti CRP-a kod djece s ožiljenjem bubrega iznosio je 101,5 mg/L.

Statistički značajnim se pokazao i fibrinogen s graničnom vrijednosti višom od 5,5 g/L te osjetljivosti i specifičnosti oko 65%. Porast PCT-a s graničnom vrijednosti višom od 0,16 ng/ml je bio statistički značajan kod bolesnika s nastankom bubrežnoga ožiljka ROC analizom, dok je istom statističkom metodom SE imala tendenciju značajnosti ($p=0,053$) s graničnom vrijednosti višom od 38 mm/h. Povišen broj leukocita u serumu nije pokazao statističke značajnosti u prognozi nastanka bubrežnog ožiljčenja, niti ROC analizom, a niti binarnom logističkom regresijom.

U literaturi nalazimo mali broj radova o primjeni serumskih biomarkera upale u predikciji nastanka ožiljčenja bubrega kod djece. Neki autori su ipak istakli njihovu važnost. Najviše radova je pokazalo značaj vrijednosti PCT-a kao prediktivnog serumskog biomarkera za bubrežno ožiljenje (58,81,91,96,97,98). Naši rezultati također govore u prilog važnosti PCT-a kao serumskog biomarkera u prognozi nastanka bubrežnoga ožiljčenja. Zanimljivo je da navedene studije nisu ispitivale ostale serumske biomarkere, osim studije Pecilea i suradnika (58). Oni su pokazali da CRP nije dobar prediktivni serumski biomarker za bubrežno ožiljenje. Naši rezultati pak ističu CRP kao najbolji prediktivni čimbenik za nastanak bubrežnog ožiljčenja. Također, ističemo značaj i visine fibrinogena u predikciji ožiljčenja. Visina SE nije bila statistički značajna, ali je pokazala jasnu tendenciju značajnosti u našem ispitivanju.

Ultrazvučni pregled mokraćnog sustava (UZV) je danas prva dijagnostička metoda oslikavanja djece s upalama mokraćnog sustava. Vrlo je jednostavna, brza, ne zahtijeva posebnu pripremu pacijenta, dostupna je i neškodljiva. Idealna je metoda pretrage upravo u

dječjoj populaciji. Upravo ultrazvukom se mogu prikazati različite anomalije koje mogu pogodovati nastanku upale (47). To mogu biti promjene broja i položaja bubrega, rascijepljena nakapnica, podvostručenja kanalnih sustava, križna ektopija, potkovasti bubreg, hidronefroza, ageneza, hipoplazija, redukcija bubrežnog parenhima. Danas je to prva slikovna metoda u nefrološkoj obradi djece s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava.

U našem ispitivanju UZV-om smo pregledali sve ispitanike te smo utvrdili da je kod nešto manje od polovine ispitivanih nalaz mokraćnog sustava uredan. Kod 52% ispitanika uočen je različiti stupanj proširenja kanalnih sustava bubrega, tj. hidronefroza. Statističke značajne razlike zabilježene su u spolu ispitanika te je viši stupanj hidronefroze zabilježen kod dječaka. Međutim, ispitujući vrijednosti serumskih biomarkera i uspoređujući s ultrazvučnim nalazom mokraćnog sustava, ispitivani serumski biomarkeri upale nisu pokazali nikakove prognostičke vrijednosti u odnosu na ultrazvučni nalaz mokraćnog sustava ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava.

Vezikoureteralni refluks (VUR) je retrogradni protok urina iz mokraćnog mjehura prema bubregu. Radi se o anatomskom i funkcionalnom poremećaju s mogućim ozbiljnim posljedicama (5,41). To je i najčešća anomalija mokraćnog sustava u djece. Često je to kongenitalna anomalija ureterovezikalnog spoja i dio je generalizirane disfunkcije donjeg urotrakta te važan rizični čimbenik za oštećenje bubrega i kasne komplikacije, hipertenziju i zatajenje bubrega (9). Također, drži se da se radi i o obiteljskoj bolesti, jer više od polovine djece oboljelih roditelja i do 50% braće i sestara s VUR-om imaju tu anomaliju (43). U prvoj godini života VUR se nalazi u jedan posto inače zdrave djece, a u 30-50% djece može se naći nakon simptomske IMS (99).

U našem istraživanju od 80 ispitanika s IMS-om, 36% ispitanika je imalo VUR različitog stupnja, što je u potpunosti sukladno podacima iz literature (2,5,44,100). Kod 10 od 80 ispitanika ili 12,5% nađen je VUR prvog ili drugog stupnja, a kod 19 od 80 ispitanika ili 23,75% nađen je viši stupanj VUR-a, trećeg ili četvrtog stupnja. U našem istraživanju smo obratili pažnju na moguću povezanost VUR-a i AP-a, unatoč tome što neka djece s VUR-om ne moraju nikada imati akutni pijelonefritis. Kod naša 24 (30%) ispitanika od ukupnog broja ispitivanih je viđeno oštećenje bubrežnog tkiva, odnosno AP. U djece s AP kod 62% ispitanika nalaz MCUG je pokazao VUR-a različitog stupnja. Slična istraživanja Hanssona i suradnika (101), Camacha (102) i Prasada (103) pokazala su da je 54% do 64% ispitanika s AP-om imalo različite stupnjeve VUR-a. Od 56 ispitanika iz našeg istraživanja s infekcijom samo donjeg mokraćnog sustava, kod njih 14 (25%) je dokazan VUR. Obradom ovih podataka nije se pokazala statistički značajna razlika u postojanju VUR-a između ispitanika s

infekcijom donjeg i ispitanika s infekcijom gornjeg mokraćnog sustava. Do takvih rezultata došao je i Camacho u svome istraživanju (102). I on je pokazao da je učestalost VUR-a kod ispitanika s AP veća nego kod ispitanika s infekcijom donjeg mokraćnog sustava, ali ta razlika nije bila statistički značajna.

Stavljajući u korelaciju odabrane serumske biomarkere upale s postojanjem VUR-a kod naših ispitanika, utvrdili smo da jedini ispitivani serumski biomarker upale koji je pokazao statističku značajnu prediktivnu vrijednost za postojanje VUR-a, jest sedimentacija. Statističkom metodom binarne logističke regresije i ROC analizom, pokazalo se da vrijednost SE iznad 59 mm/h povećava mogućnost više od četiri puta da ispitanik s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava ima VUR ($p=0,003$). Nadalje, naši su rezultati pokazali da ispitanici s višim stupnjem VUR-a (treći i četvrti stupanj) imaju statistički značajno više vrijednosti PCT-a i više vrijednosti leukocita u serumu u odnosu na ispitanike s nižim stupnjem VUR-a (prvi i drugi stupanj). Do istih rezultata u svome ispitivanju došli su Leroy i suradnici koji su utvrdili da su visoke vrijednosti PCT-a povezane s visokim stupnjem VUR-a (98).

Budući da se, kao i u našim rezultatima (36%), kod 20-40% djece, s febrilnom IMS na MCUG nađe VUR (44), neki autori preporučuju provođenje MCUG kod djece s prvom febrilnom IMS (99). MCUG je pretraga vezana uz ionizirajuće zračenje, bolna i neugodna zbog postavljanja uretralnog katetera, skupa te može izazvati i jatrogenernu IMS. Zbog toga bi pristup izvođenju MCUG trebao biti puno racionalniji (26,51). Stoga su neka dosadašnja ispitivanja bila usmjerena prema nalaženju manje agresivne dijagnostičke metode otkrivanja VUR-a. Kao jedna od metoda ispitivan je UZV mokraćnog sustava, koji je međutim pokazao nisku osjetljivost za predikciju VUR-a (104,105,106,107). Druga metoda je upotreba serumskog biomarkera PCT-a, koji se pokazao kao dobar prognostički čimbenik za postojanje AP i nastanak bubrežnog ožiljčenja (77,78,98). Naši rezultati potvrđuju ovaj stav. Naime, povišene vrijednosti PCT pokazale su se statistički značajne za više stupnjeve VUR-a. Ranija istraživanja (77,78) pokazala su da je prokalcitonin kao serumski biomarker akutne upale važan i kao dobar prognostički čimbenik za kasnije bubrežno ožiljčenje, ali može upućivati i na postojanje visokog stupnja VUR-a. Stoga bi PCT mogao biti ključan za odluku kliničara u predviđanju visokog stupnja VUR-a, u djece s febrilnom IMS (78,108,109). Tako bi PCT mogao igrati važnu ulogu u kompleksnoj i još uvijek nejasnoj priči o tome koji bi se algoritam pretraga trebao provoditi kod djece s febrilnom IMS (98,110).

Kako je već prethodno rečeno, od osamdesetih godina prošlog stoljeća za dijagnozu AP i bubrežnog ožiljčenja standardna pretraga je Tc-99m-DMSA statička scintigrafija. Ulaz radiofarmaka u bubrege se može mjeriti, a pogođeni dijelovi bubrega vide se kao defekti

punjenja. Pokazalo se da sva djeca s febrilnom IMS nemaju i zahvaćene bubrege i da nije potrebno kod svakog djeteta primijeniti navedenu pretragu. Uz to, ta pretraga nije svugdje dostupna, izlaže djecu zračenju, a osim toga je i skupa (58). Također, nedostatak ove pretrage je i subjektivna interpretacija ispitivača, posebno kada su u pitanju vrlo male lezije bubrega, a često nije moguće razlikovati akutnu leziju bubrega i ožiljak od prethodne infekcije. Unatoč svemu, Tc-99m-DMSA statička scintigrafija je pokazala dobru i osjetljivost i specifičnost te je ostala temeljna pretraga za otkrivanje upalnih promjena parenhima bubrega te nastanak evtualnih ožiljenja bubrega (80,81). Također, do sada se jedino Tc-99m-DMSA statičkom scintigrafijom moglo otkriti djecu koja su rizična za kasne komplikacije. U našem istraživanju od 80 ispitanika 30% njih je pokazalo određeni stupanj lezije parenhima bubrega tijekom infekcije mokraćnog sustava na Tc-99m-DMSA. Takav nalaz upućivao je na postojanje AP. Neki autori navode da Tc-99m-DMSA čak u 80-90% djece otkrije upalne promjene parenhima tijekom IMS, odnosno AP (77,103).

Šest mjeseci nakon prve Tc-99m-DMSA statičke scintigrafije kod naših ispitanika, učinjena je kontrolna Tc-99m-DMSA i to kod ispitanika koji su prethodnom pretragom pokazali određeni stupanj lezije parenhima. Kod 14 ispitanika (17,50%) od ukupnog broja ispitanika, ponovljena Tc-99m-DMSA statička scintigrafija bubrega pokazala je ožiljenje nakon šest mjeseci od bolesti. Ispitivanje Prasada i suradnika (103) pokazalo je da je 21% ispitanika imalo ožiljenje bubrega kod ponovljene Tc-99m-DMSA statičke scintigrafije nakon šest mjeseci od bolesti. Taj rezultat je u skladu s rezultatima drugih autora, koji su pokazali da se trajno ožiljenje bubrega javlja u 10-65% djece u vidu fokalnih ili difuznih trajnih oštećenja parenhima (62,71,92). Djeca koja imaju bubrežno ožiljenje mogu zatim u odrasloj dobi razviti progresivnu bubrežnu bolest s hipertenzijom i proteinurijom, a njih 10-24% će prijeći u kroničnu bubrežnu insuficijenciju (80,111).

Dovodeći u korelaciju ispitivane serumske biomarkere upale i rezultate kontrolne Tc-99m-DMSA, pokazali smo da CRP (viši od 33,1 mg/L), PCT (viši od 0.16 ng/ml) i fibrinogen (viši od 5,5 g/L) imaju statistički značajnu prognostičku vrijednost za nastanak bubrežnog ožiljenja. Vrijednosti SE iznad 38 mm/h pokazale su tendenciju statističke značajnosti ($p=0,053$), što upućuje na potencijalnu prognostičku vrijednost i ovoga serumskog biomarkera upale. Statističkom metodom binarne logističke regresije pokazalo se da je CRP bolji prediktor od fibrinogena za nastanak ožiljenja bubrega te da povećava vjerojatnost za pripadnost skupini s ožiljenjem za više od osam puta. I druga ispitivanja potvrdila su značaj CRP kao čimbenika koji ima prognostičku vrijednost za postojanje bubrežne lezije

(58,76,77,97). Njegova niska specifičnost donekle ograničava njegovu kliničku upotrebu (58,76,77).

Devedeset posto uzročnika upala mokraćnog sustava su Gram - negativni uzročnici iz crijevne flore. Enterobakterije su najčešći uzročnici nekomplikiranih, primarnih i rekurentnih IMS-a djece u općoj populaciji, a 70-90% ih uzrokuje *E. coli* (6). Najčešće su prve nekomplikirane IMS-e uzrokovane *E. coli*, a njihova pojavnost se smanjuje u ponavljanim i kompliciranim IMS (12). Učestalost pojedinih uzročnika se razlikuje ovisno o dobi te prisutnosti rizičnih čimbenika za IMS. Od ukupno 80 ispitanika u našem istraživanju, njih 74-ero (92,5%) je imalo nalaz *E.coli* $\geq 10^5$ /ml u urinokulturi. Kod šestoro (7,5%) ispitanika u urinokulturi izolirana je druga bakterija, najčešće *Proteus mirabilis*. Ovakvi rezultati su u skladu s dosadašnjim ispitivanjima drugih autora (5,6).

Cilj liječenja infekcija mokraćnog sustava je ukloniti simptome bolesti te prevenirati trajno oštećenje bubrega (12,29,30,31,112,113). Odabir antimikrobne terapije i način primjene ovisiti će o težini kliničke slike, dobi bolesnika, prethodnoj anamnezi te poznavanju lokalne epidemiološke situacije. U djece s akutnom IMS-om i vrućicom liječenje treba započeti odmah, osobito u dojenčadi, ne čekajući nalaz urinokulture. Smatra se da se moguće ožiljenje bubrega, koje nastaje ubrzo nakon pojave prvih simptoma bolesti, može spriječiti uvođenjem antibiotske terapije unutar 72 sata od početka bolesti (2,32). Stavovi o duljini liječenja su različiti (33,34,35,36). Preporuča se antimikrobna parenteralna terapija kroz četiri do četrnaest dana, osobito u djece do druge godine života (36,113). Kod IMS-e bez vrućice, u veće djece sa simptomima cistitisa ili u starije djece s IMS-om i vrućicom, ali bez sistemskog upalnog odgovora, lijek se može primjeniti i peroralno (113). Djeca trebaju uzimati što više tekućine, mokriti što češće i prazniti mjehur u cijelosti.

Po pristizanju nalaza urinokulture terapija se po potrebi korigira. Izbor antibiotika ovisi o rezistenciji uropatogenih bakterija u određenoj sredini, kao i eventualnoj nedavnoj terapiji oboljeloga antibioticima. Uspješnost liječenja provjerava se uzimanjem kontrolnog uzorka urina trećeg dana liječenja te nakon završenog antimikrobnog liječenja (8).

Od ukupno 80 ispitanika u našem istraživanju 67 (83,75%) ih je liječeno ceftriaksonom, desetero (12,50%) ih je liječeno kombinacijom ceftriaksona i garamicina, a troje ispitanika (3,75%) je liječeno drugim antimikrobnim lijekom, najčešće meropenemom.

Od 24 ispitanika s AP-om u našem istraživanju, osamdeset posto je liječeno parenteralno antimikrobnim lijekom dulje od sedam dana.

Osim što su česte, infekcije mokraćnog sustava imaju sklonost ponavljanju te se ponovna upala može očekivati u više od 50% oboljelih (15,37). Za razliku od relapsa kod

kojeg je ponovna upala izazvana istim uzročnikom, reinfekcija je ponovljena upala, ali drugim uzročnikom (2,10). Od ukupno 80 ispitanika u našem istraživanju, 42,5% ispitanika je imalo recidive. Istraživanje Williamsa i Craiga (114) je pokazalo da se IMS ponavlja u 30 do 50% oboljelih. U našem istraživanju ispitanici s akutnim pijelonefritisom imali su statistički značajno češće recidive i to više od dva recidiva. Od 34 ispitanika s recidivom infekcije mokraćnog sustava, kod 17 (50%) ispitanika se recidiv pojavio u jednom, kod šestoro ispitanika (17,6%) dva puta, dok su se kod 11 (32,4%) ispitanika javila tri recidiva. Učestali recidivi javljaju se osobito kod dojenčadi (37).

Kod ponavljanih IMS-a, te kod bolesnika s utvrđenim anomalijama mokraćnog sustava, nakon izlječenja akutne infekcije, provodi se profilaktička antimikrobna terapija. Uobičajeno se profilaksa koristi u jednoj dnevnoj dozi, koja je četvrtina do polovina uobičajene terapijske doze (26,39,40,90,115). Važne su redovite kontrole i praćenje bolesnika, jer kod kompliciranih IMS-a može doći do ožiljenja bubrežnog parenhima, što prijeti kasnijim razvojem hipertenzije, bubrežne insuficijencije te komplikacijama u trudnoći.

Od ukupno 80 ispitanika, 43 njih (53,75%) nije uzimalo antimikrobnu uroprofilaksu, dok je 37-ero (46,25%) ispitanika dobivalo uroprofilaksu. Naše istraživanje je pokazalo da su ispitanici s ožiljenjem bubrega statistički značajno češće i dulje koristili uroprofilaksu.

Kod uroprofilakse podjednako su uspješni nitrofurantoin i trimetoprim-sulfometoksazol (38,116,117). U djece koja uzimaju uroprofilaksu svakih mjesec do dva kontrolira se krvna slika, biokemijski nalaz urina i urinokultura. Moguće neželjene reakcije ove uroprofilakse su pad ukupnog broja leukocita i granulocita ili alergijski osip kod uzimanja trimetoprima-sulfometoksazola (117). U djece koja uzimaju nitrofurantoin uočena je povremena pojava eozinofilije. Unatoč profilaksi, kod djece su moguće takozvane probojne infekcije te je mokraću potrebno i dalje povremeno laboratorijski kontrolirati (38, 117).

Interleukin 6 (IL-6) je proinflamantorni citokin i antiinflamantorni miokin (28). Djeluje na B stanice, kao i na T stanice imunološkog sustava, hematopoetske stanice, hepatocyte i stanice mozga. IL-6 se intenzivno proizvodi u stanjima akutne upale, ozljeda, traume, stresa, infekcije, moždane smrti, neoplazme. Koristan je u evaluaciji SIRS-a, sepse, septičkog šoka i prediktor je ishoda tih stanja. Može biti i rani alarm u detekciji neonatalnih sepsi. Važan je medijator vrućice i akutnog upalnog odgovora, jer potiče sintezu prostaglandina (28). Osim toga u oštećenim tkivima potiče potrošnju energije, što vodi porastu temperature.

Iako nije bilo definirano u ciljevima i hipotezi našeg istraživanja, obzirom na novije spoznaje u literaturi, proveli smo pilot ispitivanje prognostičke vrijednosti IL-6 u serumu

djece s febrilnom IMS. Rezultati našeg istraživanja nisu potvrdili važnost IL-6 u dijagnozi akutnog pijelonefritisa, ali niti u predikciji nastanka bubrežnog ožiljčenja kod naših ispitanika. Neka ispitivanja su pokazala značaj IL-6 u razlikovanju AP od IDMS kod djece (28,118). Nasuprot tome, istraživanje Roilidesa (119) nije pokazalo statistički značajne razlike u vrijednostima serumskog IL-6 kod bolesnika s AP i IDMS-om. Također IL-6 u našem istraživanju, nije pokazao vrijednost u predikciji postojanja različitog stupnja dilatacije kanalnog sustava bubrega (hidronefroze), a niti u postojanju VUR-a. Ovakvi rezultati potvrđeni su i u drugim ispitivanjima IL-6 (118). Uz to, treba znati da se IL-6 niti u jednoj zdravstvenoj ustanovi u Republici Hrvatskoj ne koristi u dijagnostici upalnih stanja. Naše rezultate ovoga ispitivanja treba uzeti s oprezom. Naime, limit ove studije s obzirom na ispitivanje IL-6 je mali broj ispitanika, samo njih 15, kojima je u serumu određivan IL-6. Vrijednosti IL-6 kod nas, nisu se pokazale statistički značajne niti u jednom ispitivanom svojstvu. Stoga bi za definitivnu procjenu vrijednosti IL-6 u dijagnostici i predviđanju nastanka navedenih bolesti trebalo provesti ispitivanje s većom skupinom ispitanika.

6. ZAKLJUČCI

1. Naše ispitivanje je pokazalo da djevojčice češće od dječaka oboljevaju od infekcije mokraćnog sustava, ali spol u našem istraživanju nije pokazao statistički značajne razlike u skupinama ispitanika oboljelih od infekcije donjeg mokraćnog sustava u odnosu na ispitanike oboljele od AP.
2. Srednja dob naših ispitanika s akutnim pijelonefritisom iznosila je jedanaest i pol mjeseci i statistički je značajno viša od ispitanika oboljelih od infekcije donjeg mokraćnog sustava.
3. Iako su u našem istraživanju svi ispitanici bili febrilni preko 38° C, što je bio kriterij ulaska u studiju, pokazalo se da samo 30% ispitanika ima dokazani AP.
4. U našem istraživanju IMS se kod dojenčadi očitovala nespecifičnim simptomima. Kod starije djece klinička slika se očitovala specifičnim simptomima poput: dizurije, enureze i bolova u trbuhu, od kojih je statističku značajnost za AP pokazala samo enureza.
5. Rezultati su pokazali da su svi ispitivani serumski biomarkeri statistički značajni za potvrdu akutnog pijelonefritisa kod djece, osim IL 6.
6. Od ispitivanih serumskih parametara prokalcitonin se pokazao kao najbolji prognostički ispitivani serumski biomarker za postojanje akutnog pijelonefritisa. Kod ispitanika s prokalcitoninom višim od 0,16 ng/ml postoji vjerojatnost veća od sedam puta da imaju akutni pijelonefritis.
7. Kod ispitanika koji imaju vrijednosti fibrinogena višu od 4,3 g/L vjerojatnost postojanja AP je pet puta veća.
8. Kod ispitanika koji imaju vrijednost CRP-a višu od 67,1 mg/ml vjerojatnost postojanja AP je četiri puta veća.
9. Kod ispitanika koji imaju vrijednost SE višu od 42 mm/h i vrijednost leukocita u serumu višu od $17,4 \times 10^9$ vjerojatnost za postojanje AP je veća od tri puta.

10. Svaki ispitivani serumski biomarker pojedinačno i svi zajedno imaju statistički jasno dokazanu dijagnostičku i prognostičku vrijednost i neophodni su za razlikovanje mjesta infekcije mokraćnog sustava, akutni pijelonefritis u odnosu na infekciju donjeg mokraćnog sustava. Dosadašnja dijagnoza AP osnivala se na određivanju stupnja lezije parenhima bubrega gotovo isključivo scintigrafskom metodom Tc-99m-DMSA statičkom scintigrafijom. Premda scintigrafija bubrega i dalje ostaje "zlatni standard" u procjeni oštećenja bubrežnog parenhima, ove jednostavne serumske pretrage mogu biti pokazatelj njene nužnosti, posebno ako roditelji inzistiraju na isključenju scintigrafije bubrega kao dijagnostičke metode.
11. Naše istraživanje pokazalo je da je ispitivanje nekih serumskih parametara dovoljno ne samo za određivanje sijela infekcije u bubrežnom parenhimu, nego i za praćenje tijeka i intenziteta upale bubrežnog tkiva.
12. Kod bubrežnog ožiljenja tri su serumska biomarkera pokazala jasnu statističku značajnost. Naši rezultati ističu CRP kao najbolji prediktivni serumski biomarker od ispitivanih, za nastanak bubrežnog ožiljenja. Iz rezultata je vidljivo da ispitanici koji imaju CRP viši od 33,1 mg/L imaju više od osam puta veću mogućnost nastanka bubrežnog ožiljenja.
13. Statistički značajnim u predikciji nastanka bubrežnog ožiljenja pokazao se i fibrinogen s graničnom vrijednosti višom od 5,5 g/L te osjetljivosti i specifičnosti oko 65%.
14. Porast PCT-a s graničnom vrijednosti višom od 0,16 ng/ml se također pokazao statistički značajan kod bolesnika s nastankom bubrežnog ožiljenja.
15. Ispitivani serumski biomarkeri upale nisu pokazali nikakove prognostičke vrijednosti u odnosu na ultrazvučni nalaz mokraćnog sustava ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava.
16. U našem istraživanju 36% od ukupnog broja ispitanika je imalo VUR različitog stupnja. Nije se pokazala statistički značajna razlika u postojanju VUR-a između

ispitanika s infekcijom donjeg mokraćnog sustava i ispitanika s akutnim pijelonefritisom.

17. Jedini ispitivani serumski biomarker upale koji je pokazao statističku značajnu prediktivnu vrijednost u našem ispitivanju za postojanje VUR-a je sedimentacija. Vrijednost SE iznad 59 mm/h, povećava mogućnost više od četiri puta da ispitanik s febrilnom infekcijom mokraćnog sustava ima VUR.
18. Ispitanici s višim stupnjem VUR-a (treći i četvrti stupanj) imaju statistički značajno više vrijednosti leukocita u serumu i više vrijednosti PCT-a u odnosu na ispitanike s nižim stupnjem VUR-a (prvi i drugi stupanj).
19. Povišene vrijednosti PCT su se pokazale statistički značajne u predviđanju visokog stupnja VUR-a, u djece s febrilnom IMS.
20. Visoke vrijednosti SE i PCT-a kod bolesnika s infekcijom mokraćnog sustava, upućuju na visoki stupanj VUR-a, stoga je kod takvih bolesnika indicirana MCUG.
21. Ispitanici s akutnim pijelonefritisom imaju statistički značajno češće recidive infekcije te statistički značajno češće i dulje koriste uroprofilaksu.

7. POPIS LITERATURE

1. Vlatković G. Infekcije mokraćnog trakta. U: Vlatković G. Bolesti mokraćnih organa u djece. I dopunjeno izdanje, Školska knjiga, Zagreb, 1989, str. 111-146.
2. Batinić D. Infekcije mokraćnog sustava. U: Mardešić D i sur. Pedijatrija, Školska knjiga, Zagreb, 2000, str. 913-918.
3. Šubat Dežulović M. Urinarna infekcija u djece: postupnik za dijagnozu, liječenje i slikovnu obradu. Medix 2005; 11: 157-161.
4. Škerk V, Krhen I, Schonwald S, Mareković Z. Antimikrobno liječenje infekcija mokraćnog sustava. Liječ Vjesn 2001; 123: 16-25.
5. Lambert H, Coulthard M. The child with urinary tract infection. U: Webb N, Postlethwaite R, ur. Clinical pediatric nephrology, 3th ed, Oxford University press 2003; 197-226.
6. Tešović G, Dejanović S. Etiopatogeneza infekcija mokraćnog sustava u djece. U: Šubat Dežulović M. ur. Urinarne infekcije u djece – aktualnosti. KBC Rijeka Klinika za pedijatriju, Rijeka, 2014:1-3.
7. Honkinen O, Jahnukainen T, Mertsola J, Eskola J, Ruuskanen O. Bacteremic urinary tract infection in children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19(7): 630-634.
8. Batinić D, Milošević D, Nižić Lj, Vrljićak K. Dijagnoza, liječenje i pretrage kod prve uroinfekcije u djece. Acta Med Croatica 2002; 46(3): 121-122.
9. Šubat Dežulović M. Vezikoureteralni refluks i refluksna nefropatija. U: Šubat Dežulović M. ur. Urinarne infekcije u djece – aktualnosti. KBC Rijeka Klinika za pedijatriju, Rijeka, 2014: 67-71.
10. Jantunen ME, Saxen H, Salo E, Sütönen A. Recurrent urinary tract infections in infancy: relapses or reinfections? J Infect Dis 2002 ;185(3): 375-379.
11. Chon CH, Lai FC, Shortliffe LM. Pediatric urinary tract infections. Pediatr Clin North Am 2001; 48(6): 1441-1459.

12. Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2003; 88(3): 215-218.
13. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(3): 379-400.
14. Friedman S, Reif S, Assia A, Levy I. Clinical and laboratory characteristics of non-E coli urinary tract infections. *Arch Dis Child* 2006; 91: 845-846.
15. Šubat Dežulović M. Rizični čimbenici i klinička prezentacija infekcija mokraćnog sustava. U: Šubat Dežulović M. ur. *Urinarne infekcije u djece – aktualnosti*. KBC Rijeka Klinika za pedijatriju, Rijeka, 2014: 6-11.
16. Riccabona M. Urinary tract infections in children. *Curr Opin Urol* 2003;13(1): 59-62.
17. Struthers S, Scanlon J, Parker K, Goddard J, Hallet R. Parental reporting of smelly urine and urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2003; 88(3): 250-252.
18. Gorelick MH, Shaw KN. Clinical decision rule to identify febrile young girls at risk for urinary tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(4): 386-390.
19. Bachur R, Harper MB. Reliability of the urinalysis for predicting urinary tract infection in young febrile children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155(1): 60-65.
20. American Academy of Pediatrics. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the initial UTI in Febrile Infants and Children 2-24 months. *Pediatrics* 2011; 128: 595-610.
21. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA et al. Is urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children? *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 304-309.
22. Kannelopulos TA, Vassilakos PJ, Kantzis M, Ellina A, Kolonitsiou F, Papanastasiou DA. Low bacterial count urinary tract infections in infants and young children. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 355-361.

23. Abram M. Etiologija infekcija mokraćnog sustava: porast rezistencije uropatogenih uzročnika. U: Šubat Dežulović M. ur. Urinarne infekcije u djece – aktualnosti. KBC Rijeka Klinika za pedijatriju, Rijeka, 2014: 4-6.
24. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Panchansky L, Charron M. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr* 1994; 124: 513-519.
25. Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J, Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systemic review. *BMC Pediatr*. 2005; 5(1): 1-13.
26. Hellerstein S. Urinary tract infections: old and new concepts. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1433-1457.
27. Carr JA. Procalcitonin-guided antibiotic therapy for septic patients in the surgical intensive care unit. *J Intensive Care*. 2015; 3(1): 36. doi: 10.1186/s40560-015-0100-9
28. Otto G, Braconier JH, Andreasson A, Svanborg C. Interleukin – 6 and disease severity in patients with bacteremic and nonbacteremic febrile urinary tract infection. *J Infect Dis* 1999; 179: 172-179.
29. Cornu C, Cochat P, Collet JP, Delair S, Haugh M, Rolland C. Survey of the attitudes to management of acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1994;8: 275-277.
30. Mazzuli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol* 2002; 168(4 Pt 2): 1720-1722.
31. Nelson DS, Gurr MB, Schunk JE. Management of febrile children with urinary tract infections. *Am J Emerg Med* 1998; 16(7): 643-647.
32. Kassir K, Vargas-Shiraishi O, Zaldivar F, Berman M, Singh J, Arriel M. Cytokine profiles of pediatric patients treated with antibiotic for pyelonephritis: potential therapeutic impact. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8(6): 1060-1063.
33. Gauthier M, Chevalier I, Sterescu A, Bergeron S, Brunet S, Taddeo I. Treatment of urinary tract infections among febrile young children with daily intravenous antibiotic therapy at day treatment center. *Pediatrics* 2004; 114(4): 469-476.

34. Keren R, Chan E. A meta-analysis of randomized, controlled trials comparing short and long-course antibiotic therapy for urinary tract infections. *Pediatrics* 2002; 109(5): 70-100.
35. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003966.
36. Williams GJ, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infections in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001534.
37. Mattoo TK. Medical management of vesicoureteral reflux--quiz within the article. Don't overlook placebos. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1113-1120.
38. Hellerstein S, Nickell E. Prophylactic antibiotics in children at risk for urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(7): 506-510.
39. Van Der Voort JH, Edwards AG, Roberts R, Newcombe RG, Jones R. Unexplained extra visits to general practitioner before the diagnosis of first urinary tract infection: a case control study. *Arch Dis Child* 2002; 87(6): 530-532.
40. Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1043-1053.
41. Roić G. Nove metode u dijagnostici vezikoureteralnog refluksa. U: Šubat Dežulović M. ur. *Urinarne infekcije u djece – aktualnosti*. KBC Rijeka Klinika za pedijatriju, Rijeka, 2014: 49-54.
42. Šubat Dežulović M. Vezikoureteralni refluks u prvoj godini života. *Pediatr Croat* 2008; 52(Supl 1): 223-230.
43. Gargolo PC, Diamond DA. Therapy insight: What nephrologists need to know about primary vesicoureteral reflux. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 551-563.
44. Leroy S, Vantalón S, Larakeb A, Ducou-Le-Pointe H, Bensman A. Vesicoureteral Reflux in Children with Urinary Tract Infection: Comparison of Diagnostic Accuracy of Renal US Criteria. *Radiology* 2010; 255 (3): 890-898.

45. Lebowitz RL, Olbing H, Pakkula K, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 1985; 15: 105-109
46. Watson AR. Pediatric urinary tract infection. *EAU Update Series* 2004; 2: 64-100.
47. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003; 348(3): 195-202.
48. Cvitković Kuzmić A, Brkljačić B, Ivanković D. Sonographic measurement of detrusor muscle thickness in healthy children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(12): 1122-1125.
49. Kenda RB, Novljan G, Kenig A, Hojker S, Fettich JJ. Echo-enhanced ultrasound voiding cystography in children: new approach. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 297-300.
50. Brkljačić B. Dopler u nefrologiji i urologiji U: Brkljačić B. Dopler krvnih žila. Medicinska naklada, Zagreb 2000; 150-153.
51. Alvarez Fuente M, Sainz Costa T, Santiago Garcia B, Algar Serrano M, Sosa Alonso M, Aleo Lujan E. Practical approach to screen vesicoureteral reflux after a first urinary tract infection. *Indian J Urol* 2011; 30(4): 383-386.
52. Ring E, Mache CJ, Vilits P. Future expectations-what paediatric nephrologists and urologists await from paediatric uro-radiology. *Eur J Radiol* 2002; 43: 94-98.
53. Saraga M, Stančić A, Marković V. The role of direct radionuclide cystography in evaluation of vesicoureteral reflux. *Scan J Urol Nephrol* 1996; 30: 367-371.
54. Poropat M, Batinic D, Basic M, Nizic Lj, Dodig D, Milosevic D, Votava-Raic A, Tezak S, Vrljicak K, Huic D, Medvedec N. Tc-99m DTPA renal scintigraphy using deconvolution analysis with six functional images of the mean time to evaluate acute pyelonephritis. *Clin Nucl Med* 1999; 24(2): 120-124.
55. La Scola C, De Mutis C, Hewitt IK, Puccio G, Toffolo A, Zuchetta P et al. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost and radiation. *Pediatrics* 2013; 131(3): 665-671.

56. Narchi H, Marah M, Khan AA, Al-Amri A, Al-Shibli A. Renal tract abnormalities missed in a historical cohort of young children with UTI if the NICE and AAP imaging guidelines were applied. *J Pediatr Urol* 2015 doi: 10.1016/j.jpurol.2015.03.010.
57. Ristola MT, Hurme T. Consequences of following the new American Academy of Pediatrics guidelines for imaging children with urinary tract infection. *Scand J Urol* 2015; 7: 1-5.
58. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falletti E, Valent F, Giacomuzzi F, Tenore A. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics*. 2004; 114(2): 249-254.
59. Montini, G., Tullus K, Hewitt I .Febrile Urinary Tract Infections in Children. *N Engl J Med*. 2011; 365: 239-250.
60. Garcja FJ, Nager AL, Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics* 2002; 109: 846-851.
61. Biggi A, Dardanelli L, Pomero G,et al.Acute renal cortical scintigraphy in children with a first urinary tract infection.*Pediatric nephrology*:2001; 16: 733-738.
62. Nanda N, Juthani-Mehta M. Novel biomarkers for the diagnosis of urinary tract infection-a systematic review. *Biomark Insights*. 2009; 4: 111-121.
63. Farnsworth RH, Rossleigh MA, Leighton DM, Bass SJ, Rosenberg AR. The detection of reflux nephropathy in infants by 99m technetium dimercaptosuccinic acid studies. *J Urolog* 1991; 145(3): 542-546.
64. Ayazi P, Mahyar A, Daneshi MM, Jahani Hashemi H, Pirouzi M, Esmailzadehha N. Diagnostic Accuracy of the Quantitative C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate and White blood Count in Urinary Tract Infections among Infants and Children.*Malays J Med Sci* 2013; 20(5): 40-46.
65. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A.Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics*.2010;126: 1084-91.

66. Koufadaki AM, Karavanaki KA, Soldatou A, Tsentidis Ch, Sourani MP, Sdogou T, Haliotis FA, Stefanidis CJ. Clinical and laboratory indices of severe renal lesions in children with febrile urinary tract infection. *Acta Pediatr* 2014; 103: e404-409.
67. Kotoula A, Gardikis S, Tsalkidis A, Mantadakis E, Zissimopoulos A, Deftereos S, Tripsianis G, Manolas K, Chatzichael A, Varos G. Comparative efficacies of procalcitonin and conventional inflammatory markers for prediction of renal parenchymal inflammation in pediatric first urinary tract infection. *Urology* 2009; 73: 782-786.
68. Kotoula A, Gardikis S, Tsalkidis A, Mantadakis E, Zissimopoulos A, Deftereos S, Tripsianis G, Manolas K, Chatzichael A, Varos G. Procalcitonin for the early prediction of renal parenchymal involvement in children with UTI: preliminary results. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 393-399.
69. Julian-Jimenez A, Gutierrez-Martin P, Lizcano-Lizcano A, Lopez-Guerrero MA, Barroso- Manso A, Heredero-Galvez E. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein for predicting bacteremia in urinary tract infections in the emergency department. *Actas Urol Esp* 2015; S0210-4806 (15)00120-5.
70. Assicot M, Gendrel D, Carsin H et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518.
71. Pecile P, Romanello C. Procalcitonin and pyelonephritis in children. *Curr Opin Infect Dis.* 2007; 20(1): 83-87.
72. Bigot S, leblond P, Foucher C et al. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Arch Pediatr* 2005;12: 1075-1080.
73. Gürgöze MK, Akarsu S, Yilmaz E, Gödekmerdan A, Akca Z, Ciftci I, Denizmen Aygun A. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1445-1448.
74. Tuerlinckx D, Vandre Borghi T, Glupczynski Y et al. Is procalcitonin a good marker of renal lesion in febrile urinary tract infection? *Eur J Pediatr* 2005; 164: 651-652.

75. Gervaix A, Galetto-Lacour A, Gueron T, Vadas L, Zamora S, Suter S, Girardin E. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*; 2001; 20: 507-511.
76. Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, Greder C, Benador D, Assicot M, Bohuon C, Girardin E. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics*. 1998 ; 102(6): 1422-1425.
77. Smolkin V, Koren A, Raz R, Colodner R, Sakran W, Halevy R. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17(6): 409-412.
78. Leroy S, Fernandez-Lopez A, Nikfar R, Romanello C, Bouissou F, Gervaix A, Gurgoze MK et al. Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI. *Pediatrics* 2013; 131(5): 870-879.
79. Sun HL, Wu KH, Chen SM, Chao YH, Ku MS, Hung TW, Liao PF, Lue KH, Sheu JN. Role of procalcitonin in predicting dilating vesicoureteral reflux in young children hospitalized with a first febrile urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: e348-354.
80. Garin EH, Polavarria F, Nieto VG, Valenciano B, Campos A, Yong L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: A multicenter randomised, controlled study. *Pediatrics* 2006; 117: 626-632.
81. Güven AG, Kazdal HZ, Koyun M, Aydın F, Güngör F, Akman S, Baysal YE. Accurate diagnosis of acute pyelonephritis: How helpful is procalcitonin? *Nucl Med Commun*. 2006; 27(9): 715-721.
82. Nikfar R, Khotaei G, Ataee N, Shams S. Usefulness of procalcitonin rapid test for the diagnosis of acute pyelonephritis in children in the emergency department. *Pediatr Int*. 2010; 52: 196-198.
83. Shah G, Upadhyay J. Controversies in the diagnosis and management of urinary tract infections in children. *Paediatr Drugs*. 2005; 7(6): 339-346.

84. Kaplan JM, Wong HR. Biomarker discovery and development in pediatric critical care medicine. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12: 165-173.
85. Shaikh N, Borrell JL, Evron J, Leeftang MM. Procalcitonin, C-reactive protein, and sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 20: 1:CD009185.
86. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010; 14(1): R15.
87. Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med*. 2009; 37(7):2290-2298.
88. Thomson M, Van den Bruel A, Verbakel J, Lakhanpaul M, Haj-Hassan T, Stevens R et al. Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent – access primary care. *Health Technol Assess* 2012;16(15): 1-100.
89. Nosrati A, Ben Tov A, Reif S. Diagnostic markers of serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days old. *Pediatr Int* 2014;56(1): 47-52.
90. Heffner VA, Gorelick MH. Pediatric urinary tract infection. *Clin Ped Emerg Med* 2008; 9: 233-237.
91. Bressan S, Andreola B, Zucchetta P, Montini G, Burei M, Perilongo G, Da Dalt L. Procalcitonin as a predictor of renal scarring in infants and young children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1199-1204.
92. Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B et al. Renal damage one year after first urinary tract infection: role of dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J. Pediatr*. 1996;129: 815-820.
93. Sheu JN, Chen SM, Meng MH, Lue KH. The role of serum and urine interleukin-8 on acute pyelonephritis and subsequent renal scarring in children. *Pediatr Infect Dis* 2009; 28: 885-890.
94. Chen MJ, Cheng HL, Chiou YY. Risk factors for renal scarring and deterioration of renal function in primary vesico-urethral reflux children: A long-term follow –up retrospective cohort study. *Plos One* 2013; 8(2).e57954.

95. Farghaly HRS, Sayed MHM. Technetium-99m dimercaptosuccinic acid scan in evaluation of renal cortical scarring: Is it mandatory to do single photon emission computerized tomography? *Indian J nucl med* 2015; 30(1): 26-30.
96. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Jimenez O, Gali N, Ausina V. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 438-442.
97. Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M, Fanos V. Is serum procalcitonin able to predict long-term kidney morbidity from urinary tract infection in children? *Clin Chem Lab Med* 2008; 46(10): 1358-1363.
98. Leroy S, Gervaix A. Procalcitonin: A Key Marker in Children with Urinary Tract Infection. *Adv Urol* 2011; doi: 10.1155/2011/397618
99. Dave S, Khoury AE. Diagnostic approach to reflux in 2007. *Adv Urol* 2008 doi: 10.1155/2008/367320
100. Ismaili K, Wissing KM, Lolin K, et al. Characteristics of First Urinary Tract Infection With Fever in Children. A Prospective Clinical and Imaging Study. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 371-374.
101. Hansson S, Dhamey M, Sigstrom O et al. Dimercapto succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol* 2004; 172(3): 1071-1074.
102. Camacho V, Estorch M, Fraga G, Mena E, Fuertes J, Hernandez MA et al. DMSA study performed during febrile urinary tract infection: A predictor of patient outcome? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(6): 862-866.
103. Prasad MM, Cheng EY. Radiographic evaluation of children with febrile urinary tract infection: bottom-up, top-down, or none of the above? *Adv Urol* 2012; 2012: 716739
104. Tekgul S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, Stein R, Dogan HS; European Association of Urology. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol* 2012; 62(3): 534-542.

105. Bayram MT, Kavucku S, Alygut D, Soylu A, Cakmakci H. Place of ultrasonography in predicting vesicoureteral reflux in patients with mild renal scarring. *Urology* 2014; 83(4): 904-908.
106. Nelson CP, Johnson EK, Logvinenko T, Chow JS. Ultrasound as screening test for genitourinary anomalies in children with UTI. *Pediatrics* 2014 ; 133(3): e394-403.
107. Logvinenko T, Chow JS, Nelson CP. Predictive value of specific ultrasound findings when used as a screening test for abnormalities on VCUG. *J Pediatr Urol* 2015; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpurol.2015.03.006>
108. Mortazavi F, Ghojaziadeh M. Usefulness of serum procalcitonin level for prediction of vesicoureteral reflux in pediatric urinary tract infection. *Iran J Kidney Dis* 2014; 8: 37-41.
109. Rahimzadeh N, Otukesh H, Hoseini R, Shadani S, Hooman N. Serum procalcitonin level for prediction of high-grade vesicoureteral reflux in urinary tract infection. *Iran J Kidney Dis* 2014; 8: 105-108.
110. Liao PF, Ku MS, Tsai JD, Choa YH, Hung TW, Lue KH, Sheu JN. Comparison of procalcitonin and different guidelines for first febrile urinary tract infection in children by imaging. *Pediatr Nephrol* 2014; 29 (9): 1567-1574.
111. Jacobson SH, Eklof O, Lins LE et al. Long-term prognosis of postinfectious renal scarring in relation to radiological findings in childhood: a 27-year follow-up. *Pediatr Nephrol* 1992; 6(1): 19-24.
112. Nickavar A, Sotoudeh K. Treatment and prophylaxis in Pediatric Urinary Tract Infection. *Int J Prev Med* 2011; 2(1): 4-9.
113. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst rev* 2014; 7: CD003772.
114. Williams G, Craig JC. Prevention of recurrent urinary tract infection in children. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(1): 72-76.
115. Mattoo TK. Are prophylactic antibiotics indicated after a urinary tract infection? *Curr Opin Pediatr* 2009; 21 (2): 203-206.

116. Bollgren I. Antibacterial prophylaxis in children with urinary tract infection. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88(431): 48-52.
117. Skitarelić N. Cistični cistitis u djece: dijagnoza i prognoza minimalnog cistoskopskog nalaza. Magistarski rad, Zagreb 2008.
118. Sheu JN, Chen MC, Lue KH, Cheng SL, Lee IC, Chen SM, Tsay GJ. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine*. 2006; 36: 276-282.
119. Roilides E, Papachristou F, Gioulekas E, Tsaparidou S, Karatzas N, Sotiriou J et al. Increased urine interleukin 6 concentration correlated with pyelonephritis changes on 99mTc-dimercaptosuccinic acid scan in neonates with urinary tract infection. *J Infect Dis* 1999; 180: 904-907.

8. ŽIVOTOPIS

Rođena je 30. ožujka 1967. godine u Zadru gdje je završila osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet završila je u Rijeci 1991.god.

Obvezni pripravnički staž obavila je u Općoj bolnici Zadar te je stručni ispit položila u lipnju 1992. godine. Tijekom Domovinskog rata sudjelovala je kao liječnik dragovoljac u postrojbama HV-a od veljače 1992. godine.

Radila je u područnim ambulantama opće prakse u zaleđu Zadra i na otocima. Od 1993. do 1994.godine radila je kao sekundarac na Odjelu za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Opće bolnice Zadar.

Od 1995.godine radi na Odjelu za pedijatriju, Opće bolnice Zadar gdje je 1996. godine započela specijalizaciju iz pedijatrije. Poslijediplomski studij iz kliničke pedijatrije upisala je 1997/98. godine. Specijalistički ispit iz pedijatrije položila je u travnju 2000.godine i od tada radi kao pedijatar u Općoj bolnici Zadar. Subspecijalizaciju iz dječje nefrologije provela je na Zavodu za dječju nefrologiju KBC-a Zagreb, od 2002. do 2004.god. te ispit položila u ožujku 2004. god. Poslijediplomski tečaj trajnog usavršavanja liječnika I kategorije «Ultrazvuk abdominalnih organa» završila je 2002. godine. Poslijediplomski znanstveni studij «Biomedicina i zdravstvo» završila je 2004.godine te magistrirala u ožujku 2008. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Poslijediplomski doktorski studij «Dentalna medicina» upisala je 2011. godine na Stomatološkom fakultetu u Zagrebu.

Naslov primarijusa stekla je 2011.godine. Članica je Pedijatrijske sekcije Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog društva za pedijatrijsku nefrologiju, Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju te Hrvatske liječničke komore.

Popis objavljenih radova

Kvalifikacijski rad:

Skitarelić N. Cistični cistitis: dijagnoza i prognoza minimalnog cistoskopskog nalaza: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2008. (Magistarski rad)

Tiskani radovi:

1. Tiskani radovi u časopisu citiranom u tercijarnim publikacijama (CC, SCI)

Skitarelić Ne, Mladina R, Morović M, Skitarelić Na. Cervical Necrotizing Fasciitis: Sources and Outcomes. Infection 2003;31(1):39-44.

Skitarelić Na, Skitarelić Ne. Hypersensitivity to the Pollen of *Olea europea* in the Mediterranean Area. Arh Hig Rada Toksikol 2009;60:259-260.

Skitarelic NB, Vukovic K, Skitarelic NP. Comparative evaluation of conventional versus endoscopic septoplasty for limited septal deviation and spur. J Laryngol Otol. 2009;123(8):939-40.

Skitarelić Ne, Mladina R, Mraović B, Šimurina T, Skitarelić Na, Vuković K. Island composite nasal flap for nasal dorsum skin defects. Int J Dermatol 2009;48:889-892.

Mladina R, Skitarelić NB, Skitarelić NP. Could we prevent unilateral cleft lip/palate in the future? Med Hypotheses 2009;73:601-603.

Mladina R, Skitarelić NB, Skitarelić NP. Is recurrent epistaxis from Kiesselbach's area (REKAS) in any relationship to the hemorrhoidal disease? Med Hypotheses 2009;73:955-957.

Skitarelić Na, Mazzi A, Skitarelić Ne, Mišulić J, Vuletić A. Učestalost senzibilizacije na pelud masline u bolesnika s peludnom alergijom na području Zadra. Arh Hig Rada Toksikol 2010;61:211-217.

Mladina R, Skitarelić NB, Skitarelić NP. The human external nose and its evolutionary role in the prevention of obstructive sleep apnea. Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;143(5):712.

2. Tiskani radovi u časopisu citiranom u sekundarnim publikacijama (IM, EM)

Skitarelić Ne, Morović M, Gilić V, Cavenago-Morović N, Skitarelić Na, Križova P. Terapija streptokoknog faringitisa: recidivi i bakteriološka eradikacija. Acta Fac Med Flum 1998;23(1):19-27.

Skitarelić Na, Sindik N, Skitarelić Ne, Mazzi A, Vuletić A, Mišulić J. Učestalost senzibilizacije na maslinu u bolesnika s peludnom alergijom na području Zadra i Dubrovnika. Liječ Vjesn 2004;126:65-70.

Skitarelić Ne, Skitarelić Na. Rinobronhalni sindrom. Med Jad 2004;34:71-75.

Batinić D, Šćukanec-Špoljar M, Milošević D, Šubat-Dežulović M, Saraga M, Đelmiš J, Puretić Z, Cvitković-Kuzmić A, Skitarelić N et al. Kliničke i patohistološke karakteristike biopsijom dokazanih bubrežnih bolesti djece u Hrvatskoj. Acta Med Croatica 2007;61:361-364.

Skitarelić Na, Mišulić J, Skitarelić Ne, Vuletić A, Troskot V. Vrijednost laboratorijskih testova za dokaz perosjetljivosti kod bolesnika s pozitivnim kožnim testom na kućnu prašinu i grinje. Med Jad 2009;39:13-18.

Skitarelić Na, Šimurina T, Skitarelić Ne, Knez M. Invazivne i neinvazivne tehnike uspostavljanja dišnog puta. Med Jad 2009;39:61-67.

Milosević D, Batinić D, Vrljica K, Skitarelić N, Potkonjak AM, Turudić D, Bambir I, Roić AC, Spajić M, Spajić B. Ultrasound distinction between simple recurrent urinary tract infections and a specific bladder wall inflammatory entity called cystitis cystica. Coll Antropol. 2014;38(1):151-154.

Mandić V, Martinović V, Kvesić A, Bukvić N, Skitarelić N, Brekalo Z, Ivanković K, Šetka V. Recent diagnostic and therapeutic approaches to prenatally and perinatally diagnosed hydronephrosis and their implementation in the University Clinical Hospital Mostar. Coll Antropol. 2015;39(1):267-74.

Tiskani kongresni sažetci s međunarodnih kongresa:

Skitarelić Ne, Vuletić A, Skitarelić Na, Sindik N. Učestalost senzibilizacije na maslinu u bolesnika s peludnom alergijom na području Zadra i Dubrovnika. IV Kongres Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i cervikofacijalnu kirurgiju. Poreč 2005. Knjiga sažetaka str. 26.

Batinić D, Šćukanec M, Milošević D, Skitarelić N, i sur.. Kliničke i patohistološke karakteristike biopsijom dokazanih bubrežnih bolesti u djece u Hrvatskoj. Pediatr Croat 2006; Suppl. 2:23.

Skitarelić Na, Mišulić J, Skitarelić Ne, Vuletić A. Učestalost senzibilizacije na maslinu u bolesnika s peludnom alergijom na području Zadra. VIII. Kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva. Pediatr Croat 2008;52 (Suppl 1): 90.

Skitarelić Ne, Maretić M, Skitarelić Na, Vuletić A. Vrijednost laboratorijskih testova za dokaz preosjetljivosti kod bolesnika s pozitivnim kožnim testom na kućnu prašinu i grinje. VIII Kongres Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata s međunarodnim sudjelovanjem. Med Jad 2013;43(Suppl 1-2);38.

Čulina Ž, Skitarelić Na, Bačić I, Skitarelić Ne, Čulina M. Diagnostic test in children with positive prick test on home dust. Torax. Zagreb 2014.

Skitarelić Ne, Čulina Ž, Bačić I, Skitarelić Na. Anterior recurrent epistaxis from Kiesselbach's area. AIIC Proceedings pp. 180, Azores 2014.

Aktivno sudjelovanje na domaćim kongresima:

Skitarelić Ne, Morović M, Gilić V, Skitarelić Na. Streptokokni faringitis: dijagnostički i terapijski aspekti. Deseti kongres hrvatskih liječnika, Zadar 1996.

Skitarelić N, Mišulić J, Sindik N. Učestalost senzibilizacije na maslinu u bolesnika s alergijom na području Zadra i Dubrovnika. XXIII. Stručno-znanstveni sastanak pedijatara Dalmacije, Vodice 2005.