

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

ANA SIMIČIĆ MAJCE

**DIJAGNOSTIKA VEZIKOURETERALNOG REFLUKSA I
INTRARENALNOG REFLUKSA POMOĆU KONTRASTOM
POJAČANE MIKCIJSKE UROSONOGRAFIJE U KORELACIJI SA
STATIČKOM SCINTIGRAFIJOM BUBREGA (^{99m}Tc-DMSA -a)**

DOKTORSKI RAD

Split, 2026.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

ANA SIMIČIĆ MAJCE

**DIJAGNOSTIKA VEZIKOURETERALNOG REFLUKSA I
INTRARENALNOG REFLUKSA POMOĆU KONTRASTOM
POJAČANE MIKCIJSKE UROSONOGRAFIJE U KORELACIJI SA
STATIČKOM SCINTIGRAFIJOM BUBREGA (^{99m}Tc -DMSA -a)**

DOKTORSKI RAD

Mentor:

Prof. emeritus dr. sc. Marijan Saraga

Split, 2026.

Rad je izveden u KBC-u Split, na Klinici za dječje bolesti, Zavodu za nefrologiju sa gastroenterologijom i hepatologijom, Zavodu za nuklearnu medicinu, te Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu.

Voditelj rada: prof. emeritus dr. sc. Marijan Saraga, dr. med.

ZAHVALA

Iskreno zahvaljujem svom mentoru, prof. emeritusu dr. sc. Marijanu Saragi, dr. med., na stručnom vodstvu, iznimnoj podršci i neprocjenjivim savjetima tijekom izrade ove doktorske disertacije. Njegovo bogato znanje, iskustvo i predanost znanstvenom radu bili su mi stalni izvor motivacije i poticaj za kritičko razmišljanje. Posebno cijenim njegovu dostupnost, strpljenje i povjerenje koje mi je ukazivao tijekom cijelog istraživačkog procesa. Ovaj rad ne bi bio moguć bez njegove stručne i ljudske podrške.

Posebnu zahvalnost upućujem svojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi, razumijevanju i strpljenju tijekom izrade doktorske disertacije. Njihova stalna podrška i ohrabrenje bili su mi neizmjerne snaga u trenucima izazova i ustrajnosti.

Zahvaljujem svojim prijateljima na potpori i ohrabrujućim riječima koje su mi pružali tijekom ovog razdoblja.

Iskreno zahvaljujem i kolegicama i kolegama s Klinike za pedijatriju i Zavodu za nuklearnu medicinu na profesionalnoj suradnji, kolegijalnosti i podršci tijekom provođenja istraživanja i izrade ove disertacije. Njihovo znanje, iskustvo i spremnost na suradnju značajno su pridonijeli kvaliteti ovoga rada.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Građa i funkcija bubrega.....	3
1.1.1. Građa bubrega.....	3
1.1.2. Funkcija bubrega.....	4
1.2. Infekcija mokraćnog sustava.....	5
1.2.3. Patogeneza infekcije mokraćnog sustava.....	6
1.2.4. Klinička slika infekcije mokraćnog sustava	6
1.2.5. Rizični čimbenici za nastanak infekcije mokraćnog sustava.....	7
1.2.6. Dijagnoza infekcije mokraćnog sustava	8
1.2.7. Liječenje akutne infekcije mokraćnog sustava u djece.....	11
1.2.8. Ultrazvučni pregled mokraćnog sustava nakon prve infekcije mokraćnog sustava ..	12
.....	12
1.3. Vezikouretralni refluks i intrarenalni refluks	12
1.3.1. Vezikoureteralni refluks	12
1.3.2. Intrarenalan refluks	18
1.3.3. Liječenje vezikoureteralnog refluksa i intrarenalnog refluksa	22
1.3.4. Dijagnostika vezikoureteralnog i intrarenalnog refluksa.....	23
1.4. Statička scintigrafija bubrega ^{99m} Tc- u djece	27
2. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	34
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	36
4. ISPITANICI I METODE	38
4.1. Ispitanici.....	39
4.1.1. Kriteriji uključenja	40
4.1.2. Kriteriji isključenja	40
4.1.3. Izračun veličine uzorka:	41
4.2. Postupci.....	42
4.2.4. Kontrastom pojačana mikcijska urosonografija (ceVUS)	42
4.2.5. Statička scintigrafija bubrega ^{99m} Tc-DMSA	49
4.2.6. Statistička analiza podataka	51
5. REZULTATI	52

6. RASPRAVA.....	66
8. ZAKLJUČCI.....	74
9. LITERATURA	77
10. SAŽETAK.....	86
11. LAIČKI SAŽETAK.....	89
12. SUMMARY	91
13. LAY SUMMARY	94
14. ŽIVOTOPIS	96

POPIS OZNAKA I KRATICA

VUR	vezikoureteralni refluks
MCUG	mikcijska cistouretrografija
IRR	intrarenalan refluks
DRNC	direktna radionuklidna cistografija
CeVUS	kontrastom pojačana mikcijska urosonografija (engl. contrast enhanced voiding urosonography)
UKS	ultrazvučno kontrastno sredstvo
GMB	glomerularna bazalna membrana
UPMS	ultrazvučni pregled mokraćnog sustava
RN	refluksna nefropatija
KBB	kronična bubrežna bolest
IMS	infekcija mokraćnog sustava
MS	mokraćni sustav
GFR	glomerularna filtracija (engl. glomerular filtration rate)
E. coli	Escherichia coli
CFU	jedinica kolonija mikroorganizama (eng. colony forming unit)
LUTD-	simptomi donjeg mokraćnog sustava (engl. lower urinary tract dysfunction)
CAKUT	kongenitalne anomalije mokraćnog sustava (engl. congenital abnormalities of kidney and urinary tract)
^{99m} Tc-DMSA scintigrafija	Statička scintigrafija bubrega (engl. ^{99m} Tc dimercaptosuccinic acid scintigraphy)
AAP	Američka Pedijatrijska Akademija, (engl. American Academy of Pediatrics)
NICE	Nacionalni institut za izvrsnost u zdravstvu i zdravstvenoj skrbi (eng. National Institution for Health and Care Excellence)

1. UVOD

Vezikoureteralni refluks (VUR) se definira kao povratak mokraće iz mokraćnog mjehura u proksimalne dijelove mokraćnog sustava. VUR je jedna od najčešćih anomalija mokraćnog sustava s prevalencijom od 1-2 % (1). Dijeli se na pet stupnjeva, koji se dijagnosticiraju mikcijskom cistouretrografijom (MCUG), kontrastom pojačanom mikcijskom urosonografijom (engl. contrast enhanced voiding urosonography - ceVUS). Pretragom direktna radionuklidna cistografija (DRNC) VUR se dijeli na tri stupnja, ali se može dijagnosticirati još jedan dodatni stupanj VUR-a, stupanj Io, koji nije moguće dijagnosticirati pomoću MCUG (2–4).

VUR je predisponirajući rizični čimbenik za nastanak infekcije mokraćnog sustava (IMS), kao i za oštećenje bubrežnog parenhima u djece. Čini se da VUR može utjecati na nastanak promjena bubrežnog parenhima na nekoliko načina. Prvi dokazani način je djelovanje VUR-om prenesene infekcije na tkivo bubrega. Stoga recidivirajuće febrilne IMS upućuju na moguće postojanje VUR-a. Drugi vjerojatni patogenetski mehanizam nastanka oštećenja bubrežnog tkiva je djelovanje unutarnjeg hidrostatskog tlaka na tkivo bubrega, bez prisutnosti infektivnog agensa, tzv. "efekt vodenog čekića" (engl. "water hammer effect"). A treći vjerojatni učinak na tkivo bubrega, koji se u novije vrijeme sve više proučava je pokretanje imunološkog upalnog odgovora na bubrežno tkivo, izazvano povratom urina u tkivo bubrega (5,6).

Prevalencija oštećenja bubrežnog parenhima značajno korelira sa stupnjem VUR-a (7–13). Ponekad VUR može biti i intrarenalan, kada se urin vraća u tubulointersticijski prostor kroz kanale bubrežnih papila i prodire u bubrežni parenhim. Intrarenalni refluks (IRR) se stoga može smatrati dodatnim rizičnim čimbenikom za oštećenje bubrežnog tkiva. IRR se može dijagnosticirati MCUG-om i ceVUS-om, pogotovo kada se ceVUS izvodi pomoću druge generacije ultrazvučnog kontrastnog sredstva (UKS) (14–16).

1.1. Građa i funkcija bubrega

1.1.1. Građa bubrega

Uredan bubreg odrasle osobe ima oblik graha i nalazi se retroperitonealno između 12. torakalnog i trećeg lumbalnog kralješka (17).

Njihova duljina i masa variraju od približno 6 cm i 24 g u novorođenčeta rođenog u terminu pa do ≥ 12 cm i 150 g u odrasle osobe. Bubreg se sastoji od korteksa i medule. Vanjski sloj, korteks, sadrži glomerule, proksimalne i distalne zavijene tubule i sabirne kanaliće. Unutarnji sloj, medula, sadrži ravne dijelove tubula, Henleovu petlju, vasa recta i završne sabirne kanaliće.

Opskrba krvlju svakog bubrega obično se sastoji od glavne bubrežne arterije koja izlazi iz aorte, iako može postojati i više bubrežnih arterija, što se smatra fiziološkom varijacijom. Glavna arterija dijeli se na segmentalne arterije koje dalje prelaze u interlobarne arterije. U području kortikomedularnog spoja interlobarne arterije se granaju i tvore lučne arterije. Interlobularne arterije polaze od arkuatnih arterija i daju aferentne arteriole glomerula. Specijalizirane mišićne stanice u stijenci aferentne arteriole i specijalizirane distalne tubularne stanice uz glomerul (macula densa) tvore jukstaglomerulski aparat koji kontrolira izlučivanje renina. Aferentna arteriola se dijeli u glomerularnu kapilarnu mrežu, koja se zatim nastavlja u eferentnu arteriolu. Jukstamedulske eferentne arteriole su veće od onih u vanjskom korteksu i kao vasa recta osiguravaju opskrbu krvlju tubulima i meduli.

Svaki bubreg sadrži približno jedan milijun nefrona koji se sastoje od glomerula i pripadajućih tubula te predstavljaju temeljnu funkcionalnu jedinicu bubrega. Broj nefrona varira od 200 000 do 1,8 milijuna po bubregu. Ova varijacija može imati veliki patofiziološki značaj kao čimbenik rizika za kasniji razvoj arterijske hipertenzije i progresivne bubrežne disfunkcije. Konačno formiranje nefrona se završava od 34 do 36 gestacijskog tjedna, ali se funkcionalno sazrijevanje nastavlja tijekom prvog desetljeća života. Svaka bolest koja dovodi do progresivnog gubitka nefrona može dovesti do bubrežne insuficijencije budući da se novi nefroni ne mogu formirati nakon rođenja. Različiti čimbenici poput niske porođajne mase, nedonošenost i/ili nepoznati genetski ili okolišni čimbenici očituju se kao značajan rizik za razvoj primarne arterijske hipertenzije i kronične bubrežne bolesti (KBB) u odrasloj dobi. Nizak broj nefrona vjerojatno rezultira hiperfiltracijom i konačnom sklerozom preopterećenih jedinica nefrona.

Filtriranje krvi kroz bubrege provodi glomerularna mreža specijaliziranih kapilara. Glomerularne kapilare obložene su endotelnim stanicama i imaju vrlo tanku citoplazmu koja sadrži mnoge fenestracije. Glomerularna bazalna membrana (GBM) se sastoji od kontinuiranog sloja između endotelnih i mezangijskih stanica s jedne strane i epitelnih stanica s druge strane. GBM ima tri sloja: središnji gusti sloj (lamina densa), lamina rara interna, koja se nalazi između lamine densa i endotelnih stanica; i lamina rara externa, koja se nalazi između lamine densa i epitelnih stanica. Stanice visceralnog epitela oblažu kapilare i pružaju citoplazmatske nožne nastavke, koji se pričvršćuju na laminu rara externa. Između izdanaka podocita nalaze se prostori ili prorezi za filtriranje premoštene slit-membranom. Mezangij (mezangijske stanice i mezangijski matriks) se nalazi između glomerulskih kapilara na strani endotelnih stanica GBM i čini medijalni dio stijenke kapilare. Mezangij može poslužiti kao potporna struktura za glomerulske kapilare i vjerojatno ima ulogu u regulaciji glomerulskog protoka krvi, filtraciji, ali imaju i fagocitnu ulogu te mogu uklanjati razne makromolekule, poput imunoloških kompleksa iz glomerula. Bowmanova kapsula, koja okružuje glomerul, sastoji se od bazalne membrane, koja je nastavak bazalnim membranama glomerulskih kapilara i proksimalnih tubula, i parijetalnih epitelnih stanica (17,18).

1.1.2. Funkcija bubrega

Funkcija bubrega se najbolje mjeri brzinom glomerularne filtracije (GFR). Dok krv prolazi kroz glomerularne kapilare, plazma se filtrira kroz stijenke glomerularnih kapilara. Male molekule plazme slobodno se filtriraju (npr. elektroliti, glukoza, fosfati, urea, kreatinin, peptidi, proteini niske molekularne težine), dok se veće molekule zadržavaju u cirkulaciji (kao što su albumini i globulini). Filtrat se skuplja u Bowmanovom prostoru i ulazi u tubule kao primarni urin. Tamo se njegov sastav modificira strogo reguliranim izlučivanjem i apsorpcijom otopljenih tvari i tekućine od strane višestrukih tubularnih segmenata nefrona i duktalnog sustava, sve dok ne izađe iz bubrega, preko uretera, kao konačni urin.

Glomerularna filtracija ovisi o glomerularnom kapilarnom hidrostatskom tlaku koji omogućuje ultrafiltraciju, a rezultat je sustavnog arterijskog tlaka, modificiranog tonusom aferentnih i eferentnih arteriola. Glavna sila koja se suprotstavlja ultrafiltraciji je onkotski tlak u glomerularnim kapilarama. Filtracija može modificirati brzinom protoka glomerulske plazme, hidrostatskim tlakom unutar Bowmanova prostora i/ili propusnošću stijenke glomerularne kapilare.

Iako glomerularna filtracija počinje otprilike u 6. tjednu fetalnog života, funkcija bubrega nije nužna za normalnu intrauterinu homeostazu jer posteljica služi kao glavni fetalni organ za izlučivanje. Nakon rođenja, GFR se povećava sve dok ne prestane rast bubrega (u dobi od otprilike 18 do 20 godina u većine ljudi). Za usporedbu GFR-a djece i odraslih, GFR je standardiziran na površinu tijela (1,73 m²) "idealne" odrasle osobe od 70 kg. Čak i nakon korekcije za površinu, GFR djeteta nije sukladan vrijednostima za odrasle sve do 3. godine života. Za grubu procjenu GFR može se koristiti razina kreatinina u serumu. Kreatinin nastaje metabolizmom mišića. Njegova je proizvodnja relativno stalna, a izlučivanje je primarno putem glomerularne filtracije, iako tubularna sekrecija može postati važna kako kreatinin u serumu raste pri bubrežnoj insuficijenciji. Za razliku od koncentracije dušika ureje u krvi, na koju utječu stanje hidracije i ravnoteža dušika, na razinu kreatinina u serumu prvenstveno utječu mišićna masa i razina glomerularne funkcije.

Točnost jednadžbi za procjenu GFR može se dodatno poboljšati korištenjem dodatnog endogenog markera, cistatina C, uz serumski kreatinin. Za razliku od kreatinina, cistatin C se ne luči u bubrežnim tubulima ni pod kojim uvjetima. Nadalje, na njega manje utječu spol, dob i mišićna masa nego na serumski kreatinin. Odsutnost proteina plazme većih od veličine albumina iz glomerulskog filtrata potvrđuje učinkovitost stijenke glomerulskih kapilara kao filtracijske barijere. Endotelna stanica, bazalna membrana i epitelna stanica glomerularne kapilarne stijenke imaju svojstva selektivne veličine koja filtriraju molekule plazme različitih molekularnih težina. Molekularni naboj također određuje glomerularnu propusnost, s negativno nabijenim proteinima plazme koje odbijaju negativno nabijena mjesta stijenke glomerularnih kapilara i tako slit-membranu čine nepropusnom za negativno nabijene čestice. Bubrežni glomerul je stoga sposoban dopustiti slobodnu filtraciju vode i drugih otopljenih tvari, dok zadržava proteine plazme, što je od vitalnog značaja za čovjeka (17–19).

1.2. Infekcija mokraćnog sustava

Infekcija mokraćnog sustava (IMS) nastaje ulaskom patogenog uzročnika te njegovim razmnožavanjem u mokraćnom sustavu IMS se klasificira prema mjestu infekcije (tj. pijelonefritis, cistitis, uretritis) i prema težini kliničke slike (tj. komplicirana odnosno nekomplicirana). Komplicirana IMS podrazumijeva infekciju u mokraćnom sustavu sa strukturnim ili funkcionalnim poremećajima ili prisutnošću stranih tijela (poput trajnog urinarnog katetera) (20).

Od IMS oboljeva gotovo 2 % dječaka i 8 % djevojčica u prvih 7 godina života. Kao rezultat toga, IMS je drugi najčešći uzrok bakterijske infekcije u djece nakon respiratornih infekcija. IMS ima vrhunac incidencije u dojenačkoj dobi te drugi vrhunac u djece predškolske dobi nakon uspostave kontrole sfinktera. Učestalost IMS također raste tijekom adolescencije. Čak 12–30 % djece i adolescenata u kojih se razvije IMS će razviti ponovnu infekciju.

Akutna IMS može dovesti do oštećenja bubrega, bakterijemije, urosepse pa čak i smrti. Komplikacije dugotrajne IMS uključuju arterijsku hipertenziju, proteinuriju, bubrežne ožiljke i bubrežnu insuficijenciju (21,22).

1.2.3. Patogeneza infekcije mokraćnog sustava

Mokraćni sustav (MS) ima sterilnu okolinu i otporan je na bakterijsku kolonizaciju. Glavna obrana protiv razmnožavanja patogena je potpuno pražnjenje mjehura tijekom mokrenja. Dodatne prirodne obrane koje sprječavaju nastanak IMS uključuju stvaranje barijere od urotelnih stanica koje oblažu donji i gornji MS, jednosmjerni protok urina, proizvodnja urotelne sluzi, promjene u ionskom sastavu urina i sekrecija antimikrobnih peptida i proteina koji ograničavaju vezivanje bakterija ili djeluju izravno baktericidno.

Escherichia coli (*E. coli*) je najčešća bakterija odgovorna za IMS i čini 85–90 %. Smatra se da uropatogena *E. coli* potječe iz fekalne flore, raširene po perineumu i ulazi u mokraćni mjehur kroz otvor uretre. Važan klinični čimbenik za nastanak IMS je pričvršćivanje bakterije za urotel pomoću p-fimbrija i njezino razmnožavanje. Tada nastaje upalni odgovor domaćina koji dovodi do stvaranja različitih upalnih medijatora koji sudjeluju u aktivaciji prirodnih imunoloških stanica i proteina koji migriraju u žarište infekcije te potpomažu u borbi protiv patogenih bakterija. Rezultat upalnog odgovora koje nastaje nakon IMS-a je oštećenje tkiva (23,24).

1.2.4. Klinička slika infekcije mokraćnog sustava

Cistitis ili infekcija donjeg mokraćnog sustava (tj. mokraćnog mjehura), obično se javlja sa simptomima hitnosti, polaksiurijom, disurijom ili urinom neugodnog mirisa. Nasuprot tome, pijelonefritis je često povezan s težim simptomima, uključujući vrućicu, bol u leđima ili

povraćanje. U dojenčadi i male djece ovakvi simptomi su često odsutni i teško ih je prepoznati. Vrućica katkada može biti jedini simptom IMS-a (21). Trenutno Američka Pedijatrijska Akademija (engl. American Academy of Pediatrics, AAP) preporučuje da se IMS razmotri u bilo koje febrilne dojenčadi od 2 mj. pa do djeteta u dobi do 2 godine s vrućicom bez prepoznatljivog izvora infekcije (21,25).

Simptomi IMS kod dojenčadi i male djece su vrućica, razdražljivost, slabiji apetit, povraćanje ili nenapredovanje na tjelesnoj masi. U djece predškolske dobi na IMS se može posumnjati ako imaju simptome urinarne inkontinencije (a prethodno su usvojila kontrolu sfinktera), dugotrajnu vrućicu, suprapubičnu osjetljivost ili bol u trbuhu.

U težim slučajevima, uzlazna infekcija može rezultirati bakterijemijom i manifestirati se kao sustavni sindrom upalnog odgovora ili urosepsa. Urosepsa se definira kao prisutnost sustavnog sindroma upalnog odgovora uz dokaz infektivne etiologije. Klinički tijek i težina urosepse ovisi o patogenosti mikroorganizma i imunološkom odgovoru djeteta. Septički šok je rijetka klinička manifestacija, osim u slučaju prisutnosti opstrukcije mokraćnog sustava ili ako je dijete imunodeficijentno. Septički šok se definira kao sepsa s hipotenzijom ili hipoperfuzijom rezistentnom na liječenje adekvatnom nadoknadom tekućine, te potrebom liječenja sa vazopresorim lijekovima (26).

1.2.5. Rizični čimbenici za nastanak infekcije mokraćnog sustava

a) Dob i spol: novorođenčad i dojenčad u prvih nekoliko mjeseci života su pod povećanim rizikom zbog još nerazvijenog imunološkog sustava. Do prve godine života incidencija IMS je veća u dječaka (2,7 %) nego u djevojčica (0,7 %). Međutim kasnije djevojčice imaju mnogo veću vjerojatnost da će razviti IMS nego dječaci (20).

b) Obrezivanje: neobrezani dječaci imaju 10 do 12 puta veći rizik za razvoj IMS u prvih 6 mjeseci života pod pretpostavkom da prepucij sadrži veće koncentracije uropatogena koji mogu prodirjeti u otvor uretre i dovesti do IMS. U 2012. AAP je ažurirao svoje stavove o obrezivanju, navodeći da trenutni dokazi podupiru prednosti obrezivanja za smanjenje rizika od IMS. Međutim treba uzeti u obzir obiteljska, vjerska, etička i kulturna uvjerenja. Medicinska korist ne mora nadmašiti ta druga razmatranja za pojedine obitelji (20,27,28).

c) Simptomi poremećaja donjeg mokraćnog sustava i opstipacija: simptomi hitnosti i noćna enureza nisu se pokazali kao mogući uzroci nastanka IMS-a. Međutim disfunkcijsko mokrenje (rijetko mokrenje i nepotpuno pražnjenje mokraćnog mjehura) nose povećan rizik za nastanak IMS. Također prilikom opstipacije dolazi do povećanog razmnožavanja bakterija u stolici, a debelo crijevo ispunjeno stolicom može otežati pražnjenje mjehura. Stoga nekoliko profesionalnih društava preporučuje liječenje opstipacije ili disfunkcije crijeva u bilo kojeg djeteta s febrilnom i/ili rekurentnom IMS (29,30).

d) Anatomske i funkcionalne anomalije mokraćnog sustava: bilo koja abnormalnost MS koja rezultira opstrukcijom protoka urina ili zastoja urina može dovesti do povećanog rizika od IMS. Kao posljedica toga dolazi do neadekvatnog uklanjanja patogenih mikroorganizama i posljedično kolonizacije. Kongenitalne anatomske anomalije, poput valvule stražnje uretre i VUR-a povećavaju vjerojatnost da će se infekcija donjih mokraćnih putova (tj. mjehura i uretre) proširiti na gornje dijelove mokraćnog sustava s mogućim nastankom pijelonefritisa. Kod primarnog VUR-a djeca obično imaju kraći, manje kosi intramuralni segment uretera, što rezultira neučinkovitim vezikoureteralnim spojem.

Kod funkcionalnih anomalija, poput neurogenog mjehura, pražnjenje mjehura je otežano, što dovodi do zadržavanja urina te smanjuje učinkovitost prirodnog uklanjanja bakterija. Čista intermitentna kateterizacija može pomoći u pražnjenju mjehura, ali postupak sam po sebi može unijeti bakterije u inače sterilan MS. Dugotrajno povišen tlak u mjehuru, kao posljedica nedovoljnog pražnjenja, može uzrokovati sekundarni VUR (20,28).

e) Seksualna aktivnost: kod adolescentica i mladih žena, rizik od IMS korelira sa seksualnom aktivnošću. Sličan rizik nije dokazan kod mladih muškaraca (21).

1.2.6. Dijagnoza infekcije mokraćnog sustava

Prema najnovijim kliničkim smjernicama AAP, za postavljanje dijagnoze IMS potrebno je zadovoljiti dva kriterija: nalaz urina koji potvrđuje prisutnost leukocita te urinokultura koja pokazuje rast više od 50 000 CFU/ml jednog patogenog mikroorganizma. Smjernice posebno naglašavaju važnost razlikovanja prave febrilne IMS, koja sugerira prisutnost pijelonefritisa, od blažih stanja poput nekompliciranog cistitisa ili asimptomatske bakteriurije. Za djecu <2 godine s pretpostavljenom IMS, AAP preporučuje transuretralnu kateterizaciju mokraćnog mjehura ili suprapubični aspirat jer je manje vjerojatno da će te metode prikupljanja dati lažno

pozitivan rezultat (25). Nažalost, takve metode uzimanja uzorka urina često su invazivne, neugodne za dijete i ponekad teško izvedive u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. NICE smjernice, kao i talijanske preporuke, navode da je srednji mlaz urina preferirana metoda prikupljanja uzorka kod male djece. Istovremeno, niti jedna stručna organizacija ne preporučuje korištenje vrećice pričvršćene na perineum zbog visoke učestalosti lažno pozitivnih nalaza. Ovakav uzorak može se koristiti isključivo za isključivanje infekcije mokraćnog sustava, ali ne i za potvrdu dijagnoze (22,31,32).

Analiza uzorka urina

Test traka u dijagnostici IMS

Iako je urinokultura zlatni standard za potvrdu infekcije mokraćnog sustava, za pojavu vidljivog rasta bakterija potrebno je najmanje 18 sati, a za dobivanje konačnih rezultata s antibiogramom i do 48–72 sata. Zbog toga se u praksi često koriste brži testovi, poput biokemijske analize urina test trakom za detekciju leukocitne esteraze (LE) i nitrita, te mikroskopskog pregleda urina radi traženja leukocita i bakterija. Test traka se jednostavno uranja u uzorak mokraće, a njena najveća prednost u odnosu na mikroskopiju je brzina i lakoća izvođenja.

Leukocitna esteraza potječe iz leukocita prisutnih u urinu i predstavlja alternativu mikroskopskom dokazivanju piurije. Procjenjuje se da LE ima umjerenu osjetljivost, između 83 % i 94 %, za prepoznavanje mogućeg IMS-a u odnosu na urinokulturu. Neka istraživanja ističu da LE obično nije pozitivna kod osoba s asimptomatskom bakteriurijom, što predstavlja važnu prednost testa.

Nitriti su produkti pretvorbe nitrata u mokraći pomoću gram-negativnih bakterija. Budući da gram-pozitivni uzročnici ne proizvode nitrite, rezultati mogu biti lažno negativni. Test nitrita je visoko specifičan, ali relativno slabo osjetljiv, pa samostalno nema veliku vrijednost u isključivanju IMS-a. Međutim, kombinacija LE i nitrita povećava i osjetljivost i specifičnost dijagnostike. Ostali parametri na test traci, uključujući glukozu, proteine i krv, pokazali su se nepouzdanim u dijagnostičke svrhe kod IMS-a (33).

Mikroskopska analiza urina

Leukociturija se desetljećima koristi kao pokazatelj infekcije mokraćnog sustava, no definicija njezina dijagnostičkog praga znatno se razlikuje među studijama (25,34). Mikroskopska analiza centrifugiranog uzorka urina je standardna metoda procjene leukociturije, s pragom od 5 leukocita po polju visoke razlučivosti (pvr) (25 leukocita/ μ l) prema talijanskim i smjernicama AAP (25,31).

Metaanaliza autora Gorelicka i Shawa je pokazala je da prag od 5 L/pvr daje istinski pozitivnu incidenciju od 55–88 %, dok prag od 10 L/pvr daje veću specifičnost uz nižu incidenciju lažno pozitivnih rezultata (34). Williams i sur. analizirali su 49 studija koje su obuhvatile ukupno 66 937 djece te su, primjenjujući u većini radova prag >5 leukocita po vidnom polju, izračunali osjetljivost mikroskopske analize urina od 74% i specifičnost od 86% (35). Stoga možemo zaključiti da niži prag (≥ 5 L/pvr) povećava osjetljivost i smanjuje vjerojatnost propuštanja IMS-a, ali uz veću stopu lažno pozitivnih nalaza. Viši prag (≥ 10 L/pvr) poboljšava specifičnost i smanjuje pogrešnu dijagnozu, ali povećava rizik da se IMS previdi. Optimalni prag ovisi o kliničkoj slici i rizičnim čimbenicima kod bolesnika, no metaanalize podupiru prag ≥ 5 L/pvr u pedijatrijskoj populaciji kada je prioritet identificirati što veći broj stvarnih IMS (28,33).

Urinokultura

Urinokultura se smatra pozitivnom ili negativnom na temelju jedinica po mililitru koje stvaraju kolonije mikroorganizama (eng. colony forming unit per mliliter, CFU/ml). Prema talijanskim smjernicama rezultat urinokulture smatra se pozitivnim ako se uzgoji jedan mikroorganizam u količini koja prelazi određeni prag, ovisno o načinu prikupljanja uzorka:

Transuretralna kateterizacija mokraćnog mjehura: više od 10 000 CFU/mL

Srednji mlaz urina: više od 100 000 CFU/mL

Urin prikupljen u vrećicu: više od 100 000 CFU/mL (31).

U smjernici AAP-a iz 2011., je predložena granična vrijednost pozitivnosti na 10 000 -100 000 CFU/ml, zajedno s uključivanjem leukociturije u dijagnostičke kriterije za IMS (25,33).

1.2.7. Liječenje akutne infekcije mokraćnog sustava u djece

Liječenje IMS treba odmah započeti nakon postavljanja dijagnoze. Ako je dijete febrilno potrebno je, prije rezultata urinokulture, odmah započeti liječenje empirijskom antibiotskom terapijom prema lokalnoj osjetljivosti mikroorganizama na antibiotike. Obzirom na trajanje liječenja, NICE smjernice preporučuju antibiotsku terapiju 7 - 10 dana. U najnovijim smjernicama AAP-a, nije postignut konsenzus u trajanju liječenja, jer nema dovoljno dokaza koji bi izravno uspoređivali 7- dnevno, 10- dnevno ili 14- dnevno davanje antibiotika. Stoga AAP također predlaže raspon od 7 do 14 dana. I u smjernicama AAP-a i NICE-a oralni ili parenteralni antibiotici pokazali su se jednako učinkovitim. Ako je dijete bolesno i ne može tolerirati peroralne antibiotike, parenteralna terapija je dovoljna 2-4 dana nakon čega se može prijeći na peroralne antibiotike (25,33,36).

Novorođenčad ima rizik od bakterijemije veći od 10% i zahtijeva bolničko liječenje parenteralnom antibiotskom terapijom najmanje 4 dana. Za dojenčad do 3 mjeseca života koji obično imaju vrućicu nepoznatog uzroka te visoki rizik od bakterijemije, također se savjetuje početno parenteralno antibiotsko liječenje. Trajanje parenteralne primjene antibiotika još nije jasno definirano. Dugotrajna (≥ 4 dana) i kratkoročna (≤ 3 dana) parenteralna terapija u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci se ne razlikuje u stopama recidiva IMS unutar sljedećeg mjeseca. Stoga se prelazak na peroralnu terapiju savjetuje nakon potvrde dijagnoze i kliničkog poboljšanja (22,33,37).

Treba naglasiti da su studije koje su uspoređivale peroralnu i parenteralnu primjenu terapije obično isključivale djecu s rizičnim čimbenicima kao što anomalije mokraćnog sustava. Djeca s teškim pijelonefritisom mogu imati koristi od produljene parenteralne terapije (33).

Izbor empirijske antibiotske terapije se temelji na očekivanoj bakteriji i lokalnoj rezistenciji. Na izabrani antibiotik bi trebala biti osjetljiva *Escherichia coli*, koja je najčešći uropatogen, i *Enterococcus spp.* kada se radi o novorođenčadi i dojenčadi. U djece sa anomalijama MS ili disfunkcijom MS, kao i ona koja uzimaju antibiotsku profilaksu ili su nedavno liječena antibiotskom terapijom, treba uzeti u obzir ne-*E. coli* Gram negativne bakterije i *Pseudomonas aeruginosa*. *E. coli* ostaje u velikoj mjeri osjetljiva na cefalosporine druge i treće generacije i nitrofurantoin, *Enterococcus spp.* na ampicilin, te ne-*E. coli* Gramu negative bakterije i *P. aeruginosa* na aminoglikozide (33). Tijekom vremena u pojedinim područjima razvijaju se sve

učestalije rezistencije bakterija na određene antibiotike, kao što je sulfometoksazol-trimetoprim, koja je iz tog razloga gotovo isključeni iz redovite uporabe (38).

U najnovije vrijeme rezistencije UPEC i na druge antibiotike su u porastu, što pred nas postavlja nove teškoće u provođenju antimikrobnog liječenja IMS, kao i provođenja kontinuirane uroantiseptičke profilakse (KUP) (39).

1.2.8. Ultrazvučni pregled mokraćnog sustava nakon prve infekcije mokraćnog sustava

Nekoliko stručnih društava preporučuje ultrazvučni pregled mokraćnog sustava (UPMS) nakon prve febrilne IMS u dojenčadi i male djece. Međutim, iako smjernice ne preporučuju rutinski akutnu slikovnu dijagnostiku, ipak je potrebno za djecu koja su teže bolesna i hospitalizirana učiniti žuran ultrazvuk mokraćnog sustava kako bi se isključile veće anomalije mokraćnog sustava (22). Svrha UPMS je na neagresivan i netoksičan i široko dostupan način otkriti anatomske anomalije koje se nađu u otprilike 15% dojenčadi sa febrilnom IMS, dok se u 1–2 % takvih bolesnika nađu anomalije koje zahtijevaju žurnu daljnju obradu (npr. dodatnu slikovnu dijagnostiku i/ili konzultaciju dječjeg kirurga). Također UPMS pruža procjenu izgleda bubrežnog parenhima, kao i procjenu bubrežnog položaja, veličine i oblika te se može višekratno koristiti za praćenje rasta bubrega (21,40).

1.3. Vezikouretralni refluks i intrarenalni refluks

1.3.1. Vezikoureteralni refluks

VUR je definiran kao povratak mokraće iz mokraćnog mjehura u proksimalne dijelove mokraćnog sustava prouzročen disfunkcijom vezikoureteralnog spoja, koji bi trebao funkcionirati kao nepovratni ventil, propuštajući urin samo iz proksimalnih dijelova mokraćnog sustava u distalne dijelove. Vezikoureteralni spoj može biti disfunkcionalan zbog anatomske anomalije tog područja, kao u slučaju primarnog VUR-a ili pak zbog povećanog intravezikalnog tlaka koji naruši ventilni mehanizam uredno formiranog veziko ureteralnog spoja u slučajevima sekundarnog VUR-a. U skupini kongenitalnih anomalija bubrega i mokraćnog sustava (engl. congenital abnormalities of kidney and urinary tract, CAKUT), kao što su dvostruki kanalni sustav, opstrukcija, displazija, jednostrana ageneza bubrega, VUR je najčešća anomalija s prevalencijom od 1–2 % (1,41).

Vezikouretralni spoj se ponaša kao jednosmjerni ventil, koji omogućuje protok mokraće kroz uretere u mokraćni mjehur te se zatvara tijekom mokrenja, sprječavajući retrogradni protok mokraće. Funkcionalnost ventila ovisi o koordiniranom djelovanju nekoliko čimbenika. To uključuje duljinu submukoznog uretera, širinu otvora uretera, mišića trokuta mokraćnog mjehura (lat. trigonum vesicae, područje unutarnje površine stijenke mokraćnoga mjehura koje omeđuje spojnica desnog i lijevog ulaza mokraćovoda s unutarnjim otvorom mokraćne cijevi) te koordinirane peristaltike uretera. VUR se otkriva najčešće tijekom mokrenja, kada tlak u mokraćnom mjehuru poraste, ali se može pojaviti bilo kada tijekom ciklusa punjenja mokraćnog mjehura i mokrenja, osobito kada je prisutna disfunkcija mokraćnog mjehura (41).

VUR se dijeli na pet stupnjeva, kada se dijagnosticira mikcijskom cistouretrografijom (MCUG) i kontrastom pojačanom mikcijskom urosonografijom (engl. contrast enhanced voiding urosonography- ceVUS). Pretragom direktna radionuklidna cistografija (DRNC) VUR se dijeli na tri stupnja, ali se njome može dijagnosticirati još jedan dodatni stupanj VUR-a, stupanj Io, koji se pomoću MCUG ne može dijagnosticirati (2–4,41).

1.3.1.1. Podjela vezikoureteralnog refluksa

Prema multicentričnoj kolaborativnoj studiji, rađenu pomoću MCUG, International Reflux Study in Children donio je podjelu VUR-a kako slijedi:

Stupanj I: VUR se prikazuje samo u ureteru

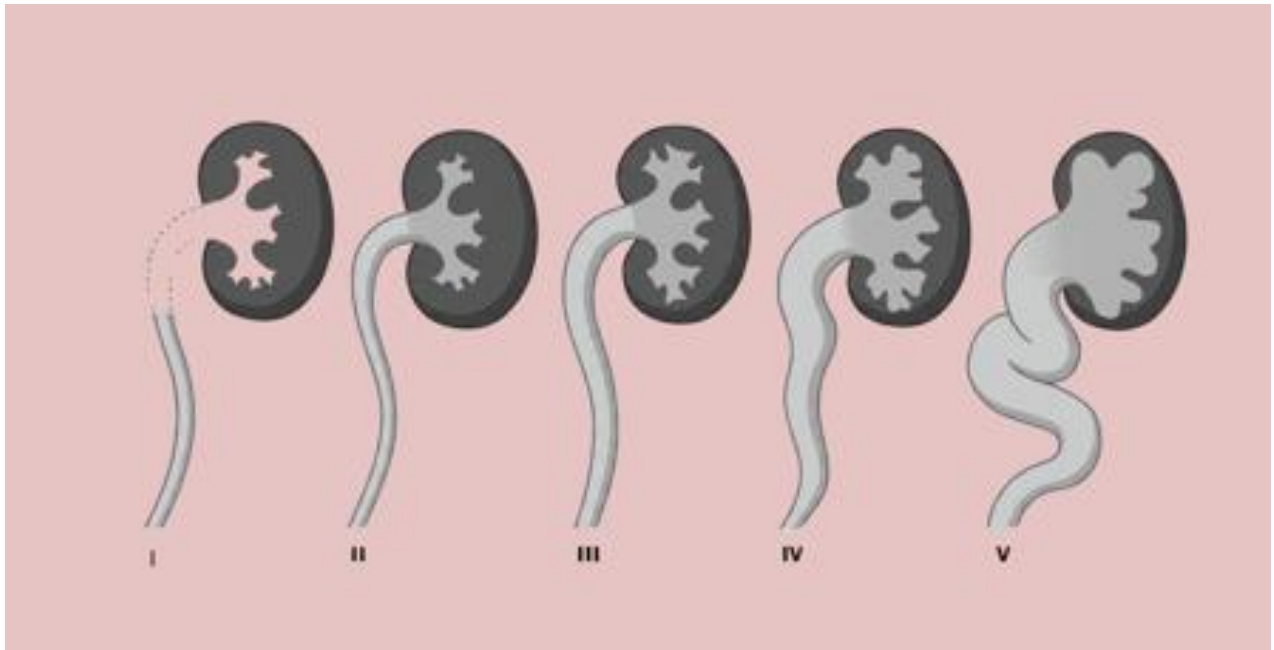
Stupanj II: VUR se prikazuje u ureteru, području pijelona i bubrežnih čašica, bez dilatacije istih

Stupanj III: VUR se prikazuje kao blaga ili srednja dilatacija pijelona i čašica s blago zatupastim lukom čašica uz blago prošireni i/ili tortuozni ureter

Stupanj IV: VUR se prikazuje kao srednje do jače dilatirani pijelon i pripadajuće čašice uz potpuni nestanak oštrog luka čašica, ali uz održane bubrežne papile u većini čašica te prošireni i/ili tortuozan ureter.

Stupanj V: VUR se prikazuje kao teška dilatacija pijelona i bubrežnih čašica uz tortuozan ureter. Bubrežne papile u većini čašica se više ne vide pa su čašice konveksnog oblika (4).

Prikaz stupnjevanja VUR-a je na Slici br. 1.



Slika 1. Stupnjevanje VUR-a prema International Reflux Study in Children (IRSC). Slika je kreirana u <https://BioRender.com>

Prvi stupanj je određen uzlazom kontrasta u distalni ureter, ali ne i u kanalni sustav bubrega. Drugi stupanj se prikazuje uzlazom kontrasta do kanalnog sustava bubrega, bez dilatacije čašica ili uretera. Treći stupanj VUR-a se prikazuje kao uzlaz kontrasta u ureter i kanalni sustav bubrega s blagom dilatacijom istog. Četvrti stupanj VUR-a se prikazuje kao uzlaz kontrasta u ureter i kanalni sustav bubrega s jačom dilatacijom istih s zatupastim i zaravnjenim čašicama. Peti stupanj VUR-a se prikazuje kao jaka dilatacija uretera koji je tortuozan, kao i jaka dilatacija kanalnog sustava i čašica, koje su zaravnjene ili konveksne.

1.3.1.2. Klinička prezentacija vezikoureteralnog refluksa

VUR se može prikazati kao izolirana anomalija ili može biti sastavnica složenih anomalija mokraćnog sustava kao što su: valvula stražnje uretre, ureterocela, podvostručenje kanalnih sustava te razne druge malformacije mokraćnog sustava, ali i u sklopu multiorganskih malformacijskih sindroma (41).

Iako VUR nema specifični pojavni oblik, on je predisponirajući rizični čimbenik za nastanak IMS-a, kao i za oštećenje bubrežnog parenhima u djece. Stoga recidivirajuće febrilne infekcije mokraćnog sustava upućuju na moguće postojanje VUR-a. Prevalencija oštećenja bubrežnog parenhima značajno korelira sa stupnjem VUR-a (7–13).

Incidencija VUR-a djece koja su preboljela recidivirajuće febrilne IMS je 30–50 %, ovisno o dobi. IMS su češće u djevojčica nego u dječaka zbog anatomskih razlika. Međutim, dječaci

imaju veću vjerojatnost da će imati VUR (29 % u odnosu na djevojčice 19 %). Također dječaci imaju više stupnjeve VUR-a dijagnosticiranih u ranijoj dobi. VUR u dječaka ima veću vjerojatnost spontane rezolucije (42).

Postoji jasna poveznica između VUR-a i simptoma donjeg mokraćnog sustava (engl. lower urinary tract symptoms, LUTD). To su simptomi hitnosti, inkontinencija hitnosti, slab mlaz mokrenja, odgađanje mokrenja, učestalo mokrenje i IMS, što može upućivati na poremećaj punjenja i/ili pražnjenja mokraćnog mjehura. Neke su studije opisale prevalenciju VUR-a od 40–60 % u djece sa LUTD-om. Moguće je da VUR nastane sekundarno kao posljedica LUTD-a te da bi liječenje LUTD-a moglo rezultirati i spontanom povlačenjem VUR-a (42).

1.3.1.3. Dugotrajne kliničke posljedice vezikoureteralnog refluksa

Glavni cilj u liječenju bolesnika s VUR-om je smanjenje rizika od nastanka pijelonefritisa te očuvanje bubrežne funkcije (5).

Pijelonefritis može dovesti do stupnjevitih promjena bubrežnog parenhima, koje na kraju mogu završiti stvaranjem parenhimnih ožiljaka (5). Parenhimni ožiljci u djece s VUR-om i IMS se prema CUTIE studiji pojavljuju u 5,6 % takve djece, iako se još točno ne zna koliko je parenhimnih ožiljaka stvoreno kao posljedica upale, a koliko je pronađenih ožiljaka kongenitalnog podrijetla, nastalih bez utjecaja upale, temeljem displastičnih procesa ili pak zbog utjecaja povećanog tlaka urina na tkivo bubrega, posebice u djece s disfunkcijom mokraćnog mjehura (43–45). Čini se da bi za nastanak stečenih ožiljaka bubrežnog tkiva u djece s VUR-om najvjerojatnije trebao biti odgovoran imunološki i stanični odgovor tkiva na infektivne ili kemijske agense, nastale prijenosom urina pomoću VUR-a (5). Obzirom na navedeno, u nekim studijama navode se u svrhu prevencije nastanka parenhimnih ožiljaka bubrežnog tkiva navode pokušaji liječenja pacijenata s VUR-om i IMS pomoću antibiotika, ali i imunosupresivnih lijekova (6).

Refluksna nefropatija (RN) nastaje kao posljedica oštećenja bubrežnog parenhima uzrokovanog VUR-om. RN je najčešći uzrok arterijske hipertenzije u djece. "Follow up" studije pokazuju da 13–23 % djece sa RN razvije arterijsku hipertenziju, a 10 % kroničnu bubrežnu bolest (KBB) (8,46,47).

Komplikacije RN dobro su poznate, ali ostaju nedovoljno jasno definirane zbog nejasnog početka i spore progresije. Najčešće posljedice uključuju arterijsku hipertenziju, proteinuriju, poremećaj koncentracijske sposobnosti bubrega, tendenciju hiperkalemiji i metaboličkoj acidozi, te kroničnu bubrežnu bolest koja u dijela bolesnika može napredovati do terminalnog bubrežnog zatajenja (engl. end-stage renal failure, ESRF). Od navedenih komplikacija, hipertenzija i proteinurija su najčešće i najznačajnije zbog dokazanog utjecaja na dugoročni ishod bubrežne funkcije. To ih čini ključnim terapijskim ciljevima u praćenju bolesnika s RN obzirom da ih je moguće konzervativno liječiti (48).

Hipertenzija povezana sa renalnim ožiljkom javlja se u približno 13–23 % pedijatrijskih bolesnika, dok se kod odraslih bilježi učestalost od 34 % (46,47,49). Tumačenje ovih podataka otežano je zbog mogućeg utjecaja drugih čimbenika, uključujući i porast prevalencije primarne hipertenzije u odrasloj dobi (48). U jednoj studiji procijenjeno je da će oko polovice bolesnika s jednostranim oštećenjem bubrega razviti trajnu hipertenziju do približno 30. godine života, dok će se u bolesnika s obostranim oštećenjem to dogoditi oko 22. godine (50).

Značajna proteinurija (2+ i 3+), koja je opisana u oko 21 % odraslih bolesnika s refluksnom nefropatijom, rijetko se javlja u djece (47). Njezin nastanak povezuje se s oštećenjem glomerula i/ili tubulointercistija uzrokovanim imunološkim mehanizmima, nakupljanjem makromolekula u mezangiju, poremećajem mezangijske funkcije, hipertenzijom te glomerularnom hiperfiltracijom (51). Mikroalbuminurija, kao rani marker glomerularnog oštećenja i predstadij značajne proteinurije, progresivnog bubrežnog oštećenja i bubrežnog zatajenja, zabilježena je u 51% djece s renalnim ožiljcima (prosječna dob $9,8 \pm 4,2$ godine) (52). Komplikacije u trudnoći povezane s bubrežnim ožiljcima opisane su u 12 % slučajeva u pet objavljenih studija (53). Međutim, u jednoj prospektivnoj studiji nije utvrđena razlika u učestalosti preeklampsije, operativnog dovršenja poroda, prijevremenog poroda ni niske porođajne mase u usporedbi sa ženama bez ožiljaka (54).

Kako rezultati više različitih studija nisu dale jednoznačne rezultate, potrebne su daljnje prospektivne, populacijske, dugoročne studije kako bi se dobili pouzdani i jednoznačni rezultati temeljem kojih bi se mogle dati jednoznačne preporuke glede preventivnih i terapijskih preporuka (55).

1.3.1.4. Nasljedna predispozicija i genetski čimbenici vezikoureteralnog refluksa

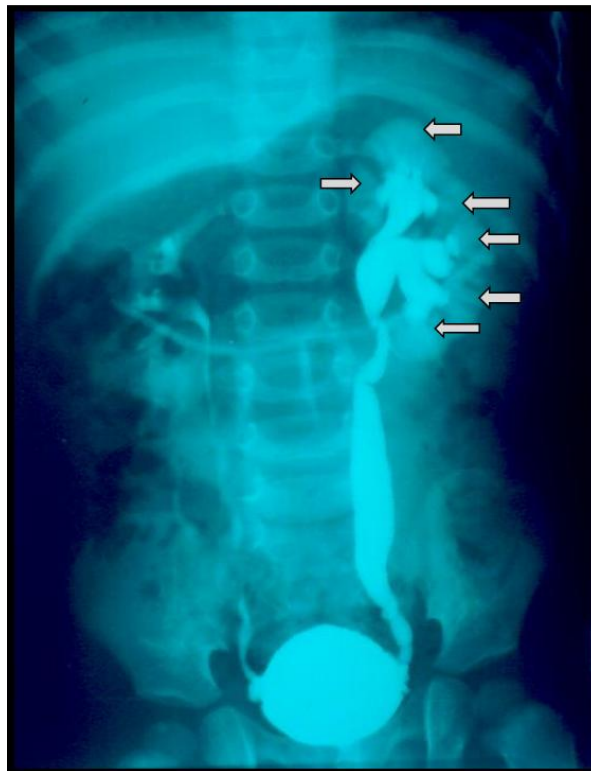
Obzirom da se VUR pojavljuje samostalno, ali i u mnogim konstelacijama i sindromima, čini se da genetika VUR-a nije jednostavna, što dokazuju i recentne studije, koja za sada mogu objasniti tek neke pojave VUR-a pomoću promjena u genomu.

Najopsežnija analiza kopija broja gena i dosad najveća "genome-wide" asocijacijska studija VUR-a, koja je obuhvatila različite obrasce nasljeđivanja te specifičnosti spola, identificirala je tri lokusa s jasnom statističkom značajnošću i pet dodatnih mogućih lokusa velikog značaja. Ti lokusi uključuju ključne razvojne gene, među kojima su WDPCP i WNT5A. Eksperimentalni modeli u miševa potvrđuju novu ulogu Wnt5a u razvoju urogenitalnog sustava. Ukupno, oko 6% bolesnika nosi genotipove visokog rizika. Ova otkrića imaju važan potencijal za poboljšanje strategije probira i ranog otkrivanja VUR-a (56). U studiji Gbadegesin i sur. analizirane su obitelji s nasljednim oblikom VUR-a kojima je provedena "genome-wide" analiza povezivanja i sekvenciranje cijelog egzoma. Identificirana je štetna heterozigotna mutacija T3257I u genu koji kodira tenascin XB (TNXB; 6p21.3). Ova se mutacija konzistentno nasljeđivala među oboljelim članovima obitelji, a dodatno je potvrđena i pronalaskom patogene promjene G1331R u drugoj obiteljskoj skupini. Ovi rezultati dodatno naglašavaju važnu ulogu tenascina i drugih proteina izvanstaničnog matriksa u razvoju genitourinarnog sustava (57).

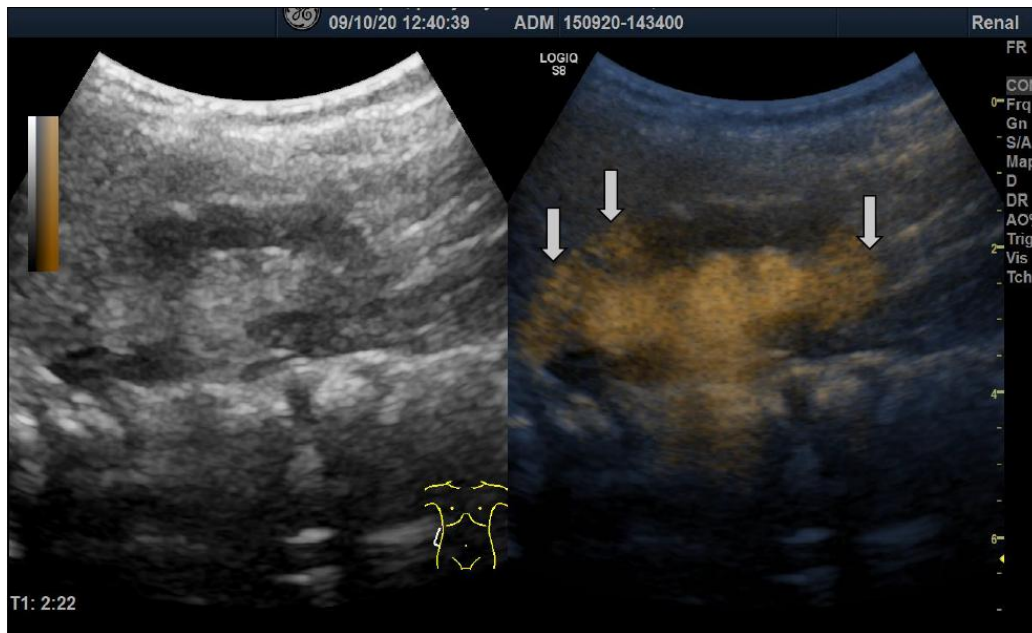
Ipak, postoje mnoge studije koje su proučavale VUR kao nasljednu bolest zbog njegovog pojavljivanja u braće i sestara, roditelja i djece, te posebno u jednojajčanih blizanaca s incidencijom od 80–100 % ili u dvojajčanih blizanaca s incidencijom od 35 % do 40 %. Prema literaturi je vjerojatnost da će dijete imati VUR 66 % ako roditelji imaju VUR (58). Međutim još se ne može pretpostaviti da će oblik prijenosa, broj specifičnih mutacija ili ekspresija fenotipa biti jednaka među različitim obiteljima (41). Iako postoje studije koje su pokazale da postoji visoka incidencija primarnog VUR-a u braće i sestara djece koja imaju VUR, nema jasnih stavova da bi se takvoj djeci trebalao raditi probir na VUR, posebice, ako se bi se probir radio MCUG tehnikom, koja je radiološka tehnika i nosi određeno zračenje (11,41).

1.3.2. Intrarenalan refluks

VUR ponekad može biti i intrarenalan u slučajevima kada se urin vraća u tubulointersticijski prostor kroz kanale bubrežnih papila i prodire u bubrežni parenhim (Slika 2. i 3.). Prvi put ga je opisao Brodeur 1965. god. koristeći barijev sulfat kao kontrastno sredstvo. Intrarenalan refluks (IRR) se može dijagnosticirati MCUG-om i ceVUS-om, pogotovo kada se ceVUS izvodi pomoću druge generacije ultrazvučnog kontrastnog sredstva (UKS)(12–14,58,59).



Slika 2. MCUG snimka. Snimka pokazuje povrat kontrasta u ureter i kanalni sustav desnog bubrega bez dilatacije čašica i bez povrata kontrasta u parenhim bubrega (VUR II. stupnja). Također se vidi povrat kontrasta u ureter i kanalni sustav lijevog bubrega s umjerenom dilatacijom čašica i uretera (VUR III. stupnja) te obilni povrat kontrasta u parenhim u područje svih triju skupina čašica (strijelice). Saraga M, Saraga-Babić M, Arapović A, Vukojević K, Pogorelić Z, Simičić Majce A. The Intrarenal Reflux Diagnosed by Contrast-Enhanced Voiding Urosonography (ceVUS): A Reason for the Reclassification of Vesicoureteral Reflux and New Therapeutic Approach? *Biomedicines*. 2024;12(5):1015. Objavljeno pod licencom CC BY 4.0



Slika 3. Slika ceVUS pretrage desnog bubrega. Lijevo se vidi bubreg snimljen u B-prikazu, a desno se vidi isti bubreg, snimljen istovremeno uz uporabu aplikacije koja prikazuje UKS. Na desnoj slici se jasno vide konveksne čašice te širenje UKS u parenhim koje dreniraju gornja i donja skupina čašica (strijelice). Saraga M, Saraga-Babić M, Arapović A, Vukojević K, Pogorelić Z, Simičić Majce A. The Intrarenal Reflux Diagnosed by Contrast-Enhanced Voiding Urosonography (ceVUS): A Reason for the Reclassification of Vesicoureteral Reflux and New Therapeutic Approach? *Biomedicines*. 2024;12(5):1015. Objavljeno pod licencom CC BY 4.0.

Učestalost IRR-a, dijagnosticiranog pomoću MCUG, iznosi 1–13,7 % od svih VUR-a (59–64).

Uzrok tako širokog raspona incidencije IRR-a je vjerojatno posljedica različitih tehnika izvođenja MCUG-e. Schneider i sur. smatraju da bi incidencija IRR-a mogla biti preko 20% u slučaju optimalnog izvođenja MCUG-a (64).

Dugo nije bila poznata incidencija IRR-a dijagnosticirana ceVUS-om. Neki autori su objavili prikaze samo pojedinačnih slučajeva u kojima se opisuju uretero-bubrežne jedinice (UBJ) s VUR-om i IRR-om (65).

Iz nedavno objavljene literature incidencija IRR-a je bila do 12 do 61,5 % svih VUR-a koji su bili dijagnosticirani ceVUS-om (66–72).

RR obično traje nekoliko godina, a zatim spontano nestane, obično do pete godine života, ali se pravi razlozi nestanka IRR-a tek pretpostavljaju (60,73). Činjenica je da mnogi pacijenti zadrže VUR tijekom dugog vremenskog perioda, ali na kontrolnom pregledu više nemaju IRR.

Sve do danas IRR nije bio uključen u podjelu VUR-a. Postojali su samo stupnjevi VUR-a, ali ne i dodatni stupnjevi u odnosu na postojanje ili nepostojanje IRR-a. Neki uro radiolozi kao što su Hodson i Rensly su naglašavali važnu ulogu IRR-a, dijagnosticiranog MCUG-om u patogenezi ožiljkastog i smanjenog bubrega kao i autori koji su IRR dijagnosticirali ceVUS-om (74–76). IRR može biti važna poveznica koja nedostaje u objašnjenju mehanizama bubrežnog oštećenja kao što su:

Ulazak bakterija u tubularni sustav bubrežnih piramda putem IRR-a

Smanjen bubrežni protok krvi, kao posljedica povećanog intratubularnog tlaka prouzročenog IRR-om, što može utjecati na rast bubrega ili stvaranje tkivnog ožiljka ili

Kombinacija oba mehanizma

IRR predstavlja rizik od bakterijske invazije duboko u bubrežno tkivo što može prouzročiti njegove ireverzibilne promjene. Naime, inficirani urin može dovesti do stvaranja endotoksina što dovodi do nastanka upalnih reakcija, fibroze bubrežnog parenhima, gubitka nefrona i nastanka bubrežnog ožiljka (64,76,77). Neki autori su opisali da refluks sterilnog urina može dovesti do nastanka bubrežnog ožiljka zbog povišenog tlaka urina koji proizvodi tzv. "water hammer effect". Masivni IRR sa sterilnim urinom može dovesti do destrukcije bubrežnih tubula, atrofičnih promjena u bubrežnom parenhimu i posljedično do bubrežnog ožiljka (64,77). IRR se ponekad detektira samo u jednom trenutku tijekom ciklusa punjenja mjehura i mokrenja ili samo na jednom pregledu, a ne i na drugima. Zbog toga se smatra da je njegova incidencija značajno podcijenjena. Razlog njegove "prolazne" prirode je vrlo vjerojatno povezana sa dojenačkim otvorima na papilama. To je jedan od razloga zašto se često pojavljuje u mlađe djece, i vrlo rijetko u djece starije od 5 god. (64). Moguće je da se tijekom rasta bubrega, otvori papilarnih kanala sužavaju i smanjuju, vjerojatno kao posljedica specifičnog bubrežnog odgovora na infekciju ili druge upalne procese povezane s retrogradnim protokom urina u tubulointersticijski prostor. Ovi čimbenici mogu uzrokovati indukciju stanične proliferacije, što dovodi do sprječavanja povratnog protoka mokraće kroz papilarne tubule (60,70,73,78).

Pojava IRR-a je također povezana morfološkim obilježjima bubrežnih papila. Jednostavne konveksne papile imaju male kose otvore poput proreza, koje mogu uzrokovati "ventilni učinak" kod povišenog intrarenalnog tlaka te sprječavati povrat urina u bubrežne tubule. Opisane su tri vrste složenih papila. Složene papile tipa i jako nalikuju jednostavnim papilama osobito s obzirom na konveksnost i način na koji su papilarni kanali otvoreni. U ovom tipu

papila, papilarni otvori su postavljeni koso i nisu podložni vraćanju urina u tubule i tubulointersticijski prostor. Otvori složenih papila II i III su konkavnog oblika sa frontalno položenim otvorima te su podložne retrogradnom propuštanju urina u tubule i tubulointersticijski prostor, posebice u slučajevima povećanog tlaka urina (62,79).

1.3.2.1. Uloga IRR-a u nastanku ožiljka i refluksne nefropatije

Poznato je da VUR niskog stupnja uglavnom nema isti klinički ishod na tkivo bubrega kao VUR visokog stupnja pa se tako i terapijski pristup razlikuje u odnosu na stupanj VUR-a (42). Također se od nedavno zna da su bolesnici s IRR-om u većem riziku od nastanka čitavog spektra oštećenja tkiva bubrega od kojih je krajnji stupanj parenhimni ožiljak (60–62,70,80).

Dijagnostička pretraga ^{99m}Tc -DMSA definira ožiljak bubrežnog parenhima kao prisutnost fokalnog ili genraliziranog ispada vezivanja radioindikatora za parenhim bubrega s ili bez poremećaja bubrežnog oblika, stanjenja bubrežne kore ili pak smanjenja bubrežnog volumena (81). Zbog toga nije svejedno da li pacijent ima VUR s pridruženim IRR ili VUR bez IRR-a (62,70).

Do nedavno je bilo poznato da relativno mali broj pacijenata s VUR-om dijagnosticiranim MCUG-om ima IRR (1–13,7 %), ali upravo ti pacijenti redovito imaju teža parenhimska oštećenja, koja se na ^{99m}Tc -DMSA prikazuju kao ožiljci (60–63,77).

Novija istraživanja su uporabom ceVUS-a pokazala incidenciju IRR-a do 61,8 % u djece s dijagnosticiranim VUR-om, ali su bubrezi s tako dijagnosticiranim IRR-om pokazali značajno manji postotak parenhimskih ožiljaka u odnosu na one dijagnosticirane MCUG-om, ali i značajno veći broj lakših oštećenja parenhima, koja još nisu postala ožiljak (66–71).

Stoga je važno razlikovati bolesnike analizirane ceVUS-om koji imaju VUR udružen s IRR-om od onih koji imaju VUR bez IRR-a pa je skupinu pacijenata s IRR-om potrebno pažljivije pratiti glede razvoja bubrežnih promjena tijekom vremena. Unutar skupine bolesnika s VUR-om, bolesnici s IRR-om češće imaju oštećenja bubrežnog parenhima kao i raniju kliničku prezentaciju bolesti, nego bolesnici s VUR-om, ali bez IRR-a (60,61,70,72,75,79,80).

1.3.3. Liječenje vezikoureteralnog refluksa i intrarenalnog refluksa

Spontano izlječenje VUR-a ovisi o dobi u kojoj je dijagnosticiran, spolu, njegovom stupnju, kliničkoj slici i anatomskoj konstelaciji, kao što su na primjer dvostruki kanalni sustav ili ektopični ureter. Veća vjerojatnost spontanog povlačenja VUR-a vezana je uz njegovo rano pojavljivanje, primjerice u prvoj godini života, njegov niži stupanj kao što su VUR-i I.-III. stupnja, asimptomatski tijek, kao i pojava VUR-a u braće i sestara. Negativni prediktivni čimbenici za sponatno povlačenje VUR-a su oštećenja bubrežnog parenhima, disfunkcija mokraćnog mjehura i probojne febrilne IMS-a (82).

Glavni cilj liječenja je smanjiti rizik nastanka pijelonefritisa te očuvanje bubrežne funkcije.

Europsko udruženje za urologiju/Europsko društvo za pedijatrijsku urologiju (engl. European Association of Urology/European Society of Paediatric Urology) je nedavno objavilo nove smjernice za liječenje VUR-a u djece. Napominjemo da se taj postupnik temelji na dijagnostici VUR-a pomoću MCUG-a (82).

Konzervativno liječenje moralo bi biti prilagođeno svakom bolesniku i njegovom kliničkom stanju, o čemu ovisi hoće li se samo redovito nadzirati, uzimati kontinuiranu uroantiseptičku profilaksu (KUP) ili će se kirurški intervenirati. U djece koja imaju LUTS treba liječiti disfunkciju mokraćnog mjehura i crijeva.

Po navedenom postupniku KUP se preporučuje za djecu dobi < 12 mjeseci, ako imaju bilateralni VUR i VUR visokog stupnja, u neobrezanih dječaka i djece sa LUTS-om. Valja napomenuti da ovaj postupnik nije uzimao u obzir moguće postojanje ili odsutnost IRR-a.

KUP bi trebalo provoditi svakodnevnim uzimanjem jedne četvrtine ili jedne polovine standardne terapijske doze antibiotika. Kao najčešće korišteni antibiotici preporučeni su trimetoprim-sulfametoksazol, amoksicilin i nitrofurantoin.

Drugi terapijski pristup je kirurško liječenje, koje treba uzeti u obzir pri čestim i simptomatskim probojnim IMS-a, nepridržavanju preporuka o provođenju KUP-e i pri simptomatskom VUR-u koji se javlja tijekom praćenja. Kirurško liječenje može biti endoskopsko, koje se sastoji od subureterične injekcije sredstva za povećanje volumena te je postalo alternativa dugotrajnoj KUP-i i otvorenoj kirurgiji. Uspješnost liječenja ovisi o stupnju refluksa gdje nedilatirajući refluksi imaju stopu izlječenja od 78,5 % u odnosu na 51 % za dilatirajuće VUR-e. Endoskopski zahvat se može ponavljati pa ukupna stopa uspješnosti nakon jedne ili više

injekcija iznosi 85 %. Otvoreno kirurško liječenje, bez obzira na vrstu tehnike (intravezikalna i ekstravezikalna) temelji se na produljenju intramuralnog dijela uretera putem submukoznog ugrađivanja uretera. Sve su se tehnike pokazale sigurnima, s niskom stopom komplikacija i izvrsnom stopom uspjeha od 92–98% (78,82).

1.3.4. Dijagnostika vezikoureteralnog i intrarenalnog refluksa

1.3.4.1. Mikcijska cistouretrografija (MCUG)

Prema Europskom društvu za urologiju (European Association of Urology, EAU) MCUG se preporuča napraviti u bolesnika s ultrazvučnim nalazom obostrane hidronefroze visokog stupnja, pri pojavi dvostrukih bubrega s hidronefrozom, ureterocele, dilatacije uretera te anomalijama mjehura zbog veće vjerojatnosti postojanja VUR-a. U dojenčadi koja razviju prvu IMS, a imaju prenatalno dijagnosticiranu hidronefrozom treba također uzeti u obzir provođenje MCUG-a (42).

Roditelje djece s VUR-om treba obavijestiti da postoji relativno visoka prevalencija VUR-a i u ostale braće i sestara. Ako bi se provodio dijagnostički probir na VUR u braće i sestara, prvo bi trebalo napraviti UPMS. U slučaju da su u njih pomoću UPMS viđeni bubrežni ožiljci ili ako je dijete preboljelo IMS oni preporučuju učiniti MCUG (57).

Švedska studija o VUR-u je pokazala da djeca koja istovremeno imaju VUR i LUTS imaju lošiji ishod liječenja, uključujući i povišen rizik od oštećenja bubrega(83). Stoga se preporuča da se u svakog bolesnika s VUR-om aktivno procijeni postojanje LUTS-a. U slučaju simptoma koji upućuju na LUTS (hitnost, inkontinencija, opstipacija ili retencija urina), detaljna anamneza i klinički pregled uz dnevnik mokrenja, mikciometriju i određivanje rezidualnog urina omogućuju pouzdano postavljanje dijagnoze. Kod djece s LUTS-om VUR je najčešće niskog stupnja, a UPMS je često uredan, pa rutinska indikacija za dijagnozom VUR-a nije potrebna. Međutim, ukoliko su takva djeca preboljela febrilnu IMS, potrebno je učiniti MCUG jer je u tom slučaju vjerojatnost otkrivanja VUR-a veća. S obzirom na učestalu povezanost LUTS-a i VUR-a, u bolesnika s LUTS-om i febrilnim IMS preporučuje se videourodinamika, ukoliko je dostupna (42). Prema smjernicama Američke Pedijatrijske akademije MCUG ne bi trebalo raditi rutinski nakon prve febrilne IMS u djece u dobi od 2 mjeseca do 2 godine, osim ako se ultrazvukom ne otkrije hidronefroza, ožiljci ili drugi nalazi koji upućuju na visoki stupanj VUR-a, ili drugih patoloških stanja (25). NICE smjernice (engl. The United Kingdom's

National Institute for Health and Care Excellence) također podržavaju ograničenu primjenu MCUG-a te daje detaljni popis čimbenika rizika pod kojima se ona može razmatrati. Jedan od njih uključuje infekciju bakterijama koje nisu iz E. coli skupine, kao i ponavljajuće infekcije (84). Europsko društvo za urologiju preporučuje aktivan pristup, uključujući provođenje MCUG-a u sve djece mlađe od 2 godine nakon potvrđene prve febrilne infekcije mokraćnog sustava (42,55). Jedna od indikacija za MCUG je klinička sumnja na anomalije uretre, jer se MCUG pokazala detaljnijom analizom u usporedbi s drugim cistografijama (85)

Standardizirana metoda izvođenja MCUG

Prema Guidelines of European Commission of 1997 MCUG se izvodi po standardiziranoj proceduri koja se sastoji od četiri faze(50). U prvoj fazi se kontrolira položaj katetera. U drugoj fazi se nadzire punjenje mokraćnog mjehura kontrastnim sredstvom, nakon čega slijedi treća faza koja prikazuje mokrenje. U fazama 2 i 3, učine se rendgenski snimci bubrega koji dokumentiraju VUR, po mogućnosti na vrhuncu mokrenja. U fazi nakon mokrenja prati se prijelaz kontrastnog sredstva iz pijelona bubrega i mokraćovoda u mokraćni mjehur. Pretraga MCUG započinje tako što pacijenti leže na leđima na stolu za ispitivanje. U suradljive djece, obično starije od 4 godine, mokrenje se dokumentira rentgenskim snimkama mokraćnog mjehura i uretre dok sjede, te u dječaka starijih od 6 godina dok stoje. U novorođenčadi, dojenčadi i nesuradljivih starijih bolesnika, cijeli se pregled izvodi ležeći na fluoroskopskom stolu.

Mokraćni mjehur se polako puni ionskim kontrastnim sredstvom koje sadrži jod (Peritrist, Infuso 31 %, natrij i meglumin amidotrizoat, koncentracija joda 180 mg/ml; Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Njemačka), na tjelesnoj temperaturi infuzijom kap po kap 70 do 100 cm iznad razine stola. Pri tome se koristi se jednostavna formula od 30 ml x (dob u godinama + 2) za izračun kapaciteta mjehura. Pod intermitentnim fluoroskopskim nadzorom ureterovezikalni spojevi se pomno ispituju tijekom faze punjenja i mokrenja. U slučaju VUR-a, radi se kolimirana kosa rentgenska snimka ureterovezikalnih spojeva i bubrega. Tijekom mokrenja, mjehur i uretra se snimaju u lateralnom profilu, dok se u dječaka snimaju kosi profili. Nakon mokrenja učini se snimka mjehura kako bi se utvrdio rezidualni urin. Ako je bio prisutan VUR odgodi se posljednja snimka da se utvrdi brzina drenaže refuksirajućeg kontrasta natrag u mokraćni mjehur. Ove slike pomažu isključiti prisutnost mogućih opstrukcija, ali i za predviđanje učinkovitosti višestrukog mokrenja (64,86).

Za svaku odabranu rentgensku snimku kriteriji kvalitete podijeljeni su u tri dijela prema smjernicama Guidelines of European Commission of 1997 (73).

Punjenje mokraćnog mjehura je jedan od najvažnijih aspekata MCUG-a uz fazu pražnjenja, koja ne samo da procijenjuje područje uretre i vrata mokraćnog mjehura, nego može otkriti ektopične uretere u koje se često prikaže refluks pri mokrenju kada se vrat mjehura otvori. Kako bi se dobila ova ključna informacija, mjehur bi se trebao puniti dok ne dođe do spontanog mokrenja, čak i ako volumen bude veći od očekivanog kapaciteta mokraćnog mjehura (OKMM), pod pretpostavkom da dijete ne osjeća nelagodu. U studiji Frimberger et al. su uspoređivali punjenje mokraćnog mjehura do OKMM i preko OKMM. Rezultat te studije govore da 28 VUR-a u 26 pacijenata ne bi bilo otkriveno da je punjenje mjehura prestalo na bolesnikov OKMM-a. Također OKMM bolesnika može biti veći ili manji od izračunatog prosjeka prema formuli, iako kapacitet mokraćnog mjehura u većine bolesnika bude unutar procijenjenog raspona (87).

1.3.4.2. Kontrastom pojačana mikcijska urosonografija (ceVUS)

Obzirom da ceVUS pretraga ne zrači te pokazuje visoku sigurnost i osjetljivost, ona sve više postaje metoda izbora za dijagnozu VUR-a u mnogim bolnicama diljem svijeta pa će time i mogući probir moći biti rađen bez opasnosti od zračenja (69,88).

CeVUS je dijagnostička pretraga koja omogućuje morfološku i funkcionalnu procjenu mokraćnog sustava instiliranjem ultrazvučnog kontrastnog sredstva (UKS) u mokraćni mjehur kako bi se prikazao mogući VUR. Razne komparativne studije su pokazale da ceVUS nije samo osjetljivija u usporedbi s MCUG-om, nego otkriva i više VUR-a. Glavna prednost ceVUS-a u usporedbi s MCUG-om je ta što ceVUS ne koristi ionizirajuće zračenje (89). Ipak izvođenje ceVUS-a može biti otežano u određenim neuobičajenim patološkim stanjima, na primjer, kod teške skolioze koja otežava lociranje i prikazivanje bubrega; kod križno srasle ektopije bubrega, kod koje plin u crijevnim vijugama može ometati prikaz (89)

U početku se ceVUS izvodio s prvom generacijom UKS (injekcija galaktoze-palmitinske kiseline [Levovist; Schering, Berlin, Njemačka]); međutim, nakon što je povučen s tržišta počela se koristiti druga generacija UKS odobrena od U.S. Food and Drug Administration (prosinac 2016.) te od Europske agencije za lijekove (lipanj 2017.). Druga generacija UKS-a se sastoji od sumpornog heksafluorid lipida-tip A koji stvara mikromjehuriće, koji se vide

pomoću UZ dijagnostike te se koristi u djece za otkirivanje VUR-a u Sjedinjenim Državama (Lumason; Bracco Diagnostics, Monroe Township, NJ) i Europi (SonoVue; Bracco, Milano, Italija).

Za sada se ceVUS koristi u mnogim zemljama kao glavna alternativa MCUG-u za dijagnostiku VUR-a u djece, jer omogućuje snimke visoke kvalitete bez upotrebe ionizirajućeg zračenja. Analizom različitih studija, znanstvenici su pokazali sigurnost ceVUS-a, bez ozbiljnih nuspojava.

CeVUS zahtijeva ultrazvučni aparat visoke kvalitete koji ima namjenski softver za pretrage s UKS-om. Kada se koristi druga generacija UKS-a potrebno je odabrati modalitet snimke s niskim ili srednjim mehaničkim indeksom (0,04–0,10). Nadalje, ovaj softver omogućuje korištenje boja, koja povećava razlučivost slike uz konvencionalni B-prikaz, koji poboljšava razlučivost slike. Tim načinom dijagnostičar na jednom ekranu vidi dvije slike u sadašnjem vremenu (sliku u B-prikazu i sliku s prikazom UKS-a). Za pregled ceVUS-om treba odabrati odgovarajuću sondu, ovisno o veličini i volumenu pacijenta. Za dojenčad i malu djecu koristi se visokofrekventna UZ sonda dok se niskofrekventna UZ sonda koristi za stariju djecu.

Otopina UKS i fiziološke otopine mora biti pripremljena prema uputama proizvođača. Također treba razmotriti davanje antibiotske profilakse kako bi se smanjila mogućnost nastanka bakterijske upale zbog uvođenja katetera u mokraćni sustav (89).

Metoda izvođenja ceVUS-a

U aseptičnim uvjetima postavi se u mokraćni mjehur dojenačka nazogastrična sonda od 5-7 F ili hidrofilni kateter od 6 – 8 F te se mjehur isprazni. Mogu se primijeniti dvije metode aplikacije UKS-a. Pri intravezikalnoj metodi, kontrastno sredstvo se izravno aplicira u mjehur, koji se zatim puni fiziološkom otopinom dok se pri ekstravezikalnoj metodi kontrastno sredstvo aplicira u bocu s fiziološkom otopinom. Nakon što se mjehur isprazni, kateter se spoji sa sustavom za intravensku infuziju koji je spojen na plastičnu bocu od 500 mL 0,9% fiziološke otopine koja se nalazi na istoj visini kao i pacijent na stolu za pregled. Zatim se UKS aplicira u vrećicu s fiziološkom otopinom, a vrećica se lagano protrese da se homogenizira otopina. Takva otopina se može aplicirati u mjehur korištenjem sile gravitacije ili pomoću pneumatskog tlakomjera. Ukoliko se koristi tlakomjer za primjenu potrebno je primijeniti tlak na vrećicu od 70 cmH₂O; ovaj tlak ekvivalentan je stupcu vode od 100 cm. Mjehur se progresivno i homogeno puni do OKMM ili dok dijete ne pokaže izrazitu želju za mokrenjem (64,87,89).

Kada mokrenje započne, pacijent može mokriti oko katetera pa nije potrebno izvaditi kateter. Stoga se mjehur po potrebi može ponovno napuniti, što omogućuje ciklička punjenja (dva do tri puta). Za bolji prikaz strukture i funkcije uretre preporuča se izvaditi kateter, iako ceVUS nije idealna metoda za prikaz uretre u odnosu na MCUG(85). Tijekom faza punjenja i mokrenja, mjehur i bubrezi se pregledavaju naizmjenično uzdužnim i poprečnim snimkama, s bolesnikom koji leži na leđima. Tijekom izvođenja CeVUS-a cilj pregleda je prikaz VUR-a, ali i IRR-a, ukoliko se pojave. Nakon snimanja tijekom zadnjeg ciklusa mokrenja, kateter se izvlači i uretra se snima tijekom mokrenja bez katetera. Cijela pretraga ceVUS traje otprilike 15-30 min. Tijekom pretrage snimaju se snimke i video zapisi. Također je potrebno izračunati i volumen ostatnog urina nakon vađenja katetera i mokrenja (89).

Indikacije za ceVUS su jednake kao i za MCUG (42,55). CeVUS se provodi nakon akutne faze IMS i nakon što je liječenje bilo učinkovito. CeVUS se može napraviti već 4 dana nakon uvođenja parenteralne antibiotske terapije, nakon što urin postane sterilan (89).

1.4. Statička scintigrafija bubrega ^{99m}Tc -DMSA u djece

Statička scintigrafija bubrega ^{99m}Tc -DMSA je najbolja pretraga za prikaz parenhima bubrega te separatne funkcije bubrega, te je ujedno "zlatni standard" za dijagnozu oštećenja bubrežnog parenhima.

^{99m}Tc -DMSA je metoda kojom se između ostalih parenhimskih promjena otkrivaju parenhimske abnormalnosti povezane s IMS. U usporedbi s intravenskom urografijom i ultrazvukom, ^{99m}Tc -DMSA ima visoku osjetljivost u prikazu akutnog i kroničnog pijelonefritisa. Te promjene su nespecifične, jer su slične lezijama koje se mogu pronaći i u bubrežnim abscesima, cistama, dvostrukom bubregu i hidronefrozi, kao i pri displaziji bubrežnog tkiva. Stoga je važno uz dobru anamnezu učiniti i napraviti i UZV pregled mokraćnog sustava radi bolje diferencijacije ovakvih kliničkih stanja.

Najvažnija indikacija za izvođenje ^{99m}Tc -DMSA je detekcija promjena parenhima bubrega nastalih kao posljedica IMS pa se preporučuje kao pretraga izbora za evaluaciju oštećenja bubrežnog tkiva. Kako bi sa sigurnošću razlikovali akutne promjene parenhima, nastale pri akutnoj infekciji bubrega, koje u najvećem postotku iščeznu nakon izlječenja upale od onih trajnih, smatra se da je potrebno proći najmanje 3–6 mjeseci od akutnog pijelonefritisa kako bi nastale trajne promjene na bubrežnom parenhimu. Stoga dijagnostiku pomoću ^{99m}Tc -DMSA

učiniti najmanje 3–6 mjeseci od febrilne IMS, kako bi bili sigurni da se radi o trajnim posljedicama upale na tkivo bubrega (10,81,90).

Indikacije za ^{99m}Tc -DMSA

1. Prikaz žarišnih promjena bubrežnog parenhima
2. Prikaz trajnog bubrežnog oštećenja najmanje 3-6 mjeseci nakon akutne febrilne IMS
3. Prikaz akutnog pijelonefritisa, ako želimo prikazati akutne promjene bubrežnog parenhima tijekom akutne febrilne IMS
4. Prikaz pridruženih anomalija, kao što su: dvostruki bubreg, mali bubreg, displatičan bubreg, potkovasti bubreg i slične anomalije
5. Prikaz ektopičnog bubrega
6. Potvrda postojanja nefunkcionalnog, najčešće multicističnog bubrega

Za izvođenje ^{99m}Tc -DMSA pregleda ne postoje kontraindikacije.

Tehnika izvođenja ^{99m}Tc -DMSA pregleda

1. Prikupljanje anamnestičkih podataka o prethodnim pretragama koji su relevantni za pretragu (anamneza, UZV mokraćnog sustava, prethodne ^{99m}Tc -DMSA snimke)
2. Priprema bolesnika:
3. Informiranje roditelja o postupku
4. Prije injekcije radioindikatora:
 - rijetko je potrebna primjena lokalne anestetičke kreme na mjestu injekcije
 - potrebna je dobra hidracija bolesnika
 - rijetko je potrebna sedacija bolesnika (u manje od 5 % slučajeva) i ovisi o dobi djeteta (najčešće u dobi od 1-3 god.)
5. Primjena radioindikatora: Tehnecij-99m (^{99m}Tc) DMSA (dimerkaptosukcinijska kiselina)

^{99m}Tc -DMSA je najprikladniji radioindikator za prikaz parenhima bubrega, obzirom da ulazi u tubularne stanice, izravno iz peritubularnih krvnih žila. Minimalna primjena doze radioindikatora je 15 MBq, te se bi se trebala graduirati prema objavljenjoj skali za doziranje u European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (91). Koristi se igla prilagođena djetetovoj dobi. Doza zračenja je prosječno 1mSv po pretrazi, ovisno o dobi djeteta.

6. Slikovni prikaz: snimke bi trebalo napraviti 2 do 3 h nakon primjene radioindikatora. Koristi se kolimator sa visokom ili ultravisokom rezolucijom ili tzv. "pinhole" kolimator. Pozicija kamere je nasuprot kolimatora. Dijete leži u supinacijskom položaju. Ponekad se koristi vrećica pijeska kao potpora, kako bi se smanjili pokreti djeteta. Preporuča se napraviti posteriorne i anteriorne kose snimke. Dodatne anteriorne snimke se mogu napraviti u slučaju potkovastog bubrega ili ektopičnog pelvičnog bubrega.

Prilikom primjene ^{99m}Tc -DMSA potrebno je izračunati separatnu funkciju oba bubrega gdje su normalne vrijednosti prihvaćanja ("uptake-a") radioindikatora između 45–55 %. Pri interpretaciji patološke snimke potrebno je zabilježiti lokaciju ili lokacije i veličine područja poremećaja signala radioindikatora u bubrežnom parenhimu. Deformacije samog oblika bubrega mogu i ne moraju biti prisutne. Nije uvijek moguće uočiti razliku između akutne lezije, koja će se smanjiti ili nestati i kronične lezije, tj. ožiljka, koji će ostati. Stoga je važno naglasiti da ^{99m}Tc -DMSA scintigrafiju treba raditi najmanje 3-6 mjeseci nakon febrilne IMS, kako bi bili sigurni da patološki ispadi vezivanja radioindikatora predstavljaju uistinu trajne promjene bubrežnog parenhima. U protivnom može doći do pogrešne interpretacije nalaza(81).

Uloga ^{99m}Tc -DMSA scintigrafije bubrega u procjeni učinka febrilne IMS na stvaranje parenhimnih promjena i bubrežnih ožiljaka u korelaciji VUR-a i IRR-a

Baley je 1973. god. prvi put opisao pojam "refluksna nefropatija" i utvrdio povezanost između VUR-a i oštećenja bubrega (64). Smatra se da u patogenezi nastanka bubrežnih ožiljaka u bolesnika s VUR-om sudjeluju dva glavna procesa. Jedan proces je refluks zaraženog urina s posljedičnom upalom, koja može završiti stvaranjem parenhimnog ožiljka, a drugi proces je tlak unatrag vraćenog urina, bez prisutnosti infekcije, koji do sada nije dovoljno objašnjen. Također postoji i kongenitalna refluksna nefropatija, koja je morfološki obilježena prirođenom bubrežnom displazijom i nastaje tijekom intrauterinog razvoja i diferencijacije bubrežnog tkiva, bez utjecaja upale (77).

Neke studije su pomoću ^{99m}Tc -DMSA studija dokazale da se nakon febrilne IMS u 37–40 % bubrega s VUR-om razviju ožiljci i tek u 6 % bubrega pacijenata bez VUR-a. Rezultati studije Gleesona FV i sur. pokazala je da je 62 % svih ispitanika s bubrežnim ožiljcima imalo VUR, osobito u skupini djece mlađe od 1 godine (78,92,93).

Također su neki autori pokazali da će se bubrežni ožiljci javiti na mjestu akutnog pijelonefritisa, ukoliko se isti ponavlja, neovisno o prisutnosti ili odsutnosti VUR-a (94).

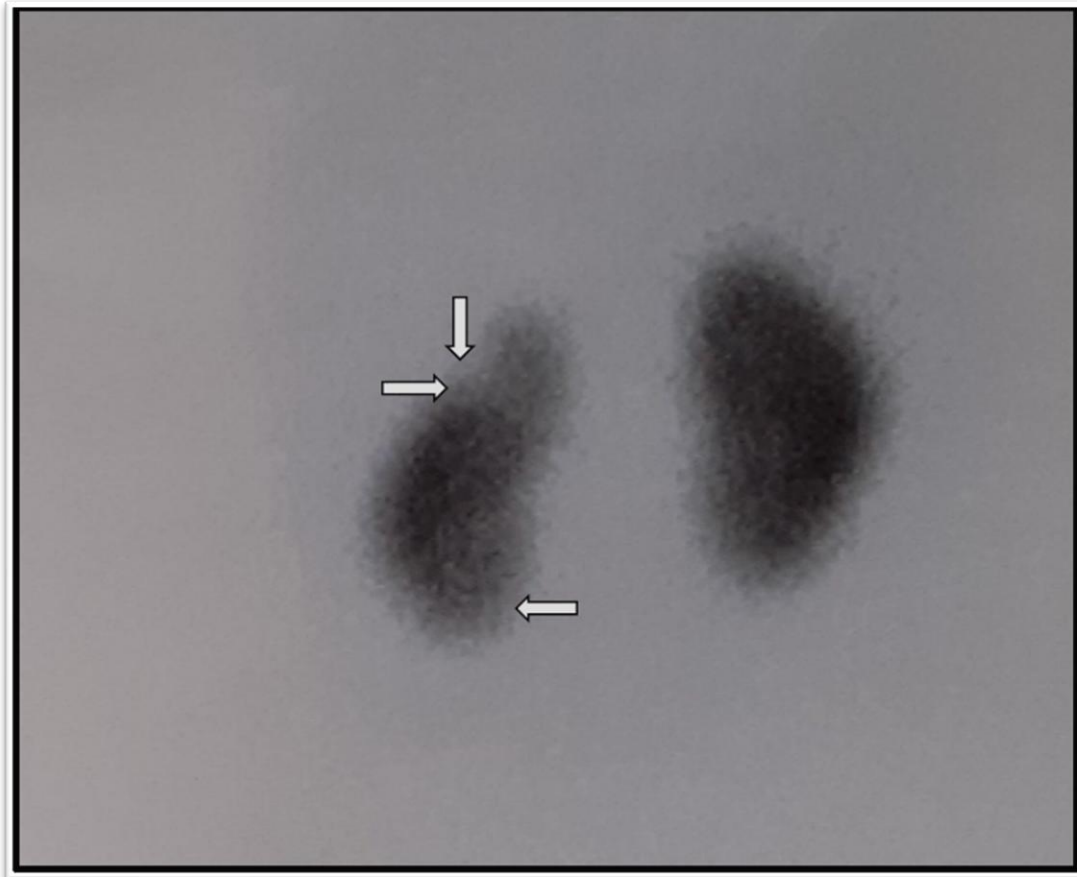
U studiji kojoj je rađena ^{99m}Tc -DMSA scintigrafija tijekom akutne IMS pokazano je da djeca sa VUR-om imaju veću učestalost patološkog nalaza u usporedbi sa samo 12 % djece koja nemaju VUR. Tijekom longitudinalnog praćenja te djece ^{99m}Tc -DMSA scintigrafijom tijekom akutne IMS te nakon 3 i više mjeseci od IMS, pokazalo se da je stupanj VUR-a bio viši i sa manjim postotkom spontanog izlječenja u u djece koja su imala trajne parenhimske promjene nego u one koja su pokazala promjene samo u akutnoj fazi IMS. Ovi rezultati potvrđuju prethodne studije da se u bolesnika s VUR-om nakon IMS-a povećava rizik od bubrežnih oštećenja, te da 80–90% bolesnika s VUR-om visokog stupnja ima patološku ^{99m}Tc -DMSA scintigrafiju tijekom febrilne IMS (42,86).

Očito je da je incidencija parenhimskih promjena veća u bolesnika s VUR-om, sa ili bez IMS-a. VUR može prenijeti bakterije, ali i kemijske supstance u tubulointersticijski prostor, što može dovesti do progresivnog procesa nastanka fibroze. Samo se u manjem broju slučajeva oštećenje parenhima razvija bez VUR-a, vjerojatno kao posljedica bakterijske infekcije, dok se u većini slučajeva takvo oštećenje razvija u prisutnosti VUR-a, što sugerira da VUR igra ključnu ulogu u razvoju bubrežnih ožiljaka (13,77).

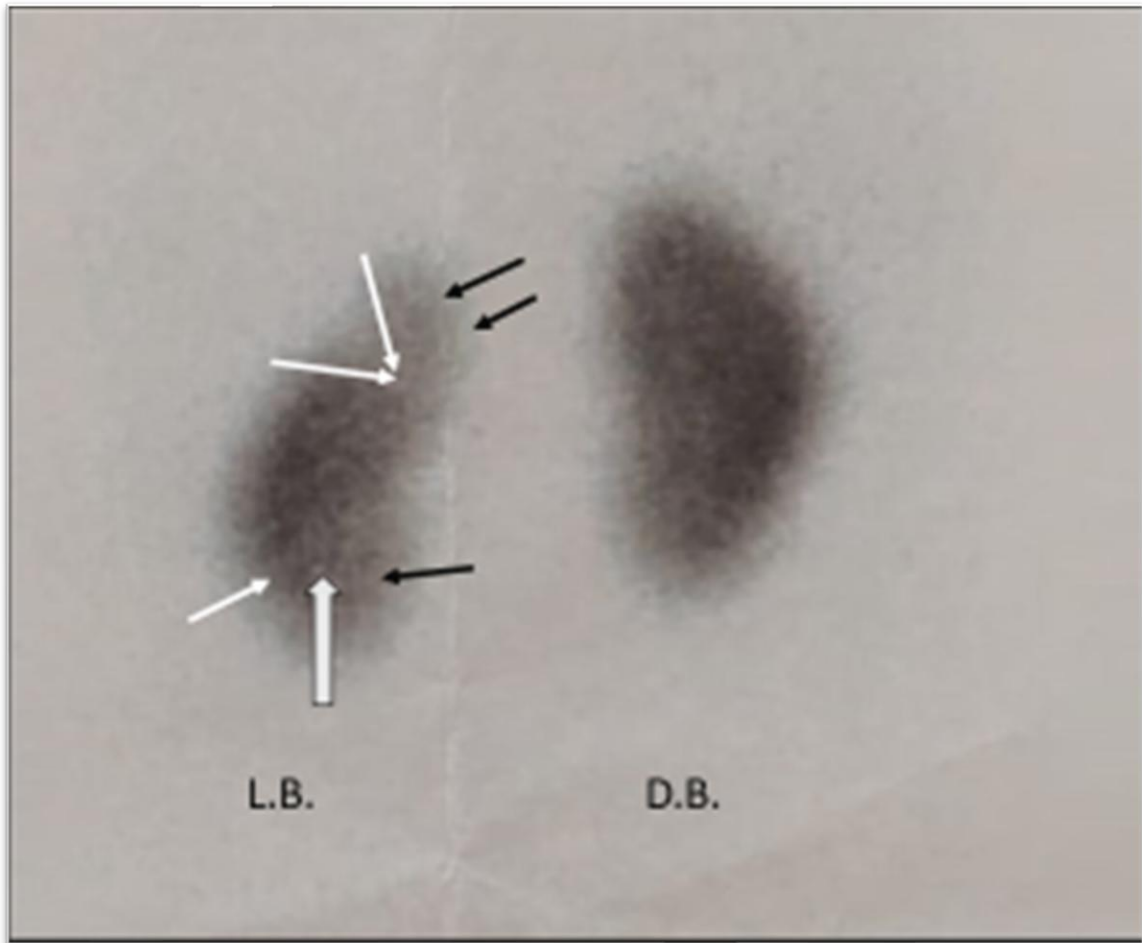
Isto tako, studije temeljene na rezultatima MCUG pretrage su pokazale da parenhimske promjene vrlo dobro odgovaraju mjestima IRR-a, koja su se prikazala uglavnom parenhimskim ožiljcima (77).

U studijama, uporabom MCUG i ^{99m}Tc -DMSA scintigrafije bubrega je dokazano da je 51–65 % bubrega s IRR-om imalo tendenciju postupnog razvoja bubrežnih ožiljaka (60,77,95). Više autora je dokumentiralo oštećenje bubrežnog parenhima upravo na mjestu IRR-a (4,58,70,73).

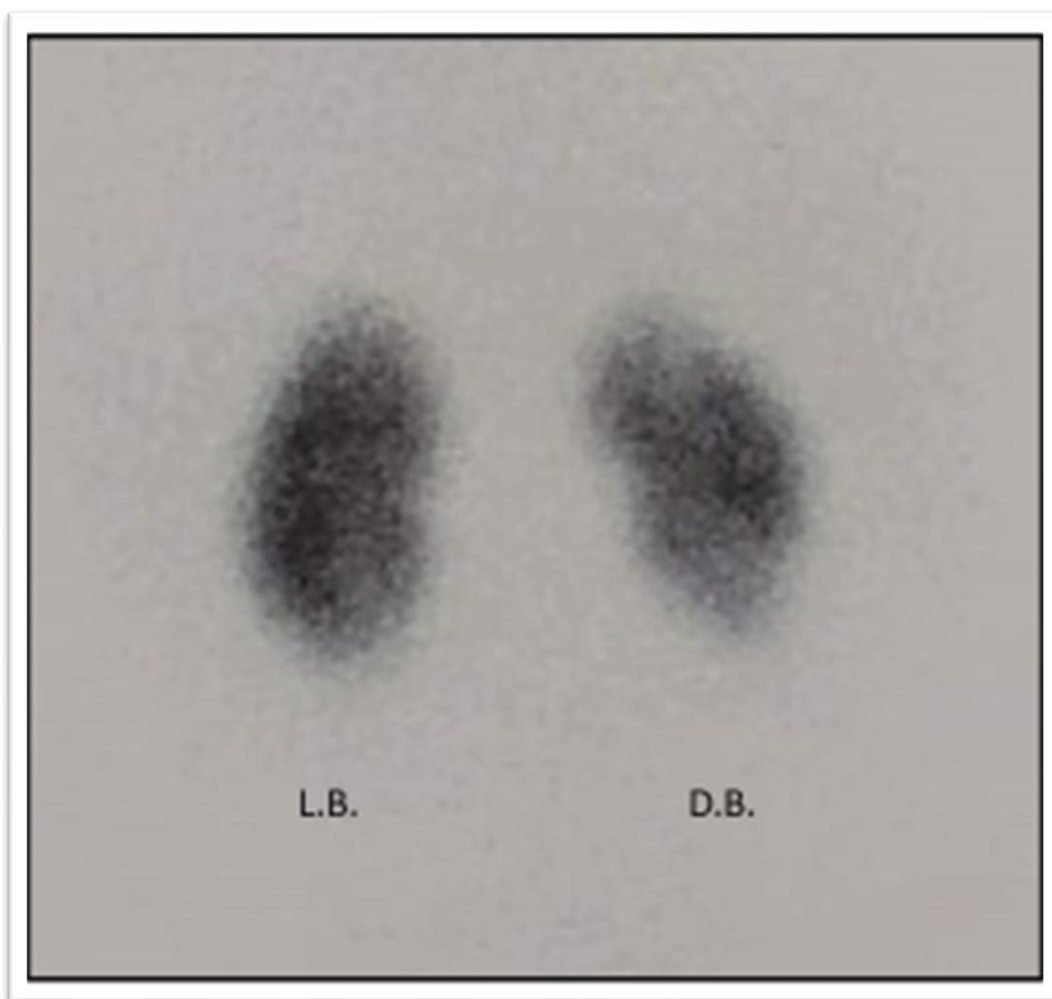
Promjene na parenhimu bubrega, prikazanih ^{99m}Tc -DMSA scintigrafijom, kao i zdravi bubreg prikazani su na Slikama 4., 5. i 6.



Slika 4. ^{99m}Tc -DMSA scintigrafija bubrega prikazuje uredan prihvata i distribuciju radioindikatora (u lijevom bubregu. Desni bubreg je manji od lijevog, nepravilne je konture i smanjenog prihvata radioindikatora u gornjem i donjem polu bubrega (strijelice). Izrađeno u okviru istraživanja iz doktorata.



Slika 5. Desni bubreg je prikazan urednim intenzitetom i homogenim rasporedom aktivnosti radioindikatora. Lijevi bubreg je prikazan nehomogenim rasporedom aktivnosti (debela bijela strijelica) kao i smanjenom aktivnošću radioindikatora u gornjem i donjem polu bubrega (crne strijelice). Bubreg je nepravilne konture. Također se vidi klinasto smanjenje aktivnosti na prijelazu iz gornje u srednju trećinu lijevog bubrega, kao i na lateralnoj strani lijevog bubrega (bijele tanke strijelice), što predstavlja ožiljak bubrežnog tkiva. Izrađeno u okviru istraživanja iz doktorata.



Slika 6. ^{99m}Tc -DMSA scintigrafija lijevog bubrega (L.B.) pokazuje mjestimično smanjen intenzitet i homogenost signala radioindikatora. Desni bubreg (D.B.) je promijenjenog obrisa, nehomogenog rasporeda signala radioindikatora, kao i smanjen intenzitet signala u gornjem i donjem polu bubrega uz napomenu da se smanjen intenzitet signala klinasto uvlači u područje gornjeg i donjeg pola (ožiljci). Izrađeno u okviru istraživanja iz doktorata.

2. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

1. Djeca s bubrežima koja imaju VUR udružen s IRR-om, dijagnosticirana ceVUS-om, imaju veću vjerojatnost razvoja oštećenja bubrežnog parenhima, nego ona koja imaju VUR bez IRR-a.

Slikovna dijagnostička metoda ceVUS koja se koristi drugom generacijom UKS-a ima bolju osjetljivost za dijagnosticiranje IRR-a nego MCUG, te je pojavnost IRR-a veća nego što je do sada objavljeno u studijama učinjenim pomoću MCUG.

Djeca koja imaju bubrege s većim stupnjem VUR-a imaju i veću pojavnost IRR-a.

Djeca s IRR-om imaju podjednaku zastupljenost oštećenja bubrežnog parenhima, bez obzira na stupanj VUR-a.

Djeca s IRR-om imaju raniju kliničku prezentaciju VUR-a iskazanu IMS-om.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Cilj ove studije je pomoću ceVUS-a prikazati broj i poziciju IRR-a u bubrezima koji imaju VUR te prikazati pojavnost IRR-a ovisno o dobi i spolu.
2. Također želimo pomoću ^{99m}Tc -DMSA scintigrafije utvrditi točan broj i mjesta promjena u parenhimu bubrega s VUR-om udruženim s IRR-om koji su dijagnosticirani ceVUS-om.
3. Pomoću ^{99m}Tc -DMSA scintigrafije prikazati čak i najmanje promjene parenhima, a ne samo ožiljke bubrega u bolesnika s IRR-om, dijagnosticirane ceVUS-om.
4. Pomoću ^{99m}Tc -DMSA scintigrafije procijeniti ulogu febrilne IMS, dobi, spola, stupnja VUR-a, te VUR-a s IRR-om u pojavi promjena parenhima bubrega.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

Istraživanje je dizajnirano kao retrospektivna, opservacijska (analitička) studija. U prvom dijelu doktorske disertacije analizirani su podatci pacijenata koji su prikupljeni retrospektivno iz medicinske dokumentacije.

U početnoj fazi istraživanja uključeni su pacijenti kod kojih su u istom kliničkom tijeku u KBC-u Split učinjene pretrage ceVUS kod kojih je dijagnosticiran VUR i napravljena ^{99m}Tc -DMSA scintigrafija bubrega od ožujka 2017. god. do veljače 2020. god. U prvom objavljenom radu analizirani su isključivo podatci dobiveni ceVUS-om (66). U drugom objavljenom radu, kao i u doktorskoj disertaciji, dodatno su uključeni i podatci ^{99m}Tc -DMSA scintigrafije bubrega (70).

S obzirom na to da broj pacijenata uključenih u drugu analizu nije zadovoljavao unaprijed izračunatu snagu studije, u istraživanje su naknadno uključeni dodatni pacijenti koji su zadovoljavali iste uključne i isključne kriterije, čime je povećan uzorak i osigurana odgovarajuća statistička snaga analize.

Kako bi kriteriji za razlikovanje akutnih od kroničnih promjena bubrežnog parenhima bili zadovoljeni, dodatno su tijekom duljeg vremenskog razdoblja nakon febrilne IMS i nakon učinjenog ceVUS-a napravljeni nalazi ^{99m}Tc -DMSA scintigrafije bubrega.

Retrospektivni podatci o pacijentima su skupljani u periodu od 1. svibnja 2020 do 1. kolovoza 2020. (66). U ovom periodu ukupno je obrađeno 70 bolesnika u dobi od 0-18 godina. U drugom dijelu istraživanja, do srpnja 2021 god. prikupili smo podatke o dodatnih 32 bolesnika koji su uključeni u kohortu CAKUT bolesnika u sklopu HRZZ projekta prof. Vukojević IP-2016-06-2575 koji je dobio dozvole Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (klasa 003-08/16-03/0001, Ur. br. 2181-198-03-04-16-0024) (70).

Iako svi postupci u ispitivanoj skupini spadaju u rutinske i standardne postupke te za njih nije potrebna posebna dozvola, svaki roditelj ili skrbnik djeteta je dao posebnu privolu za ceVUS i ^{99m}Tc -DMSA scintigrafiju te su za te pretrage imali propisanu uputnicu nadležnog liječnika.

4.1.1. Kriteriji uključenja

U studiju su uključeni ispitanici s ponavljanim febrilnim IMS, ili oni s prvom febrilnom IMS, praćenom promjenama UZ nalaza mokraćnog sustava, kojima je u KBC-u Split učinjena dijagnostička pretraga ceVUS te im je otkriven barem jednostrani VUR, koji su kasnije u KBC Split pregledani ^{99m}Tc-DMSA scintigrafijom.

U studiju su također, kao kontrolna skupina uključeni i bubrezi ispitanika s jednostranim VUR-om, koji nemaju VUR, a smješteni su na kontralateralnoj strani od bubrega s VUR-om. Na taj su način izbjegnute etičke dvojbe glede prikupljanja kontrolne skupine ispitanika bez VUR-a, koji su pregledani pomoću ^{99m}Tc-DMSA scintigrafije.

4.1.2. Kriteriji isključenja

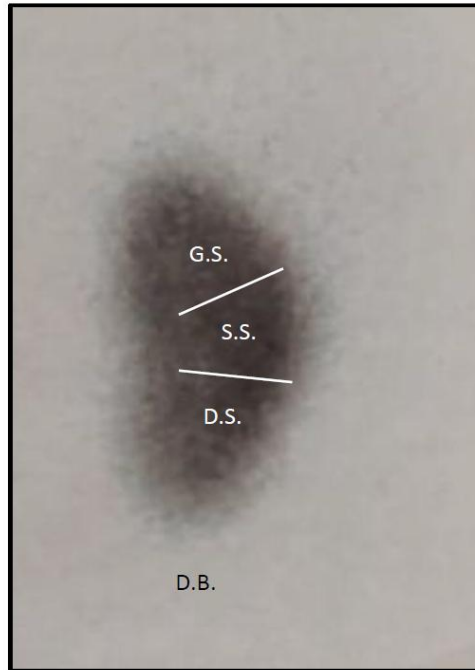
U studiju nismo uključili ispitanike s ponavljanim febrilnim IMS ili s prvom febrilnom IMS praćenu s promjenama UZ nalaza bubrega kojima ceVUS-om nije dijagnosticiran VUR. Iz studije su također isključeni ispitanici s dijagnosticiranim VUR-om, ali s pridruženim drugim anomalijama mokraćnog sustava.

Od ukupno 102 bolesnika i očekivanih 204 uretero-bubrežnih jedinica (UBJ) isključili smo 18 UBJ koji su imale slijedeće anomalije: dvostruki kanalni sustav (11 UBJ), multicističnu diplazija bubrega (2 UBJ), ureterohidronefrozu (2 UBJ), bubrežnu afunkciju (1 UBJ), renalnu ektopiju (1 UBJ) i unilateralnu renalnu agenezu (1 UBJ) (66,70).

Također u ovu studiju nisu uključeni pacijenti koji nisu obavili sve preporučene preglede, ili ti pregledi nisu učinjeni na traženi način, primjerice, ako je VUR dijagnosticiran MCUG-om ili DRNC-om.

Ukupno smo analizirali 186 UBJ-a (66,70). Od toga broja 47 UBJ-a nije imalo VUR, dok je 139 imalo VUR-e od I. do V. stupnja. UBJ-e s VUR-om su podjeljene u tri podskupine prema stupnju VUR-a: 1. nedilatirajući VUR (stupanj I–II), 2. blago dilatirajući VUR (stupanj III), 3. dilatirajući VUR (stupanj IV–V).

Da bismo bolje prikazali promjene na bubrežnom parenhimu dijagnosticirane ^{99m}Tc-DMSA scintigrafijom podijelili smo bubrege na tri dijela: donji bubrežni segment (D.S.), srednji bubrežni segment (S.S.) i gornji bubrežni segment (G.S.) (Slika 7).



Slika 7. Slikovni zapis desnog bubrega dobiven ^{99m}Tc -DMSA scintigrafijom bubrega podijeljen na gornji segment (G.S.), srednji segment (S.S.) i donji segment (D.S.). Izrađeno u okviru istraživanja iz doktorata.

Skupina od 47 UBJ-a (141 bubrežni segment) bez VUR-a je tvorila kontrolnu skupinu (skupina A). Skupina od 139 UBJ-a (417 bubrežnih segmenata) s VUR-om je podijeljena u dvije podskupine: 73 UBJ-a bez IRR-a (219 bubrežnih segmenata) (skupina B), i 66 UBJ-a s IRR-om (198 bubrežnih segmenata) (skupina C). Svim bolesnicima iz studije je učinjena ^{99m}Tc -DMSA scintigrafija bubrega.

4.1.3. Izračun veličine uzorka:

Na temelju istraživanja iz literature prema Schneider KO i sur. rađena je MCUG na uzorku od 1166 djece s ponavljanim IMS. Ta studija je dijagnosticirala ukupno 373 djece s VUR-om(64). Od toga 104 djece je imalo desnostrani VUR, 120 djece je imalo lijevostrani VUR, a 149 djece bilateralni VUR (64). Dakle, ukupno je bilo 522 bubrega s VUR-om. Dokazana je pojavnost IRR-a u bubrega s VUR-om u rasponu od 1–11 % metodom MCUG-a prema podacima iz literature (59–62,64), dok je kod tek nedavno objavljene studije Hwan i sur. iz 2025. god. bila do 13,7 %. Cilj našega rada je pokazati da pri istim okolnostima IRR-a ima više od navedenog postotka, jer isti nisu mogli biti prepoznati MCUG-om. Naša je hipoteza da ćemo metodom

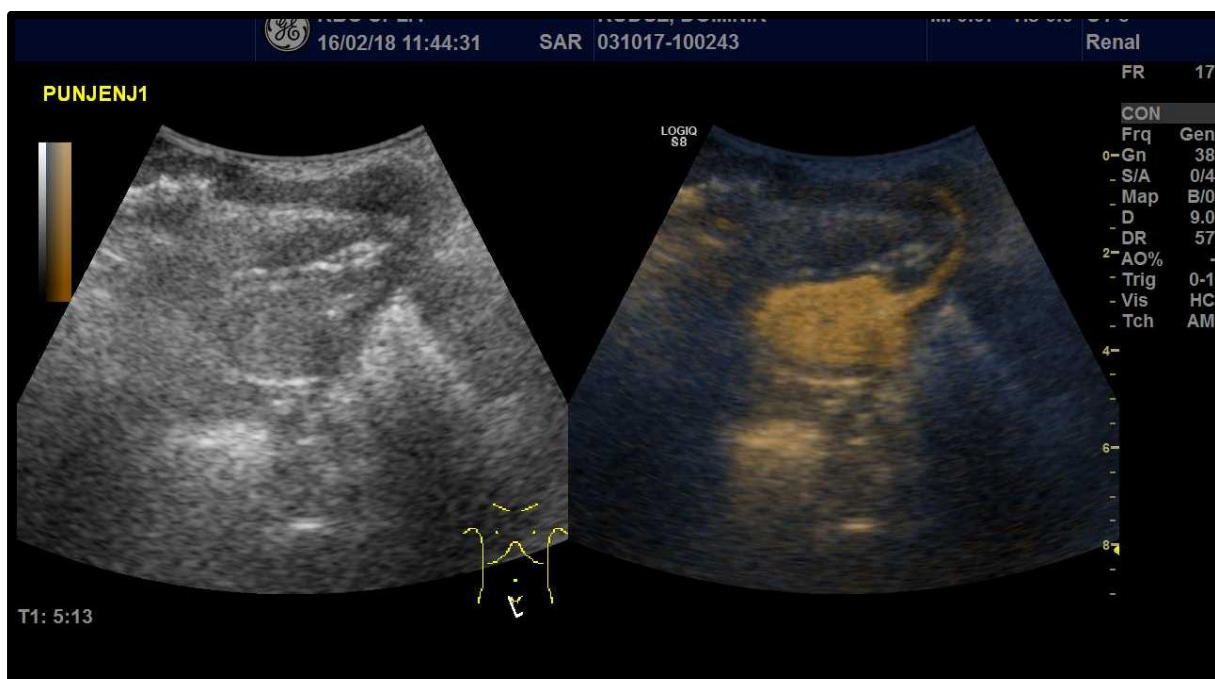
ceVUS-a dokazati da u populaciji djece s ponovljenom IMS ima najmanje 20 % bubrega koji imaju VUR udružen s IRR-om. Kako iz uzorka želimo izvesti zaključke o stanju u populaciji glede proračuna veličine uzorka i postotka pojavnosti IRR-ova od 20 % iz navedene populacije koristiti ćemo SE (standard error) i 95 % CI (confidence interval) koji je mjera točnosti i preciznosti zaključivanja iz uzorka na populaciju. Za uzorak bubrega veličine $N=50$ $SE=5,6$ %, a 95% CI: 9–31 % što znači da ako napravimo 100 istraživanja sa veličinama uzorka $N = 50$ bubrega u 95 studija postotak otkrivenih IRR-ova bi se trebao kretati od 9 – 31 %.

Ukoliko odaberemo uzorak od 200 bubrega greška SE je manja i iznosi 2,8 %, a CI je uži i iznosi od 14,5–25,5 % što je sigurno točnija i preciznija procjena, pa predlažemo uzorak od 200 bubrega.

4.2. Postupci

4.2.4. Kontrastom pojačana mikcijska urosonografija (ceVUS)

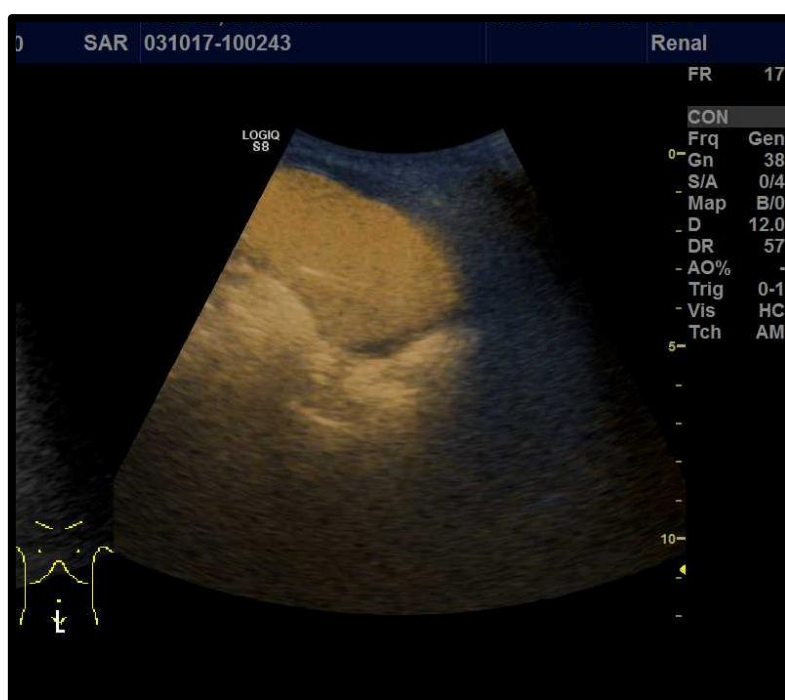
Iako je MCUG još uvijek u nekim zemljama svijeta "zlatni standard" za dijagnostiku VUR-a, u našoj Klinici za dječje bolesti ceVUS je standardna dijagnostička pretraga za istu indikaciju obzirom na visoku sigurnost i osjetljivost te odsutnost zračenja koja se provodi prema trenutnim smjernicama (22,88,89,96–98). UKS koji smo mi koristili se sastoji od aktivne tvari, sumpornog heksafluorida u obliku mikromjehurića (SonoVue, Bracco, Italy). Cijeli postupak traje 10–20 min te se po potrebi može ponoviti nekoliko puta. Postupak počinje kateterizacijom djetetovog mjehura sondom za hranjenje ili hidrofilnim kateterom promjera 6–8 F. Nakon što se mjehur potpuno isprazni, pripremi se UKS otopina tako da se 0,5 ml UKS-a injicira u bocu od 250 ml fiziološke otopine te se tako pripremljena otopina ulijeva kroz kateter u mokraćni mjehur pod tlakom od 70 do 100 cm H₂O (Slika 8-13). Mokraćni mjehur se puni do funkcionalnog kapaciteta mokraćnog mjehura za dob izračunatog prema formuli (godine x 30) + 30 ili dok dijete ne pokaže potrebu za mokrenjem. CeVUS se izvodi na ultrazvučnom aparatu GE Logiq S8 sondama C 2–9 i 9 L, koristeći B-prikaz i kontrastni prikaz slike s mehaničkim indeksom od 0.06–0.08. Za vrijeme punjenja mokraćnog mjehura UKS-om, dva iskusna pedijatrijska nefrologa prikazuju ultrazvučnom sondom naizmjenično bubrege i mokraćni mjehur, svakih 10–20 sekundi i prema potrebi snimaju digitalne slike i video isječke. Rezultati se zaključuje dogovorno.



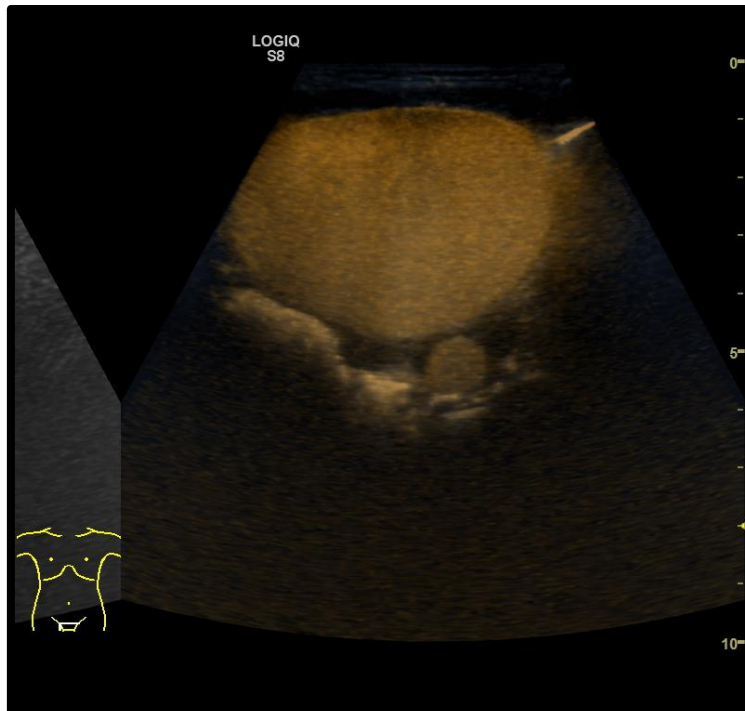
Slika 8. Dvostruki UZ prikaz mokraćnog mjehura u uzdužnom presjeku tijekom izvođenja ceVUS-a. Na lijevoj strani vidi se slika u B-prikazu, a na desnoj strani ekrana vidi se kontrastna snimka na kojoj je jasno vidljiv mokraćni mjehur i uretra na početku punjenja UKS-om, koji se ovdje prikazuje žutom bojom. Izrađeno u okviru istraživanja iz doktorata.



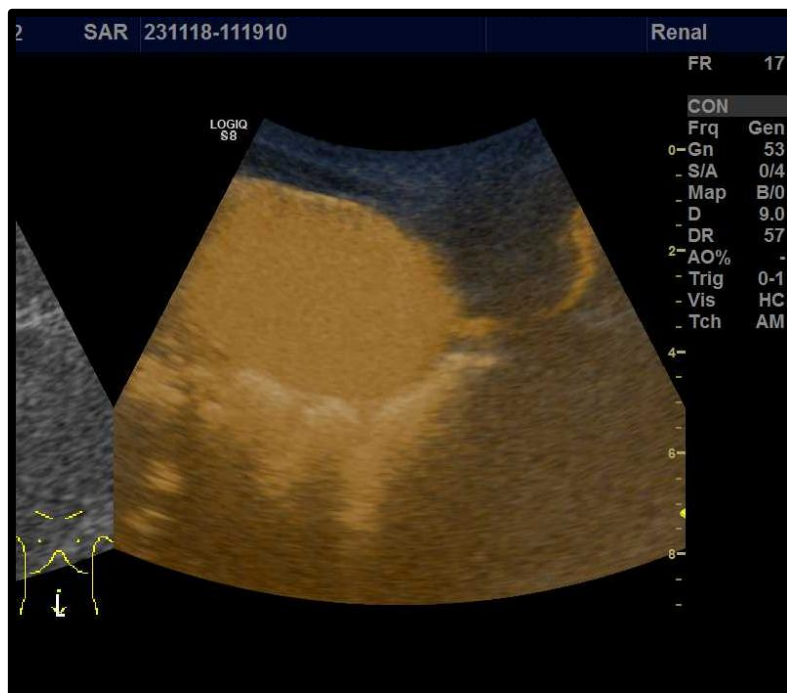
Slika 9. Kontrastni uzdužni prikaz mokraćnog mjehura na početku punjenja kontrastom. Osim samog lumena mjehura prikazuje se i uretra kroz koju prolazi kateter s kontrastnim sredstvom. Izrađeno u okviru istraživanja iz doktorata



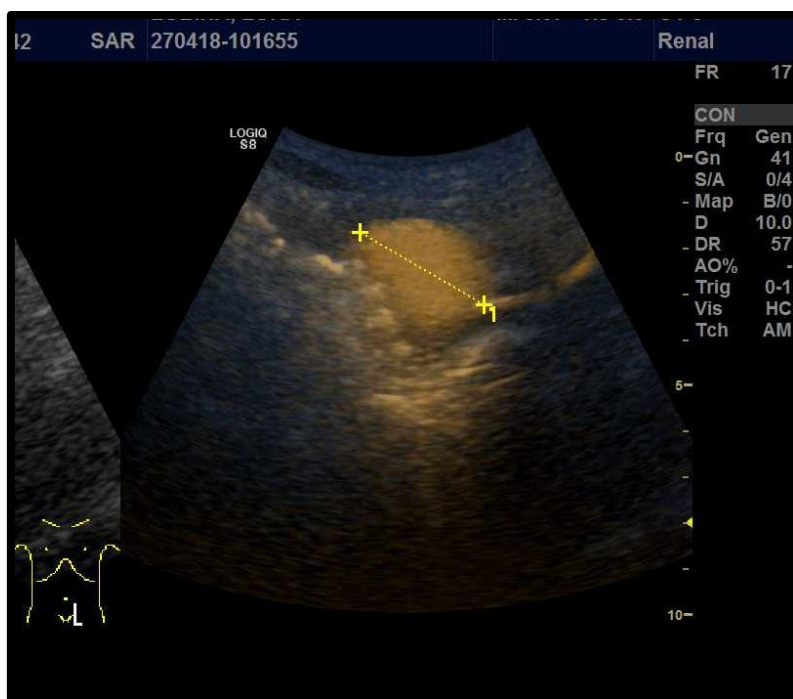
Slika 10. Kontrastni uzdužni prikaz punog mokraćnog mjehura ispunjenog kontrastom. 9i10,11,12,13 . Izrađeno u okviru istraživanja iz doktorata.



Slika 11. Poprečni kontrastni prikaz mokraćnog mjehura na kraju punjenja. Izrađeno u okviru istraživanja iz doktorata

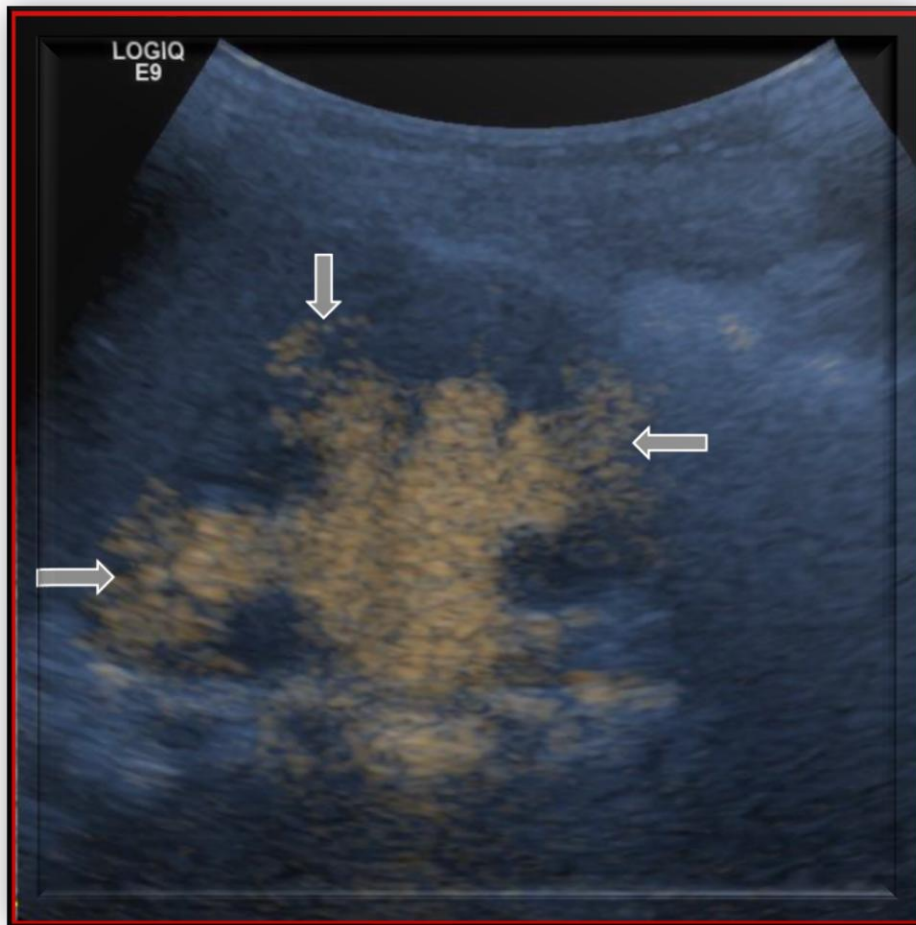


Slika 12. Slika uzdužnog presjeka mokraćnog mjehura na početku mokrenja. Vidi se blago naborana kontura mjehura te povrat kontrasta u uretru. Izrađeno u okviru istraživanja iz doktorata.



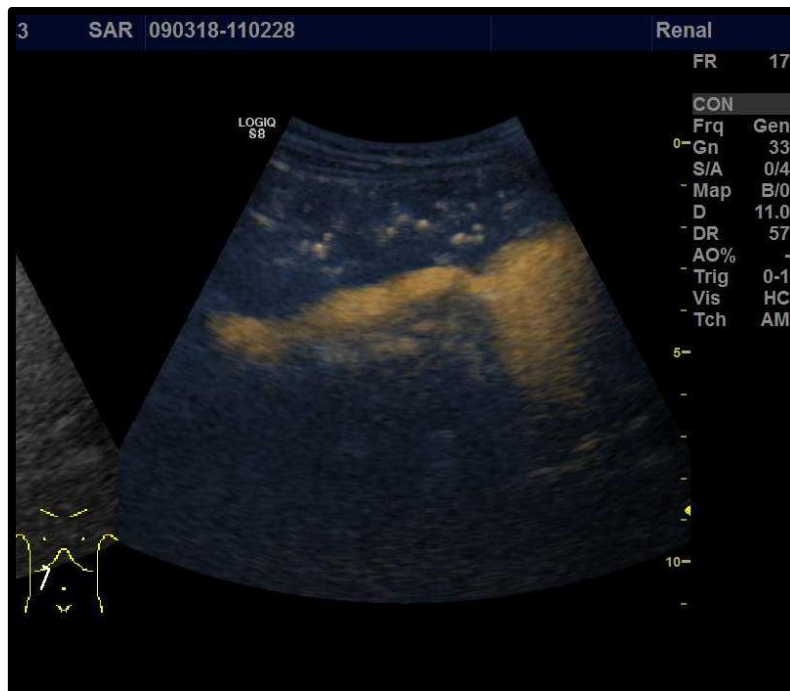
Slika 13. Na slici je vidljiv uzdužni presjek mokraćnog mjehura pri kraju mokrenja te uretra koja je ispunjena kontrastom. Izrađeno u okviru istraživanja iz doktorata.

VUR se prikazuje kao pojava kontrasta u kanalnom sustavu bubrega, a IRR kao diskretna pojava kontrasta u parenhimu bubrega te izgleda "poput dima" koji se širi iz bubrežnih čašica u bubrežni parenhim. Osim prikaza IRR-a također bilježimo točnu lokaciju IRR-a, razlikujući pojavu IRR-a u području gornjeg, srednjeg i donjeg segmenta bubrega ili u kombiniranim segmentima (Slika 14.).

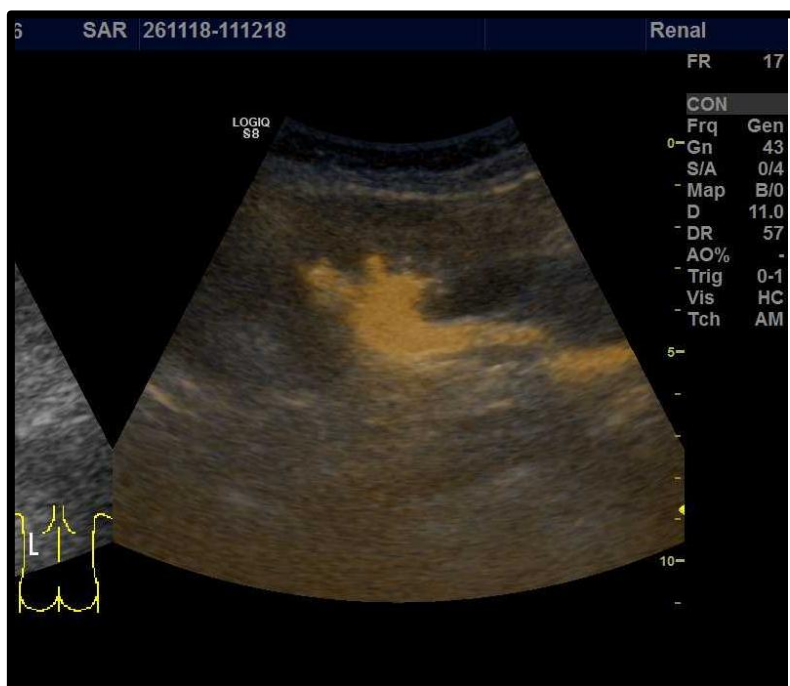


Slika 14. Na slici se vidi lijevi bubreg s VUR-om i IRR-om. Sam VUR se prikazuje žutom bojom kontrasta, a IRR se prikazuje kao širenje kontrasta u parenhim bubrega „poput dima“ izvan granica čašica (strijelice). Izrađeno u okviru istraživanja iz doktorata.

Početni VUR tijekom faze punjenja i uzlaz UKS-a u ureter i kanalni sustav lijevog bubrega uz blagu dilataciju prikazani su na Slikama 15. i 16.



Slika 15. Slika prikazuje početni VUR tijekom faze punjenja. Vidi se uzlaz kontrasta iz mokraćnog mjehura u distalni ureter, bez proširenja uretera. Izrađeno u okviru istraživanja iz doktorata.



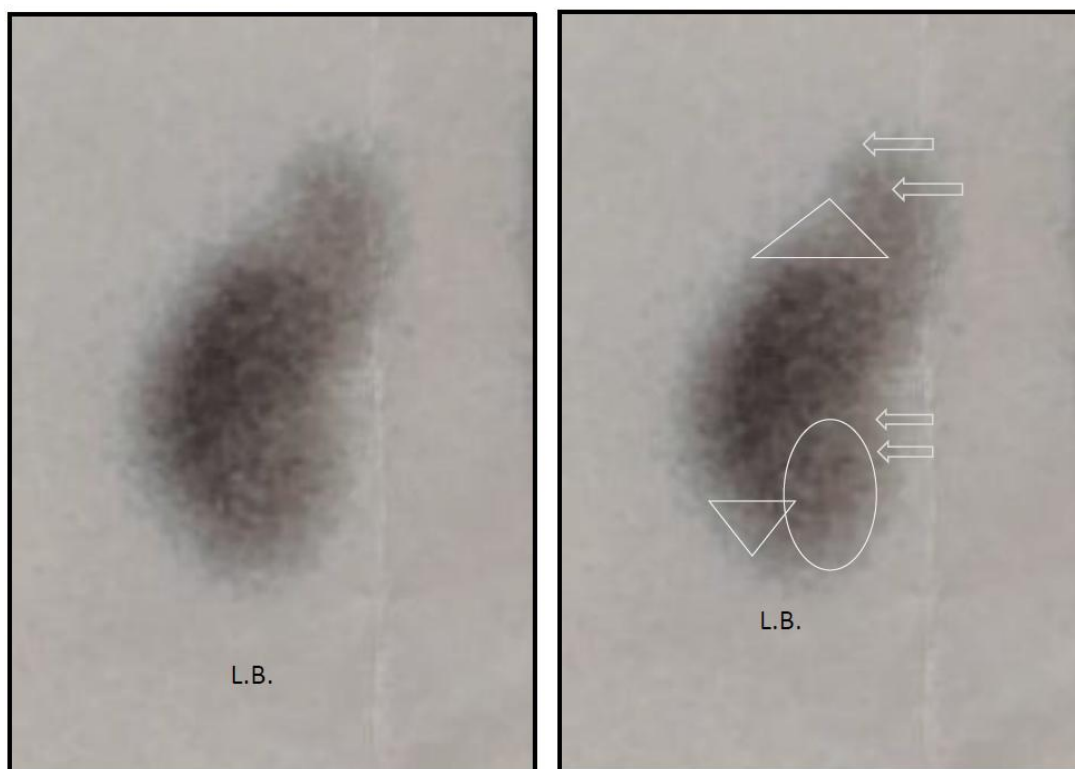
Slika 16. Slika prikazuje uzlaz kontrasta u ureter i kanalni sustav lijevog bubrega uz blagu dilataciju kanalnog sustava i uretera. Bubrežne češice su uredne veličine i konkavne. 15 16 17 18 19. Izrađeno u okviru istraživanja iz doktorata

4.2.5. Statička scintigrafija bubrega ^{99m}Tc -DMSA

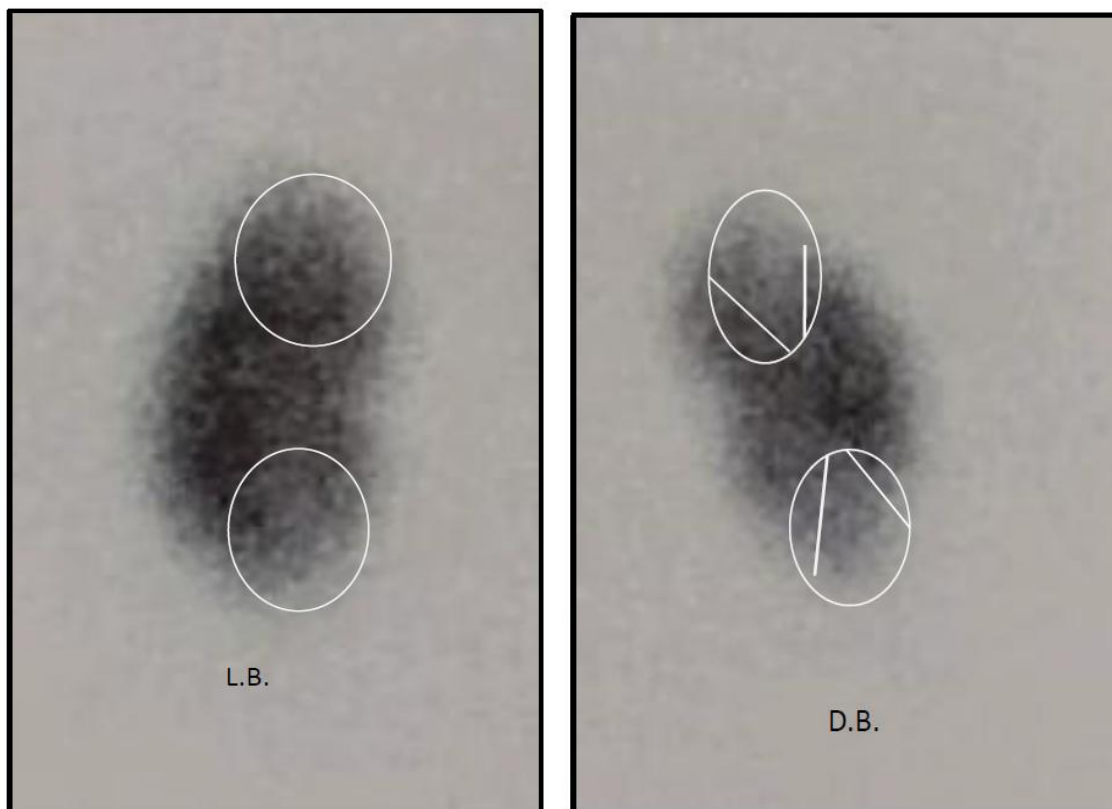
Svakom bolesniku iz studije je učinjena statička scintigrafija bubrega prema smjernicama Europskog društva za nuklearnu medicinu (81). Statička scintigrafija bubrega je nuklearna slikovna pretraga koja definira vezanje ^{99m}Tc -DMSA za parenhim bubrega. Najčešće je pretraga DMSA učinjena prosječno 3–6 mjeseci nakon prve febrilne infekcije mokraćnog sustava. Postupak započinje sa intravenskim injiciranjem ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora bolesniku koji se nalazi u supinacijskom položaju. Doze radioindikatora su mjerene prema djetetovoj tjelesnoj površini. Snimke su napravljene s obje strane (u anteriornom i posteriornom položaju bolesnika). Potom su učinjene snimke dvostrukom gama kamerom, kolimatorom niske energije i visoke rezolucije. Snimka statičke scintigrafije bubrega se smatra urednom ako je prisutno homogeno vezanje radioindikatorom obilježenog DMSA za parenhim bubrega (Slike 17., 18. i 19.). Tri neovisna specijalista nuklearne medicine procjenjuju snimke statičke scintigrafije bubrega na temelju vizualnih mjerenja ne znajući rezultate prethodno učinjenog ceVUS-a ili UZ pregleda bubrega. Njima je rečeno da neovisno analiziraju gornji, srednji i donji bubrežni segment, te da posebno analiziraju intenzitet i homogenost vezanja ^{99m}Tc -DMSA, kao i moguću prisutnost ožiljka bubrežnog parenhima. Uzimaju se u obzir samo rezultati koji su potvrđeni od dva specijalista nuklearne medicine.



Slika 17. Slika urednog desnog bubrega, prikazanog pomoću ^{99m}Tc -DMSA scintigrafije u postero-antriornom prikazu. Vidljiv je uredan prihvata i distribucija radioindikatora diljem bubrežnog parenhima. Izrađeno u okviru istraživanja iz doktorata.



Slika 18. Slika lijevog bubrega prikazanog pomoću ^{99m}Tc -DMSA scintigrafije u postero-anteriornom prikazu. Vidljiv je mjestimično smanjen prihvata radioindikatora (strijelice), nehomogeni raspored radioindikatora (ovalno omeđeno područje) i klinasta područja smanjenog vezivanja radioindikatora s poremećenom konturom bubrega, što je dokaz postojanja parenhimnog ožiljka (trokutom omeđeno područje). Izrađeno u okviru istraživanja iz doktorata.



Slika 19. Snimka oba bubrega prikazanih pomoću ^{99m}Tc -DMSA scintigrafije. Lijevi bubreg je prikazan smanjenim intenzitetom i nehomogenošću signala radioindikatora u gornjem i donjem dijelu bubrega, što je omeđeno ovalnim oznakama. Desni bubreg prikazan smanjenim intenzitetom i nehomogenošću signala radioindikatora klinastog oblika u gornjem i donjem polu bubrega s promjenom konture bubrega (ožiljak), što je prikazano ovalnom oznakom i ravnim crtama trokutastog oblika. Izrađeno u okviru istraživanja iz doktorata.

4.2.6. Statistička analiza podataka

U našoj statističkoj analizi podataka koristili smo IBM SPSS statistički program. S obzirom da je Shapiro – Wilk -ov test je indicirao statistički značajnu devijaciju od normalne distribucije numeričkih varijabli, koristili smo medijan i interkvartilni raspon. Za analizu statistički značajne razlike između numeričkih varijabli koristili smo Mann-Whitney test. Kategorijske varijable su prezentirane kao brojevi i postoci. Statistički značajna razlika između kategorijskih varijabli smo računali sa χ^2 – testom. Koristili smo i logističku regresiju. Statistička značajnost je smatrana na $p < 0,05$. Svi intervali pouzdanosti (engl. confidence interval, CI) su bili na 95%.

5. REZULTATI

Ovo istraživanje pokazalo je točan broj IRR-a u pacijenata s ponavljajućim febrilnim IMS i VUR-om te analiziralo moguće učinke VUR-a i IRR-a na bubrežni parenhim korištenjem ce-VUS-a i ^{99m}Tc -DMSA scintigrafije.

U studiji smo obuhvatili 102 pacijenta, od kojih je bilo 62 (61 %) djevojčica i 40 (39 %) dječaka, s medijanom dobi od 14,25 mjeseci (IQR = 6–26 mjeseci; raspon: 1–91 mj.) u trenutku dijagnoze VUR-a.

Medijan dobi u trenutku dijagnoze VUR-a bio je 16,5 mjeseci (IQR 8,9–35,5; raspon: 3–91) za djevojčice i 8,5 mjeseci (IQR 4–19,5; raspon: 1–66,5) za dječake, te je kod djevojčica bila signifikantno veća nego kod dječaka ($Z = 3,9$, $p = 0,001$).

Dječaci iz naše studije imali su značajno veći postotak VUR-a povezanog s IRR-om (51,4 %) u usporedbi s djevojčicama (25,9 %). Udio IRR-a u dječaka je bio 2,0 puta veći nego u djevojčica ($\chi^2 = 12,4$; $p < 0,001$).

Također dječaci su imali i veći postotak dilatirajućih VUR-a (44,3 %) u usporedbi s djevojčicama, u kojih su ti postotci iznosili 24,1 %.

Udio dilatirajućeg VUR-a je bio za 1,8 puta veći u dječaka nego u djevojčica ($\chi^2 = 7,7$; $p = 0,005$).

Struktura proučavane skupine s VUR-om po stupnjevima s distribucijom VUR-a udruženih s IRR-om u odnosu na stupanj VUR-a

Od ukupno 139 UBJ s VUR-om, 80 (57,5 %) su imali VUR I. st. i II. st., 43 (30,9 %) su imali VUR III. st., a 16 (11,5 %) su imali VUR IV. i V. stupnja. Među ovom skupinom, 73 (52,5 %) UBJ nije imalo IRR (skupina B), dok je njih 66 (47,5 %) imalo IRR (skupina C) (Tablica 1.).

Skupina B se sastoji od 66 (90 %) VUR I. i II. st. i 7 (10 %) VUR-a III. stupnja.

Skupina C se sastoji od 14 (21 %) VUR-a I. i II. st., 36 (55 %) VUR-a III. st., te 16 (24 %) VUR-a IV. i V. st.

Tablica 1. Prikaz broja (n) i postotka (%) UBJ-a s IRR-om ovisno o lokaciji IRR-a i stupnja VUR-a.

	Stupanj VUR-a				P*
	Ukupno	I. i II.	III.	IV. i V.	
	N = 139 (100 %)	n = 80 (57,5 %)	n = 43 (30,9 %)	n = 16 (47,5 %)	
Donji segment UBJ					< 0.001
IRR ne	97 (70 %)	73 (91 %)	19 (44 %)	5 (31 %)	
IRR da	42 (30 %)	7 (9 %)	24 (56 %)	11 (69 %)	
Srednji segment UBJ					< 0.001
IRR ne	117 (84 %)	78 (97 %)	32 (74 %)	7 (44 %)	
IRR da	22 (16%)	2 (3%)	11 (26 %)	9 (56 %)	
Gornji segment UBJ					< 0.001
IRR ne	85 (61 %)	69 (86 %)	14 (33 %)	2 (12 %)	
IRR da	54 (39 %)	11 (14 %)	29 (67 %)	14 (88 %)	

UBJ- uretero-bubrežna jedinica, IRR – intrarenalan refluks, VUR- vezikoureteralni refluks,

* χ^2 test

Distribucija IRR-a u skupini C ovisno o lokaciji unutar bubrežnog segmenta

Od ukupno 66 UBJ iz skupine C, ukupan broj IRR-a je 118 koji se pojavljuju u različitim bubrežnim segmentima. Od ukupno 66 donjih bubrežnih segmenata IRR se javlja u 42 (63,3 %). U srednjem bubrežnom segmentu se prikazuje 22 (33,3 %) IRR -a, dok se u gornjem bubrežnom segmentu prikazuje 54 (81,8 %) IRR-a ili u kombinacijama, sa statistički značajnim razlikama među skupinama ($\chi^2 = 13,3$; $p = 0,001$). U ovoj promatranoj skupini IRR se 2,5 puta češće javlja u gornjem bubrežnom segmentu nego u srednjem segmentu, dok se IRR u donji segment javlja 1,9 puta više nego u srednjem segmentu (Tablica 1.). Iako je incidencija IRR-a bila veća u gornjem bubrežnom segmentu nego u donjem, nije bilo statistički značajne razlike između ove dvije grupe ($\chi^2 = 13,3$; $p = 0,001$).

Odnos između intrarenalnog refluksa i stupnja vezikoureteralnog refluksa

U ovoj studiji utvrdili smo statistički značajnu korelaciju incidencije IRR-a sa stupnjem VUR-a u donjem bubrežnom segmentu ($\chi^2 = 42$; $p < 0,001$), u srednjem segmentu ($\chi^2 = 33$; $p < 0,001$), i u gornjem segmentu ($\chi^2 = 52$; $p < 0,001$).

Vjerojatnost pojave IRR-a povećava se sa svakim povećanjem stupnja VUR-a i to 3,2 puta (95 % CI 2–4,7; $p < 0,001$) u donjem segmentu, za 3,7 puta (95 % CI 2,1–6,5; $p < 0,001$) u srednjem segmentu i za 3,6 puta (95% CI 2,4–5,3; $p < 0,001$) u gornjem bubrežnom segmentu.

Udio IRR-a je 7,7 puta veći u VUR-u IV. i V. st. nego u skupini VUR-a I. i II. st., dok je udio IRR-a u VUR-u III. stupnja bio 6,2 puta veći nego u skupini VUR-ova I. i II. st. u donjem bubrežnom segmentu.

Udio IRR-a je 19 puta veći u VUR-u IV. i V. st. nego u skupini VUR-a I. i II. st., dok je udio IRR-a u VUR-u III. stupnja bio je 8,7 puta veći nego u skupini VUR-u I. i II. st. u srednjem bubrežnom segmentu, te je 6,3 puta veći u VUR-u IV. i V. st. nego u skupini VUR-a I. i II. st., dok je udio IRR-a u VUR-ovima III. st. bio 4,3 puta veći nego u skupini VUR-ova I. i II. st. u gornjem bubrežnom segmentu.

Između skupine VUR-a IV. i V. st. i skupine VUR-a III. st. nije bilo statistički značajne razlike u postojanju IRR-a u donjem segmentu ($\chi^2 = 0,361$, $p = 0,548$), u srednjem segmentu ($\chi^2 = 0,361$, $p = 0,057$) i gornjem segmentu ($\chi^2 = 1,5$, $p = 0,226$) (Tablica 1.).

Odnos intenziteta vezanja $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ radioindikatora među skupinama A (UBJ bez VUR-a), B (UBJ s VUR-om, ali bez IRR-a) i C (UBJ s VUR-om i IRR-om) obzirom na bubrežne segmente

Incidencija smanjenog intenziteta vezanja $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ radioindikatora statistički se razlikovala između skupina A, B i C u donjem bubrežnom segmentu ($\chi^2 = 11,8$, $p = 0,003$), srednjem bubrežnom segmentu ($\chi^2 = 13,8$, $p = 0,001$), i gornjem bubrežnom segmentu ($\chi^2 = 11,2$, $p = 0,004$) (Tablica 2.).

Incidencija smanjenog intenziteta vezanja $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ radioindikatora u donjem bubrežnom segmentu je bila 6 puta veća u skupini C nego u skupini A i 3 puta veća nego u skupini B. Za srednji bubrežni segment je bila 6,5 puta veća u skupini C nego u skupini A i 3,7 puta veća nego u skupini B te u gornjem bubrežnom segmentu 2,2 puta veća u skupini C nego u skupini A i 1,7 puta veća nego u skupini B (Tablica 2).

Skupina bez VUR-a (skupina A) i skupina s VUR-om bez IRR-a (skupina B) nisu pokazale statistički značajnu razliku u incidenciji smanjenog intenziteta vezanja $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ radioindikatora za donji bubrežni segment ($\chi^2 = 0,399$, $p = 0,528$), srednji segment ($\chi^2 = 0,184$, $p = 0,668$), i gornji bubrežni segment ($\chi^2 = 0,356$, $p = 0,551$).

Stoga možemo zaključiti da je incidencija smanjenog intenziteta vezanja $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ radioindikatora bila statistički značajna u skupini C u odnosu na skupinu A i skupinu B.

Zbog toga smo spojili skupine A i B te ih dalje držali kao jednu jedinstvenu skupinu (A + B).

Tablica 2. Broj i postotak UBJ-a s normalnim ili smanjenim intenzitetom vezanja ^{99m}Tc-DMSA radioindikatora, ovisno o bubrežnom segmentu u skupinama A, B i C

Intenzitet vezanja ^{99m} Tc-DMSA radioindikatora	Ukupno N = 186 (100 %)	Skupina A n = 47 (25 %)	Skupina B n = 73 (39 %)	Skupina C n = 66 (36 %)	P*
Donji segment					0,001
Uredan intenzitet	161 (87)	45 (96)	67 (92)	49 (74)	
Smanjen intenzitet	25 (13)	2 (4)	6 (8)	17 (26)	
Srednji segment					0,001
Uredan intenzitet	167 (90)	46 (98)	69 (94)	52 (79)	
Smanjen intenzitet	19 (10)	1 (2)	4 (6)	14 (21)	
Gornji segment					0,004
Uredan intenzitet	119 (64)	36 (77)	51 (70)	32 (48)	
Smanjen intenzitet	67 (36)	11 (23)	22 (30)	34 (52)	

Skupina A= UBJ bez VUR-a i bez IRR-a, Skupina B= UBJ s VUR-om bez IRR-a, Skupina C= UBJ s VUR-om i IRR-om, * χ^2 test

Analiza smanjenog intenziteta vezanja ^{99m}Tc-DMSA radioindikatora među skupinama A, B i C

Od ukupno 47 UBJ iz skupine A (141 bubrežni segment), smanjen intenzitet vezanja ^{99m}Tc-DMSA radioindikatora je primijećen u 11 UBJ na 14 (9,9 %) bubrežnih segmenata. Od ukupno 73 UBJ iz skupine B (219 bubrežnih segmenata) smanjen intenzitet vezanja ^{99m}Tc-DMSA radioindikatora je primijećen u 22 UBJ odnosno na 32 (14 %) bubrežna segmenta. U skupini C, od 66 UBJ (198 bubrežnih segmenata) smanjen intenzitet vezanja ^{99m}Tc-DMSA radioindikatora je primijećen u 36 UBJ odnosno na 65 (32 %) bubrežna segmenta.

Od ukupno 118 IRR-a iz skupine C, 45 (38,1%) ih je imalo smanjen intenzitet vezanja ^{99m}Tc-DMSA radioindikatora, i 73 (61,9 %) su imali uredan intenzitet vezanja ^{99m}Tc-DMSA radioindikatora (Tablica 2.).

Između skupina A i B nije bilo statistički značajne razlike glede broja bubrežnih segmenata sa smanjenim intenzitetom vezanja $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ radioindikatora ($\chi^2 = 1,68$; $p = 0,194$), dok je statistički značajna razlika glede toga svojstva postojala između skupina A+B i skupine C ($\chi^2 = 32,2$; $p < 0.001$).

U skupini A+B smanjen intenzitet vezanja $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ radioindikatora je nađen u 46 bubrežnih segmenata (12 %), dok je taj broj u skupini C bio 2,7 puta veći nego u skupini A+B.

Izgled za pojavu smanjenog intenziteta $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ radioindikatora u skupini C je bila za 3,34 puta veća nego u skupini A+B (OR = 3,34; 95 % CI: 2,2–5,1).

Intenzitet vezanja $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ između skupine A + B i skupine C obzirom na bubrežne segmente

Incidencija smanjenog intenziteta vezanja $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ radioindikatora bila je statistički značajno veća u skupini C u odnosu na skupinu A + B u donjem bubrežnom segmentu ($\chi^2 = 11,7$; $p = 0,001$), srednjem segmentu ($\chi^2 = 11,7$; $p = 0,001$), i gornjem bubrežnom segmentu ($\chi^2 = 9,6$; $p = 0,002$).

Smanjeni intenzitet vezanja $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ radioindikatora bio je 3,2 puta veći u skupini C nego u skupini A + B u donjem segmentu, 5 puta veći u srednjem segmentu i 1,9 puta veći u gornjem segmentu.

Izgled za pojavu smanjenog intenziteta $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ radioindikatora je bila 4,8 puta veća u skupini C nego u skupini A + B u donjem segmentu (OR = 4,8; 95 % CI: 2–12; $p = 0,001$), 6,2 puta veća u srednjem segmentu (OR = 6,2; 95 % CI: 2–18; $p = 0,001$), te 2,8 puta veća u gornjem segmentu (OR = 2,8; 95 % CI: 1,5–5,2; $p = 0,002$) (Tablica 3).

Tablica 3. Broj i postotak UBJ-a sa normalnim ili smanjenim intenzitetom vezanja ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora ovisno o segmentu bubrega u skupini A+B i skupini C

Intenzitet vezanja ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora	Ukupno N = 186 (100 %)	Skupina A + B n = 120 (64 %)	Skupina C n = 66 (36 %)	P	OR (95 % CI)	P†
Donji segment				0,001	4,8 (2–12)	0,001
Uredan intenzitet	161 (87)	112 (93)	49 (74)			
Smanjen intenzitet	25 (13)	8 (7)	17 (26)			
Srednji segment				0,001	6,2 (2–18)	0,001
Uredan intenzitet	167 (90)	115 (96)	52 (79)			
Smanjen intenzitet	19 (10)	5 (4)	14 (21)			
Gornji segment				0,002	2,8 (1,5–5,2)	0,001
Uredan intenzitet	119 (64)	87 (72)	32 (48)			
Smanjen intenzitet	67 (36)	33 (28)	34 (52)			

Skupina A = UBJ bez VUR-a i bez IRR-a, Skupina B = UBJ sa VUR-om bez IRR-a, Skupina C = UBJ sa VUR-om i IRR-om; P* = χ^2 test; OR = omjer izgleda, CI = interval pouzdanosti; P† = logistička regresija

Intenzitet vezanja ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora u skupini C ovisno o stupnju VUR-a u odnosu na bubrežne segmente

U skupini pacijenata s IRR-om nije bilo statistički značajne razlike između smanjenog intenziteta vezanja ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora među različitim stupnjevima VUR-a (u donjem bubrežnom segmentu ($\chi^2 = 1,4$; p = 0,496), u srednjem segmentu ($\chi^2 = 2,6$, p = 0,266) i u gornjem bubrežnom segmentu ($\chi^2 = 0,051$; p = 0,975) u grupi C (Tablica 4.).

Tablica 4. Intenzitet vezanja ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora u donjem, srednjem i gornjem bubrežnom segmentu ovisno o stupnju VUR-a u skupini C

		Skupina C Stupanj VUR-a			
Intenzitet vezanja ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora	Ukupno	I. i II.	III.	IV. i V.	P
	N = 66 (100%)	n = 14 (21%)	n = 36 (54%)	n = 16 (24%)	
Donji segment					
Uredan intenzitet	49 (74)	12 (86)	25 (69)	12 (75)	0,496
Smanjen intenzitet	17 (26)	2 (14)	11 (31)	4 (25)	
Srednji segment					
Uredan intenzitet	52 (79)	13 (93)	26 (72)	13 (81)	0,266
Smanjen intenzitet	14 (21)	1 (7)	10 (28)	3 (19)	
Gornji segment					
Uredan intenzitet	32 (48)	7 (50)	17 (47)	8 (50)	0,975
Smanjen intenzitet	34 (52)	7 (50)	19 (53)	8 (50)	

Skupina C = UBJ sa VUR-om i IRR-om, P = χ^2 test

Raspored aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora među skupinama A (UBJ bez VUR-a), B (UBJ s VUR-om i bez IRR-a) i C (UBJ s VUR-om i IRR-om) obzirom na bubrežne segmente

Incidencija promjenjenog rasporeda aktivnosti, tj. nehomogenosti signala ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora statistički se značajno razlikovala između skupina A, B i C u donjem ($\chi^2 = 9,6$, $p = 0,008$), srednjem ($\chi^2 = 15,2$, $p < 0,001$) i gornjem bubrežnom segmentu ($\chi^2 = 12,9$, $p = 0,002$).

Incidencija nehomogenosti signala ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora u donjem bubrežnom segmentu je bila 4,3 puta veća u skupini C u odnosu na skupinu A i 2,4 puta veća u odnosu na skupinu B. Za srednji bubrežni segment ona je bila za 6,5 puta veća u skupini C u odnosu na skupinu A i za 3,7 puta veća nego u skupini B. U gornjem bubrežnom segmentu je ista bila za 2,7 puta veća nego u skupini A i za 2,5 puta veća nego u skupini B.

Skupine bez VUR-a (skupina A) i ona s VUR-om bez IRR-a (skupina B) nisu pokazale statistički značajnu razliku u incidenciji nehomogenosti signala ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora za donji bubrežni segment ($\chi^2 = 0,274$, $p = 0,600$), srednji segment ($\chi^2 = 0,037$, $p = 0,847$), i gornji bubrežni segment ($\chi^2 = 0,863$, $p = 0,353$) (Tablica 5.).

Stoga možemo zaključiti da je incidencija nehomogenosti signala ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora bila statistički značajno različita u skupini C u odnosu na skupine A i B.

Zbog toga smo spojili skupine A i B i smatrali ih jednom jedinstvenom skupinom (A + B) (Tablica 6.).

Tablica 5. Prikaz broja i postotka UBJ prema rasporedu aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora ovisno o bubrežnom segmentu u skupinama A, B i C

Raspored aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora	Ukupno N = 186 (100 %)	skupina A n = 47 (25 %)	skupina B n = 73 (39 %)	skupina C n = 66 (36 %)	P
Donji segment					0,008
Uredan raspored	158 (85)	44 (94)	85 (89)	49 (74)	
Nehomogen raspored	28 (15)	3 (6)	8 (11)	17 (26)	
Srednji segment					<0,001
Uredan raspored	162 (87)	45 (96)	68 (93)	49 (74)	
Nehomogen raspored	24 (13)	2 (4)	5 (7)	17 (26)	
Gornji segment					0,002
Uredan raspored	128 (69)	39 (83)	54 (74)	35 (53)	
Nehomogen raspored	58 (31)	8 (17)	19 (26)	31 (47)	

Skupina A = UBJ bez VUR-a i bez IRR-a, Skupina B = UBJ sa VUR-om bez IRR-a, Skupina C = UBJ sa VUR-om i IRR-om; P = χ^2 test; OR = omjer izgleda, CI = interval pouzdanosti; P† = logistička regresija

Raspored aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora između skupine A + B i skupine C obzirom na bubrežne segmente

Incidencija nehomogenog rasporeda aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora bila je statistički značajno veća u skupini C u odnosu na skupinu A+B u donjem bubrežnom segmentu ($\chi^2 = 7,9$; p = 0,001), srednjem segmentu ($\chi^2 = 13,3$; p < 0,001), i gornjem bubrežnom segmentu ($\chi^2 = 10,8$; p = 0,001).

Nehomogen raspored aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora bio je 2,9 puta veći u skupini C nego u skupini A + B u donjem segmentu, 4,3 puta veći u srednjem segmentu i 2,1 puta veći u gornjem segmentu.

Izgled za pojavu nehomogenog rasporeda aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora je bila 3,4 puta veća u skupini C nego u skupini A + B u donjem segmentu (OR = 4,8; 95% CI: 1,5–7,9; $p = 0,004$), 5,6 puta veća u srednjem segmentu (OR = 5,6; 95% CI: 2–14; $p < 0,001$), te 3 puta veća u gornjem segmentu (OR = 3; 95% CI: 1,6–5,8; $p = 0,001$) (Tablica 6.).

Tablica 6. Broj i postotak UBJ s normalnim i nehomogenim rasporedom aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora ovisno o bubrežnom segmentu u skupinama A+B i C

Raspored aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora	Ukupno N = 186 (100 %)	Skupina A+ B n =120 (64 %)	Skupina C n = 66 (36 %)	P	OR (95 % CI)	P†
Donji segment				0,005		
Uredan raspored	158 (85)	109 (91)	49 (74)		4,8 (1,5–7,9)	0,004
Nehomogen raspored	28 (15)	11(9)	17 (26)			
Srednji segment				< 0,001	5,6 (2–14)	<0,001
Uredan raspored	162 (87)	113 (94)	49 (74)			
Nehomogen raspored	24 (13)	7 (6)	17 (26)			
Gornji segment				0,001	3 (1,6–5,8)	0,001
Uredan raspored	128 (70)	93 (77)	35 (53)			
Nehomogen raspored	58 (31)	27 (23)	31 (47)			

Skupina A = UBJ bez VUR-a i bez IRR-a, Skupina B = UBJ sa VUR-om bez IRR-a, Skupina C = UBJ sa VUR-om i IRR-om; P = χ^2 test; OR = omjer izgleda, CI = interval pouzdanosti; P† = logistička regresija

Raspored aktivnosti ^{99m}Tc-DMSA radioindikatora u skupini C ovisno o stupnju VUR-a

U skupini pacijenata s IRR-om nije bilo statistički značajne razlike u rasporedu aktivnosti ^{99m}Tc-DMSA radioindikatora među različitim stupnjevima VUR-a (u donjem bubrežnom segmentu ($\chi^2 = 1,29$; $p = 0,524$), u srednjem segmentu ($\chi^2 = 1,53$, $p = 0,466$) i u gornjem bubrežnom segmentu ($\chi^2 = 0,203$; $p = 0,904$) u grupi C (Tablica 7).

Tablica 7. Raspored aktivnosti ^{99m}Tc-DMSA radioindikatora u donjem, srednjem i gornjem bubrežnom segmentu ovisno o stupnju VUR-a u skupini C

	Skupina C		VUR			P
	Ukupno	I. i II.	III.	IV. i V.		
Raspored aktivnosti ^{99m} Tc-DMSA radioindikatora	N = 66 (100 %)	n = 14 (21 %)	n = 36 (54 %)	n = 16 (24%)		
Donji segment						0,524
Uredan raspored	49 (74)	12 (86)	26 (72)	11 (69)		
Nehomogen raspored	17 (26)	2 (14)	10 (28)	5 (31)		
Srednji segment						0,466
Uredan raspored	49 (74)	11 (79)	28 (78)	10 (62)		
Nehomogen raspored	17 (26)	3 (21)	8 (22)	6 (38)		
Gornji segment						0,904
Uredan raspored	35 (53)	7 (50)	20 (56)	8 (50)		
Nehomogen raspored	31 (47)	7(50)	16 (44)	8 (50)		

P = χ^2 test

Analiza promijenjenog rasporeda aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora među skupinama A, B i C

Od ukupno 47 UBJ iz skupine A (141 bubrežni segment), nehomogen raspored aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora je primjećen u 11 UBJ na 13 (9,2 %) bubrežnih segmenata. Od ukupno 73 UBJ iz skupine B (219 bubrežnih segmenata) nehomogen raspored aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora je primjećen u 21 UBJ, odnosno na 32 (14,6 %) bubrežna segmenta. U skupini C, od 66 UBJ (198 bubrežnih segmenata) nehomogen raspored aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora je primjećen u 35 UBJ odnosno na 65 (32 %) bubrežna segmenta.

Između skupine A i B nije bilo statistički značajne razlike glede broja bubrežnih segmenata s nehomogenim rasporedom aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora ($\chi^2 = 1,80$; $p = 0,178$), dok je između skupine A + B i skupine C bilo statistički značajne razlike glede broja bubrežnih segmenata s nehomogenim rasporedom aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora ($\chi^2 = 32,1$, $p < 0,001$).

U skupini A + B nehomogeni raspored aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora je bio prisutan u 45 bubrežnih segmenata (12,5 %), dok je u skupini C taj postotak iznosio 32,8 % što je za 2,62 puta više nego u skupini A + B.

Izgled za pojavnost nehomogene aktivnosti radioindikatora u skupini C je za 3,34 puta bila veća nego u skupini A + B (OR = 3,34; 95% CI 2,2–5,1).

Bubrežni ožiljak

Pronađeno je ukupno 11 bubrežnih ožiljaka u sve tri skupine UBJ (A, B i C). Od toga su 2 pripadala skupini B, 9 je pripadalo skupini C, a 0 skupini A. Medijan vremena između prve febrilne IMS i ^{99m}Tc -DMSA scintigrafije je bio 8 mjeseci (medijan 8 mj., min–max.: 1–66 mj.).

6. RASPRAVA

Ova studija je pokazala točan broj IRR-a u bolesnika s VUR-om te potakla analizu mogućeg utjecaja VUR-a i IRR-a na bubrežni parenhim koristeći dijagnostičke tehnike ceVUS i ^{99m}Tc-DMSA scintigrafije.

U našoj studiji je sudjelovalo 61 % ispitanika ženskog spola te 39 % muškog spola. Od svih ispitanika, udio dječaka s IRR-om je bio 55 %, što je sličan postotak kao i u nekim drugim studijama (64,67,68). U studiji Kim SW i sur. taj postotak je bio čak 98 % (77).

Osim toga dječaci su u našoj studiji imali značajno viši postotak VUR-a udruženog s IRR-om u odnosu na djevojčice, što je također u skladu s drugim studijama, koje su koristile ceVUS i MCUG (64,67,68,77). Dječaci su također imali značajno viši postotak dilatirajućeg VUR-a u odnosu na djevojčice, kao i raniju prezentaciju simptoma infekcije mokraćnog sustava u djece s VUR-om udruženim s IRR-om, nego u onih s VUR-om bez IRR-a (66,70).

Kako je ranije navedeno, VUR udružen s IRR-om, te dilatirajući VUR su predisponirajući čimbenici za nastanak oštećenja bubrežnog parenhima (42,64). Stoga možemo zaključiti da su dječaci u većem riziku od nastanka oštećenja bubrežnog parenhima kao posljedice VUR-a udruženog s IRR-om.

Od svih otkrivenih VUR-a, postotak otkrivenih IRR-a u ovoj studiji bio je 47,5 % (70). Druge studije su pokazale incidenciju IRR-a dijagnosticiranih ceVUS-om od 11,8 % do čak 61,5% (66–71), što je višestruko više nego u bolesnika pregledanih MCUG-om, koja je u dosadašnjim studijama bila 1– 11 % (59–62,64). Prema nedavnoj studiji Hwang J i sur. iz 2025 god. incidencija IRR dijagnosticirana MCUG-om je bila čak do 13,7 % (63).

Prema studiji Rolleston i sur. iz 1974. god. incidencija IRR-a dijagnosticiranih MCUG-om je bila do 6,7 %, dok je kod drugih studija kao primjerice u Uldallovij studiji 9,2 %, Creminovij studiji 10 %, Schneiderovij 11 %, dok je prema Fukuievovij studiji ona bila svega 1 % (59–62,64).

Ovi rezultati govore o superiornosti metode ceVUS u odnosu na MCUG glede otkrivanja IRR-a.

Tijekom praćenja stručne i znanstvene literature glede otkrivanja, opisa i pojavnosti IRR-a pomoću ceVUS-a, prvi radovi su se odnosili samo na opise pojedinih IRR-a (15,65).

Tek tijekom 2021.g. na dalje pojavljuju se studije koje se odnose na pojavnost IRR-a u većim skupinama djece s VUR-om, koja iznosi i do 61,5% (66–71).

Rezultati naše studije nisu iznenađujući, jer su neki autori ranije ukazivali na mnoge moguće poteškoće u vezi s protokolom MCUG-a. Tvrdili su da bi broj IRR-a trebao biti puno veći te da IRR ponekad predstavlja teško uhvatljivu pojavu koja zahtijeva vrlo pažljivo praćenje tijekom izvođenja postupka MCUG-a. Pri izvođenju MCUG bolesnik se ne snima kontinuirano, zbog opasnosti od prevelikog rendgenskog zračenja, nego se snima tek povremeno pa mnogi dijelovi same pretrage nisu dokumentirani (64). U slučaju ceVUS-a, dijagnostičar ima priliku pratiti cjelokupni tijek pretrage u stvarnom vremenu te snimati sve faze pregleda bez izlaganja rentgenskom zračenju.

Naša studija je pokazala da je 90 % svih VUR-a bez pridruženog IRR-a pripadalo nedilatirajućoj skupini VUR-a, dok je 79 % VUR-a s pridruženim IRR-om pripadalo skupini dilatirajućih VUR-a. To je bilo već ranije primijećeno u studijama koje su koristile MCUG i u nekim nedavnim studijama koje su koristile ceVUS (64,66–68,70,77). Također su naši rezultati pokazali povećavanje učestalosti IRR-a zajedno s porastom stupnja VUR-a u svim bubrežnim segmentima (66,70).

Dakle, pojava IRR-a je uglavnom obilježje dilatirajućih VUR-a. U jednoj studiji izvedenoj pomoću ceVUS-a pronađeno je 15 % IRR-a u skupini nedilatirajućih VUR-a, dok je u drugom istraživanju ista bila veća te je iznosila 21 % (66,70). Slične brojke uočene su u studiji Kim SW i sur. (14 %), gdje je kao dijagnostička metoda za detekciju VUR-a korištena MCUG, što je bio neočekivan podatak(77). Nasuprot tome, Schneider KO i sur. nisu uopće pronašli IRR u skupini nedilatirajućih VUR-a koristeći kao dijagnostičku metodu MCUG (64).

Podatak o pojavi IRR-a u skupini nedilatirajućih VUR-a govori kako urin u malom stupnju VUR-a može doprijeti ne samo do bubrežnih čašica, nego i dalje u bubrežni parenhim, predstavljajući latentnu opasnost za nastanak upalne reakcije u parenhimu bubrega, ukoliko je urin zaražen uropatogenim mikroorganizmom.

U studiji Arapović i sur. je uočeno da se broj parenhimskih promjena značajno razlikovao među skupinama bubrega bez VUR-a od onih s VUR-om s obzirom na intenzitet signala i raspored aktivnosti ^{99m}Tc-DMSA radioindikatora, kao i formiranja ožiljaka u pacijenata ispitanih pomoću MCUG i ^{99m}Tc-DMSA scintigrafije. Štoviše, to istraživanje je pokazalo značajno više parenhimskih promjena u skupini dilatirajućih VUR-a nego u skupini nedilatirajućih VUR-a i u skupini bez VUR-a. Predloženo je da bubrezi bez VUR-a ili s VUR-om niskog stupnja predstavljaju skupinu niskog rizika glede razvoja oštećenja bubrežnog parenhima, dok bi skupina dilatirajućih VUR-a predstavljala skupinu visokog rizika te bi u njih trebalo pažljivije

pratiti razvoj mogućeg oštećenja bubrega (13). Promjene u intenzitetu signala i rasporeda aktivnosti signala ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora u ovoj studiji su bile najvjerojatnije trajnog karaktera, tome u prilog govori činjenica da je srednje vrijeme protoka između prve febrilne IMS i izvođenja ^{99m}Tc -DMSA scintigrafije bilo 8 mjeseci, što je više od 3–6 mjeseci, koliko je potrebno da se definiraju trajne promjene parenhima, kako su preporučili Jakobsson B i sur. i Polito C i sur. (92,99).

Obzirom na navedene činjenice, nas je zanimalo da li postojanje IRR-a ima dodatni utjecaj na nastanak parenhimskih promjena ili pak te promjene ovise samo o stupnju VUR-a.

Zbog toga smo u ovoj studiji išli korak dalje pa smo po prvi put koristili ^{99m}Tc -DMSA scintigrafiju za otkrivanje oštećenja parenhima kao moguće kasne posljedice IRR-a. Naša je studija pokazala da se IRR nalazi većinom u gornjem i donjem segmentu, dok se su znatno manje pojavljuje u srednjem segmentu, što odgovara prirodnom rasporedu složenih papila tipa II i III, kao što je također navedeno u nekim prethodnim studijama (66,79,80).

Ova je studija također pokazala značajno veću učestalost smanjenog intenziteta signala i nehomogenog rasporeda aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora u skupini UBJ-a s VUR-om udruženim s IRR-om nego u skupinama UBJ-a bez VUR-a i skupini s VUR-om ali bez IRR-a. Štoviše, skupine bez VUR-a i skupine s VUR-om, ali bez IRR-a nisu se razlikovale u pogledu učestalosti smanjenog intenziteta signala i rasporeda aktivnosti signala ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora. Ta činjenica je pokazala da upravo postojanje IRR-a povećava vjerojatnost početka oštećenja parenhima bubrega u UBJ s IRR-om, nego u skupinama UBJ koje nemaju IRR. Štoviše, skupina UBJ s VUR-om udruženim s IRR-om razvije iste parenhimске promjene, bez obzira na stupanj VUR-a, što čini značajnu razliku u odnosu na ranije stavove. To je dokazano i u istraživanju Kim SW. i sur. gdje su područja s IRR-om, dijagnosticiranih s MCUG-om imala fotonske defekte u 76,3 % slučajeva. Osim toga, ustvrdili su da područja s IRR-om imaju sklonost razvoju ožiljaka u 65,2 % tijekom vremena, dok se proces nastanka ožiljka može usporediti kirurškim liječenjem. Međutim, Kim SW i sur. su analizirali samo mali broj IRR-a, tj. mali postotak bolesnika s VUR-om, jer MCUG pokazuje višestruko manji broj IRR-a od onih prikazanih ceVUS-om. Ta je studija pokazala promjene bubrežnog parenhima samo u najvišim stupnjevima VUR-a (77). U našem istraživanju korištenjem ceVUS-a i ^{99m}Tc -DMSA scintigrafije, prikazan je velik broj IRR-a sa širokim spektrom parenhimskih promjena, a ne samo ožiljcima. U skupini bolesnika s IRR-om iz ove studije pokazali smo da nema razlike u promjenama intenziteta niti u rasporedu aktivnosti signala ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora

među stupnjevima VUR-a koji su udruženi s IRR-om. To znači da kada postoji IRR, tada će promjene u bubrežnom parenhimu biti prisutne bez obzira na stupanj VUR-a. Ta činjenica ističe specifičnu ulogu IRR-a u nastanku parenhimskih promjena bubrega, a ne samo postojanje VUR-a, bez obzira na stupanj. Činjenica je također da veći stupanj VUR-a ima i veći postotak IRR-a pa bi se stoga moglo zaključiti da je oštećenje parenhima determinirano stupnjem VUR-a, što nije točno, nego je ono ipak determinirano postojanjem ili ne postojanjem IRR-a. U praksi je ta tvrdnja točna, jer naše istraživanje jasno pokazuje da je IRR prisutan u 100 % VUR-a IV. i V. stupnja, 83 % VUR-a III. stupnja, ali to ujedno znači da 17 % VUR-a III. stupnja nema IRR-a pa u toj skupini ne očekujemo parenhimske promjene. To je naročito važno imati na umu kada dijagnosticiramo nedilatirajući VUR i odmah ga prema dosadašnjim preporukama proglasimo VUR-om niskog rizika, što nije točno, jer je upravo ovo ispitivanje dokazalo da promjene parenhima nastupaju zajedno s prisutnošću IRR-a, te ne ovise o stupnju VUR-a (8,25,32,40).

Toj tvrdnji doprinosi analiza broja i rasporeda područja sa smanjenim intenzitetom i nehomogenim rasporedom aktivnosti signala $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ radioindikatora u zahvaćenim bubrezima u različitim skupinama pacijenata koja je pokazala da skupina s VUR-om udruženim s IRR-om ima značajno više promjena signala $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ radioindikatora nego skupina bez VUR-a i skupina s VUR-om ali bez IRR-a.

To je izravan i nesumnjiv dokaz da IRR igra značajnu ulogu u procesu oštećenja bubrežnog parenhima. Na pitanje zašto je to tako, mogli bismo odgovoriti da IRR olakšava prijenos uzročnika infekcije ali i omogućuje učinak vodenog čekića povratnog tijeka urina kroz složene papile tipa II i III, što uzrokuje posljedice poput stvaranja ožiljaka, oštećenje papila uzrokovanog tlakom, usporavanje rasta bubrega i konačno nastanka skvrčenih bubrega (74,75).

Naša studija je također pokazala da samo 38 % područja zahvaćenih IRR-om ima smanjen intenzitet $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ radioindikatora te 33 % područja zahvaćenih IRR-om ima promijenjen raspored aktivnosti $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ radioindikatora to nam također govori da postoji još 62 % odnosno 68 % preostalih područja u tkivu bubrega koja nisu zahvaćena promjenama. Ta činjenica daje nam nadu, ali i odgovor na pitanje da li u pacijenata s IRR-om treba preventivno djelovati provođenjem KUP-e. Naša istraživanja čvrsto upućuju na to da bi profilaktičkim davanjem antibiotika mogli spriječiti daljnja oštećenja bubrežnog parenhima u pacijenata s IRR-om. Štoviše, obzirom na mogućnost nastanka upalnih procesa izazvanim infekcijom ili drugim inflamatornim agensima, potaknuti IRR-om, neki autori su mišljenja da bi u svrhu

prevencije nastanka ožiljnih promjena pacijentima uz antibiotike trebalo dati i imunosupresivne lijekove (6). To je pitanje važno zbog toga što još ne postoje čvrsti stavovi kome davati KUP i eventualnu imunosupresivnu terapiju, a kome ne i zašto. Vjerujemo da je ovaj segment našeg istraživanja dao čvršći odgovor na to kako bi trebale izgledati buduće smjernice za provođenje KUP-e.

Neki radovi podupiru provođenje KUP-e, ali ne podastiru prave dokaze zbog čega je to tako (8,25,32,40).

Također ima autora koji tvrde da je KUP nepotrebna, jer bubrezi pogođeni VUR-om imaju već ireverzibilne parenhimske promjene, štoviše da zbog toga ne bi trebalo niti dijagnosticirati VUR, jer ne možemo preventivno djelovati na razvoj oštećenja bubrežnog parenhima(100). Ti isti autori nisu uzeli u obzir da prije nego što nastanu definitivne promjene parenhima postoji stanje netaknutog parenhima, stanje blagih promjena parenhima i tek na kraju stanje s ireparabilnim nefunkcionalnim ožiljcima bubrežnog tkiva. Ova studija je nedvojbeno dokazala da još uvijek 62 % bubrega zahvaćenih IRR-om nema oštećen parenhim. Ako taj neoštećeni parenhim koji je zahvaćen IRR-om shvatimo kao promjenjivu kategoriju, možemo zaključiti da bi upravo tu skupinu trebali liječiti preventivno antibioticima, a u budućnosti vjerojatno i imunosupresivima, kako bi izbjegli ireverzibilnu progresiju procesa nastanka parenhimnog ožiljka.

Ova studija je pokazala očekivano mali broj ožiljaka bubrežnog parenhima, te da se ožiljci nisu razvili u UBJ-ma bez VUR-a te u samo dva slučaja zamijećeni u skupini s VUR-om bez IRR-a. Većina od devet ožiljaka je pronađena u skupini UBJ-a s VUR-om udruženim s IRR-om. Ovaj nalaz je u skladu s podacima iz prethodnih studija provedenim uporabom MCUG-a, koje su pokazale da MCUG može detektirati samo najveće IRR-e koji su obično povezani sa stvaranjem ožiljaka. Obzirom da se ceVUS-om otkrije višestruko više IRR-a nego MCUG-om, ne možemo očekivati veći broj parenhimskih ožiljaka, ali možemo pronaći suptilne, početne promjene u bubrežnom parenhimu, a ne samo ožiljke. Ova studija je to i pokazala te nam omogućila da počnemo s liječenjem i na taj način spriječimo oštećenje bubrega. Sve to ukazuje da je ceVUS vrlo osjetljiva i korisna dijagnostička metoda, koja bi otkrivanjem IRR-a mogla uputiti na pravovremeni terapijski i preventivni pristup bolesnicima s VUR-om udruženim s IRR-om. Stoga, po našem mišljenju, predlažemo da IRR bude uključen u buduću podjelu VUR-a zbog jasnih dokaza da bubrezi s VUR-ima udruženima s IRR-om pripadaju rizičnoj skupini VUR-a koje treba liječiti aktivnije od onih bez IRR-a, kao što je prethodno spomenuto u nekim

drugim studijama (64,66). Također smo mišljenja da VUR-e bez IRR-a možemo smatrati VUR-ima niskog rizika pa u tom slučaju ne bi trebalo provoditi KUP.

Temeljem naših rezultata gdje smo ispitivali intenzitet vezanja i raspored aktivnosti radioindikatora na ^{99m}Tc-DMSA scintigrafiji bubrega možemo predložiti nove smjernice u liječenju bolesnika s VUR-om. Obzirom da su gotovo svi dilatirajući VUR-i povezani s visokim postotkom IRR-a držimo da bi sve dilatirajuće VUR-e trebalo liječiti KUP-om zbog velike vjerojatnosti oštećenja parenhima što je preporuka i po najnovijim smjernicama u liječenju VUR-a, koje se temelje na rezultatima dobivenim MCUG-om (13,70). Također bi trebalo provoditi KUP u svih pacijenata koji imaju VUR II. stupnja udružen s IRR-om, što do sada nije bilo provedeno. Treba napomenuti da takvih UBJ ima 21% u ukupnom broju UBJ-a s VUR-ima udruženih s IRR-om.

Temeljem svega navedenog, već se pojavljuju naznake novih preporuka za promjenu dijagnostičkih i terapijskih smjernica za djecu s recidivirajućim febrilnim IMS u svrhu što bolje dijagnostike VUR-a i IRR-a, kako bi se što bolje liječile infekcije i prevenirala parenhimna oštećenja organa mokraćnog sustava, citirajući upravo objavljene dijelove ovog doktorata. Prema analizi Authement C i sur. težište dijagnostike VUR-a i IRR-a bi u budućnosti trebalo zamijeniti MCUG ceVUS-om obzirom na njegovu povećanu senzitivnost i dokidanje izloženosti radijaciji. Također tvrde da bi, temeljeno na radovima Simičić Majce A i sur. najvjerojatnije mogao biti promijenjen stav AAP o liječenju i KUP-i u slučajevima VUR-a, gdje bi djeca s VUR-om udruženim s IRR-om predstavljala rizičnu skupinu, koju bi trebalo posebno zaštititi KUP-om (66,70,78,101).

Slijedeće pitanje koje bi nas moglo zanimati je do kada provoditi KUP? Iz rezultata ove studije moglo bi se zaključiti da bi KUP trebalo provoditi do nestanka IRR-a, bez obzira da li bolesnik ima perzistirajući VUR ili VUR nestane spontano ili kirurški. Vjerujemo da IRR spontano nestaje protokom vremena, najvjerojatnije zbog stanične proliferacije tijekom upalnog procesa u sabirnim kanalićima bubrega. Na taj način sabirni kanalići vjerojatno postaju uži i neprohodni za refluksom vraćeni urin.

Ograničenje ove studije odnosi se na veličinu uzorka i dizajn istraživanja, što može utjecati na mogućnost šire primjene dobivenih rezultata. Iako dobiveni nalazi pružaju značajan uvid u povezanost IRR-a i promjena u bubrežnom parenhimu, daljnja prospektivna istraživanja na većem broju ispitanika mogla bi omogućiti precizniju procjenu kliničkog značenja ovih nalaza. Takve studije mogle bi pridonijeti boljem razumijevanju patofizioloških mehanizama nastanka

oštećenja bubrežnog parenhima te dati još točnije odgovore o mogućnostima racionalizacije dijagnostičkih i terapijskih postupaka u djece s vezikoureteralnim refluksom.

7. ZAKLJUČCI

Incidencija IRR-a je višestruko veća kada se kao dijagnostička metoda koristi ceVUS, umjesto MCUG.

Temeljem intenziteta i promjene rasporeda aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora dokazali smo da su promjene parenhima bubrega mnogo izraženije u bolesnika s VUR-om koji je udružen s IRR-om nego kod bubrega s VUR-om bez pridruženog IRR-a.

Iako se oštećenje parenhima pojavljuje u višim stupnjevima VUR-a zbog veće incidencije IRR-a, ta se oštećenja očekuju i u bolesnika s VUR-om nižih stupnjeva udruženih s IRR-om.

VUR-ovi viših stupnjeva i oni s IRR-om imaju raniju kliničku prezentaciju.

Dječaci s VUR-om imaju raniju kliničku prezentaciju nego djevojčice zbog činjenice da oni imaju znatno više stupnjeve VUR-a s većim udjelom IRR-a.

Prema ovim rezultatima predlažemo novu podjelu VUR-a, koja bi se kao do sada sastojala od 5 stupnjeva, ali bi posebno bili označeni oni VUR-i koji su udruženi s IRR-om, koji imaju veću vjerojatnost za razvoj oštećenja parenhima od onih koji nisu udruženi s IRR-om (Tablica br. 9). Da bi se izvršila ovako detaljna obrada pacijenata u svrhu što boljeg dijagnosticiranja VUR-a i IRR-a bilo bi nužno umjesto MCUG u budućnosti koristiti ceVUS, koja ima visoku osjetljivost, posebice za otkrivanje IRR-a, a pri tome ne nosi djetetu rendgensko zračenje.

Temeljem nove podjele VUR-a možemo predložiti nove preporuke u njihovom liječenju:

Svi bolesnici s VUR-om udruženim s IRR-om, neovisno o stupnju VUR-a, trebali bi biti liječeni kontinuiranom uroantiseptičkom profilaksom kako bi ih zaštitili od nastanka trajnih promjena bubrežnog parenhima.

Bolesnike s VUR-om, a bez IRR-a mogli bi liječiti samo prigodno, u slučaju IMS

Predloženo trajanje KUP-a bilo bi preporučeno do spontane rezolucije IRR-a ili do uspješnog kirurškog liječenja VUR-a.

Obzirom da bubrezi s VUR-om bez IRR-om imaju manju vjerojatnost za oštećenje parenhima, vjerojatno u budućnosti takvoj djeci neće biti potrebno raditi ^{99m}Tc -DMSA scintigrafiju bubrega koja ipak nosi određenu dozu zračenja. Isto tako bi u djece koja imaju VUR udružen s IRR-om trebalo nastaviti raditi istu radi procjene oštećenja parenhima i daljnjeg praćenja dinamike oštećenja tijekom vremena.

Tablica 9. Prijedlog nove podjele vezikoureteralnog refluksa (VUR) prema prisutnosti intrarenalnog refluksa (IRR)

Stupanj VUR-a	
I.	VUR koji se prikazuje samo u ureteru
II.	VUR u ureteru, području pijelona i bubrežnih čašica, bez dilatacije luka (lat. fornix) čašica
II. A	Isti morfološki nalaz uz prisutan IRR u jednom ili više bubrežnih segmenata
III.	Blaga ili srednja dilatacija uretra i kanalnog sustava bubrega s ili bez tortuoznog uretera s blago zatupastim lukom čašica.
III. A	Isti morfološki nalaz uz prisutan IRR
IV.	Jača dilatacija uretera i kanalnog sustava bubrega s tortuoznim ureterom i dilatacijom pijelona i čašica uz potpuni nestanak oštrog luka čašica ali uz održane bubrežne papile u većini čašica
IV. A	Isti morfološki nalaz uz prisutan IRR
V.	Teška dilatacija kanalnog sustava bubrega uz tortuozan ureter. Bubrežne čašice su dilatirane i konveksne dok se bubrežne papile u većini čašica ne vide.
V. A	Isti morfološki nalaz uz prisutan IRR

8. LITERATURA

1. Bailey RR. In Hodson CJ (ed) Kincaid Smith P editors. Reflux Nephropathy, 1 st edn. Masson, New York, 1979;59–61.
2. Darge K, Troeger J. Vesicoureteral reflux grading in contrast enhanced voiding urosonography. *Eur J Radiol.* 2002;43:122–8.
3. Saraga M, Stančić A, Marković V. The role of direct radionuclide cystography in evaluation of vesicoureteral reflux. *Scand J Urol Nephrol.* 1996;30:367–71.
4. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International reflux study in children. *Pediatr Radiol.* 1985;15:105–9.
5. Murugapopathy V, McCusker C, Gupta IR. The pathogenesis and management of renal scarring in children with vesicoureteric reflux and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(3):349-357.
6. Da Dalt L, Bressan S, Scozzola F, Vidal E, Gennari M, La Scola C, i sur. Oral steroids for reducing kidney scarring in young children with febrile urinary tract infections: the contribution of Bayesian analysis to a randomized trial not reaching its intended sample size. *Pediatric Nephrology.* 2021;36(11):3681–92.
7. Snodgrass WT, Shah A, Yang M, Kwon J, Villanueva C, Traylor J i sur. Prevalence and risk factors for renal scars in children with febrile UTI and/or VUR: A cross-sectional observational study of 565 consecutive patients. *J Pediatr Urol.* 2013;9(6 PART A):856–63.
8. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, Hoberman A, Keren R, Mathews R, i sur. Renal scarring in the randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR) trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2016;11(1):54–61.
9. Brandström P, Nevéus T, Sixt R, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish Reflux Trial in Children: IV. Renal Damage. *J Urol.* 2010;184(1):292–7.
10. Guarino S, Capalbo D, Martin N, Campana G, Rambaldi PF, Miraglia del Giudice E, i sur. In children with urinary tract infection reduced kidney length and vesicoureteric reflux predict abnormal DMSA scan. *Pediatr Res.* 2020;87(4):779–84.
11. Buonomo C, Treves ST, Jones B, Summerville D, Bauer S, Retik A. Silent renal damage in symptom-free siblings of children with vesicoureteral reflux: Assessment with technetium Tc 99m dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Pediatr.* 1993;122:721-3.
12. Kosmeri C, Kalaitzidis R, Siomou E. An update on renal scarring after urinary tract infection in children: what are the risk factors? *J Pediatr Urol.* 2019;15(6):598-603.
13. Arapović A, Punda A, Brdar D, Čapkun V, Bajo D, Veljačić D, i sur. Types of parenchymal changes diagnosed on DMSA scans of kidneys affected by different grades of vesicoureteral reflux. *Med Sci Monit.* 2021;27:e929617.
14. Brodeur AE, Goyer RA, Melick W. A potential hazard of barium cystography. *Radiology.* 1965;85:1080–4.

15. Darge K, Trusen A, Gordjani N, Riedmiller H. Intrarenal reflux: diagnosis with contrast-enhanced harmonic US. *Pediatr Radiol*. 2003;33:729–31.
16. Papadopoulou F, Anthopoulou A, Siomou E, Efremidis S, Tsamboulas C, Darge K, i sur. Harmonic voiding urosonography with a second-generation contrast agent for the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Pediatr Radiol*. 2009;39:239–44.
17. Wallace M A. Anatomy and pshyology of the kidney. *AORN J*. 1998;68(5):800–820.
18. Robert M. Kliegman; Joseph St.Geme. *Nelson Textbook of Paediatrics*. Dvadeset prvo izdanje. Elseiver; 2019. 2714–2716 str.
19. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL. *Pediatric Nephrology*. Sedmo izdanje. Berlin: Springer Reference;2016. 4 str.
20. Chang S L, Shortliffe L D. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am*. 2006;53(3):379-400.
21. Korbel L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37(4):273–9.
22. Becknell B, Schober M, Korbel L, Spencer JD. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(1):81-90.
23. Mulvey M A, Schilling J D, Martinez J J, Hultgren S J. Bad bugs and beleaguered bladders: interplay between uropathogenic *Escherichia coli* and innate host defenses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(16):8829-35.
24. Chowdhury P, Sacks SH, Sheerin NS. Minireview: Functions of the renal tract epithelium in coordinating the innate immune response to infection. *Kidney Int*. 2004;66(4):1334–44.
25. Roberts KB, Downs SM, Finnell SME, Hellerstein S, Shortliffe LD, Wald ER, i sur. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011;128(3):595-610.
26. Dreger NM, Degener S, Ahmad-Nejad P, Wöbker G, Roth S. Urosepsis-Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(49):837-47.
27. Blank S, Brady M, Buerk E, Carlo W, Diekema D, Freedman A i sur. Circumcision Policy Statement. *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics. 2012;130(3):585-628.
28. Bhat RG, Katy TA, Place FC. Pediatric urinary tract infections. *Emerg Med Clin North Am*. 2011;29(3):637-53.
29. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics*. 1997;100(2):228–32.

30. Van Summeren JJGT, Holtman GA, Van Ommeren SC, Kollen BJ, Dekker JH, Berger MY. Bladder symptoms in children with functional constipation: A systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(5):552-560.
31. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, La Manna A, Marra G, i sur. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Pediatrics.* 2012;101:451–457
32. NICE guideline [Internet]. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management (2013) [citirano 24. studenog 2025]. Dostupno na <https://www.nice.org.uk/guidance/qs36>
33. Bitsori M, Galanakis E. Pediatric urinary tract infections: diagnosis and treatment. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2012;10(10):1153–64.
34. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 1999;104(5):e54.
35. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:240–50.
36. NICE guideline [Internet]. Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing (2018) [citirano 26. studenog 2025]. Dostupno na <https://www.nice.org.uk/guidance/ng111>
37. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD003772.
38. Ilić T, Gračan S, Arapović A, Čapkun V, Šubat-Dežulović M, Saraga M. Changes in bacterial resistance patterns in children with urinary tract infections on antimicrobial prophylaxis at University Hospital in Split. *Med Sci Monit.* 2011;17:CR 355-61.
39. Larkin C, Valappil SP, Palanisamy N. Global prevalence of nitrofurantoin-resistant uropathogenic *E. coli* (UPEC) in humans: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2025;80(10):2609–21.
40. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, i sur. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol.* 2015;67(3):546–58.
41. Williams G, Fletcher JT, Alexander SI, Craig JC. Vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:847-862.
42. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, i sur. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol.* 2012;62(3):534–42.
43. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Zaoutis L, i sur. Risk factors for recurrent urinary tract infection and renal scarring. *Pediatrics.* 2015;136(1):e13-e21.

44. Nguyen HT, Bauer SB, Peters CA, Connolly LP, Gobet R, Borer JG, i sur. 99m Technetium dimercapto-succinic acid renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high grade vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2000;164:1674–9.
45. Goren MR, Ceyhan E, Ozer C, Kilinc F, Ozkardes H. The impact of reflux pressure on renal scarring in children with sterile vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol.* 2023;19(1):130.e1-130.e5
46. Jacobson SH, Eklof O, Linsl LE, Wikstad I, Winberg J. Pediatric Nephrology Long-term prognosis of post-infectious renal scarring in relation to radiological findings in childhood-a 27-year follow-up. *Pediatr Nephrol.* 1992;6(1):19-24.
47. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ.* 1989;299(6701):703-6.
48. Mattoo TK. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18(5):348-54.
49. Kö J, Tencer J, Thysell H, Forsberg L. Nephrology Dialysis Transplantation Vesicoureteral reflux diagnosed in adulthood. Incidence of urinary tract infections, hypertension, proteinuria, back pain and renal calculi. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(12):2580-7.
50. Simoes e Silva AC, Silva JMP, Diniz JSS, Pinheiro SVB, Lima EM, Vasconcelos MA, i sur. Risk of hypertension in primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22:459–62.
51. Cotran RS. Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. *Kidney Int.* 1982;21(3):528–34.
52. Karlén J, Linné T, Wikstad I, Aperia A. Incidence of microalbuminuria in children with pyelonephritic scarring. *Pediatr Nephrol.* 1996; 10:705–8.
53. Toffolo A, Ammenti A, Montini G. Long-term clinical consequences of urinary tract infections during childhood: a review. *Acta Paediatr.* 2012; 101: 1018–31.
54. Martinell J, Jodal U, Lidin-Janson G. Pregnancies in women with and without renal scarring after urinary infections in childhood. *BMJ* 1990; 300: 840–44.
55. Tullus K, Vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 2015; 385(9965):371-79.
56. Verbitsky M, Krithivasan P, Batourina E, Khan A, Graham S E, Marasà M i sur. Copy Number Variant Analysis and Genome-wide Association Study Identify Loci with Large Effect for Vesicoureteral Reflux. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(4):805–20.
57. Gbadegesin RA, Brophy PD, Adeyemo A, Hall G, Gupta IR, Hains D, i sur. TNXB mutations can cause vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol.* 2013(8);24: 1313–22.
58. Noe HN, Wyatt RJ, Peeden JN Jr, Rivas ML. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol.* 1992;148(6):1869-71.

59. Cremin BJ. Observations on vesico-ureteric reflux and intrarenal reflux: a review and survey of material. *Clin Radiol.* 1979;30:607–21.
60. Rolleston GL, Maling TM, Hodson CJ. Intrarenal reflux and the scarred kidney. *Arch Dis Child.* 1974;49:531–9.
61. Uldall P, Frøokjaer O, Kaas Ibsen K. Intrarenal reflux. *Acta Paediatr Scand.* 1976;65:711–5.
62. Fukui S, Watanabe M i Yoshino K., Intrarenal reflux in primary vesicoureteral reflux, *Int J Urol.* 2013 Jun;20(6):631-6.
63. Hwang J, Lee SJ, Pai KS, Park PG. Intrarenal reflux is linked to subsequent kidney scarring: a retrospective study. *Pediatr Nephrol.* 2025;40(10):3129–36.
64. Schneider KO, Lindemeyer K, Kammer B. Intrarenal reflux, an overlooked entity — retrospective analysis of 1,166 voiding cysturethrographies in children. *Pediatr Radiol.* 2019;49(5):617–25.
65. Colleran GC, Barnewolt CE, Chow JS, Paltiel HJ. Intrarenal reflux: Diagnosis at contrast-enhanced voiding urosonography. *J Ultrasound Med.* 2016;35(8):1811–9.
66. Simičić Majce A, Arapović A, Saraga-Babić M, Vukojević K, Benzon B, Punda A, i sur. Intrarenal reflux in the light of contrast-enhanced voiding urosonography. *Front Pediatr.* 2021;9:642077.
67. Cvitkovic-Roic A, Turudic D, Milosevic D, Palcic I, Roic G. Contrast-enhanced voiding urosonography in the diagnosis of intrarenal reflux. *J Ultrasound.* 2022;25:89–95.
68. Kim D, Choi YH, Choi G, Lee S, Lee S, Cho YJ, et al. Contrast-enhanced voiding urosonography for the diagnosis of vesicoureteral reflux and intrarenal reflux: A comparison of diagnostic performance with fluoroscopic voiding cystourethrography. *Ultrasonography.* 2021;40(4):530–7.
69. Klein EL. Prevalence of intrarenal reflux in pediatric patients on contrast-enhanced voiding urosonography. *Pediatr Radiol.* 2023;53(3):387-93.
70. Simičić Majce A, Arapović A, Čapkun V, Brdar D, Brekalo M, Zebić I, et al. The Spectrum of Parenchymal Change.s in Kidneys Affected by Intrarenal Reflux, Diagnosed by Contrast-Enhanced Voiding Urosonography and DMSA Scan. *Front Pediatr.* 2022;10:886112.
71. Oh S, Ha JY, Cho YJ. Contrast-enhanced voiding ultrasonography to detect intrarenal reflux in children: comparison with ^{99m}Tc-DMSA renal scans. *Ultrasonography.* 2022;41(3):502–10.
72. Yang X, Li L, Xu Z, Wang J, Ye J. Contrast-enhanced voiding urosonography-based assessment of intrarenal reflux: spatial correlation of intrarenal reflux with DMSA scintigraphy findings. *Chinese Journal of Medical Ultrasound (Electronic Edition).* 2025;22(04):348.

73. Boubnova J, Sergent-Alaoui A, Deschênes G, Audry G. Evolution and prognosis value of intrarenal reflux. *J Pediatr Urol.* 2011;7(6):638–43.
74. Hodson CJ. Neuhauser lecture. Reflux nephropathy: a personal historical review. *AJR.* (1981) 137:451–62.
75. Ransley PG, Risdon RA. The pathogenesis of reflux nephropathy. *Contrib Nephrol.* 1979;16:90–7.
76. Yan H, Wu C, Zhou J, Huang C, Ma X, Huang Y i sur. Reduced kidney size and renal function of high-grade vesicoureteral reflux in contrast-enhanced voiding urosonography. *Front Pediatr.* 2024; 12:1478436.
77. Kim SW, Im YJ, Hong CH, Han SW. The clinical significance of intrarenal reflux in voiding cystourethrography (VCUG). *Korean J Urol.* 2010;51:60–3.
78. Saraga M, Saraga-Babić M, Arapović A, Vukojević V, Pogorelić Z, Simičić Majce A. The Intrarenal Reflux Diagnosed by Contrast-Enhanced Voiding Urosonography (ceVUS): A Reason for the Reclassification of Vesicoureteral Reflux and New Therapeutic Approach? *Biomedicines.* 2024;12(5):1015.
79. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. *Urol Res.* 1975;3:105–9.
80. Hannerz L, Wikstad I, Johansson L, Broberger O, Aperia A. Distribution of renal scars and intrarenal reflux in children with a past history of urinary tract infection. *Acta Radiol.* 1987;28:443–6.
81. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Roca I, i sur. Guidelines on ^{99m}Tc-DMSA scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med.* 2001; 28:37–41.
82. Keren R, Carpenter MA, Hoberman A, Shaikh N, Matoo TK, Chesney RW, i sur. Rationale and design issues of the randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR) study. *Pediatrics.* 2008 ;122(SUPPL. 5):S240-50.
83. Gnech M, 't Hoen L, Zachou A, Bogaert G, Castagnetti M, O'Kelly F, i sur. Update and Summary of the European Association of Urology/European Society of Paediatric Urology Paediatric Guidelines on Vesicoureteral Reflux in Children. *European Urology.* Elsevier B.V.; 2024. p. 433–42.
84. Sillén U, Brandström P, Jodal U, Holmdahl G, Sandin A, Sjöberg I, i sur. The Swedish Reflux Trial in Children: V. Bladder Dysfunction. *J Urol.* 2010;184(1):298–304.
85. NICE guideline [Internet]. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management (2022) [citirano 26. studenog 2025]. Dostupno na <https://www.nice.org.uk/guidance/ng224/resources/urinary-tract-infection-in-under-16s-diagnosis-and-management-pdf-66143835667141>.
86. Maté A, Bargiela A, Mosteiro S, Diaz A, Bello MJ. Contrast ultrasound of the urethra in children. *Eur Radiol.* 2003;13(7):1534–7.

87. European Commission (1996) European guidelines on quality criteria for diagnostic radiographic images in paediatrics: Report 16261. Office of Official Publications of European Communities. Luxembourg, pp 31-33.
88. Frimberger D, Cooper CS, Ramji F, Aston C, Ramadan M, Kieran K, i sur. Multi-institutional Study Comparing the Height of Contrast during Performance of Voiding Cystourethrogram in Children. *Urology*. 2016;93:180–4.
89. Ricabona M, Avni FE, Damasio MB, Ording-Muller LS, Blinckman JG, Darge K, i sur. ESPR uroradiology task force and ESUR pediatric working group-imaging recommendations in pediatric uroradiology, part V: childhood cystic kidney disease, childhood renal transplantation and contrast-enhanced ultrasonography in children. *Pediatr Radiol*. 2012; 42:1275–83.
90. Duran C, Beltrán VP, González A, Gómez C, del Riego J. Contrast-enhanced voiding urosonography for vesicoureteral reflux diagnosis in children. *Radiographics*. 2017;37(6):1854–69.
91. Camacho V, Estorch M, Fraga G, Mena E, Fuertes J, Hernández MA, i sur. DMSA study performed during febrile urinary tract infection: A predictor of patient outcome? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(6):862–6.
92. Lassmann M, Biassoni L, Monsieurs M, Franzius C, Jacobs F; The new EANM paediatric dosage card. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(5):796-798.
93. Polito C, Rambaldi PF, Signoriello G, Mansi L, La Manna A. Permanent renal parenchymal defects after febrile UTI are closely associated with vesicoureteric reflux. *Pediatric Nephrology*. 2006;21(4):521–6.
94. Gleeson F V, Gordon I. Imaging in urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 1991;66(11):1282-3.
95. Rushton HG, Majd M, Jantusch B, Wiedermann BL, Belman AB. Renal scarring following reflux and nonreflux pyelonephritis in children: Evaluation with 99mtechnetium-dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Urol*. 1992;147(5):1327–32.
96. Fujimatsu A. Diagnosis of intrarenal reflux and its role in pathogenesis of reflux nephropathy in children. *Kurume Med. J*. 2000;47, 109–114.
97. Ntoulia A, Back SJ, Shellikeri S, Poznick L, Morgan T, Kerwood J, i sur. Contrast-enhanced voiding urosonography (ceVUS) with the intravesical administration of the ultrasound contrast agent Optison™ for vesicoureteral reflux detection in children: a prospective clinical trial. *Pediatr Radiol*. 2018;48(2):216–26.
98. Mane N, Sharma A, Patil A, Gadekar C, Andankar M, Pathak H. Comparison of contrast-enhanced voiding urosonography with voiding cystourethrography in pediatric vesicoureteral reflux. *Turk J Urol*. 2018;44(3):261–7.

99. Darge K. Voiding urosonography with ultrasound contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. I. Procedure. *Pediatr Radiol.*2008;38:40–53.
100. Jakobsson B, Nolstedt L, Svensson L, Söderlundh S, Berg U. 99m technetium dimercaptosuccinic acid scan in the diagnosis of acute pyelonephritis in Parenchymal Changes in Intrarenal Reflux children: relation to clinical and radiological findings. *Pediatr Nephrol.* (1992) 6:328–34.
101. Hewitt I, Montini G. Vesicoureteral reflux is it important to find? *Pediatr Nephrol.* 2021;36(4):1011-17.
102. Authement C, Srivaths P. End-Stage Kidney Disease Following Reflux Nephropathy Since the 2011 AAP Guideline. *Pediatrics.* 2026.

9. SAŽETAK

Uvod: vezikoureteralni refluks (VUR) je definiran povratkom mokraće iz mokraćnog mjehura u proksimalne dijelove mokraćnog sustava. VUR je važan rizični čimbenik za oštećenje bubrežnog parenhima pri čemu se rizik oštećenja povećava s porastom stupnja VUR-a, posebice ako je prisutan i intrarenalni refluks (IRR) koji nastaje kada urin prodre u bubrežni parenhim.

Metode: u ovom istraživanju analiziran je spektar parenhimskih promjena dijagnosticiranih ^{99m}Tc -DMSA scintigrafijom u bubrezima s VUR-om udruženim s IRR-om (skupina C), s VUR-om bez IRR-a (skupina B) i onih bez VUR-a i IRR-a (skupina A), dijagnosticiranim ceVUS-om. U istraživanje su uključena 102 ispitanika (62 djevojčice i 40 dječaka) s medijanom dobi od 14,25 mj. (IQR 6–26) u trenutku dijagnoze VUR-a. Analizirano je 186 uretero-bubrežnih jedinica (UBJ): 47 iz skupine A te 139 s VUR-om, od kojih je 73 bilo iz skupine B, a 66 iz skupine C. UBJ s VUR-om podijeljene su prema stupnju VUR-a, a analizirane su po bubrežnim segmentima.

Rezultati: od svih VUR-a 47,48% je imalo IRR. Dječaci su imali raniju prezentaciju bolesti u odnosu na djevojčice (medijan 8,5 mj. u odnosu na 16,5 mj.; $p < 0,001$) te značajno veći udio IRR-a (51,4 %) u odnosu na djevojčice (25,9 %), kao i veći udio dilatirajućih VUR-a (44,3 % u odnosu na 24,1 %). U skupini C registrirano je ukupno 118 IRR-a, najčešće u gornjem (81,8 %) i donjem (63,6%) segmentu, dok je srednji segment bio zahvaćen znatno rjeđe (33,3 %; $p = 0,001$). Učestalost IRR-a rasla je s porastom stupnja VUR-a u svim segmentima ($p < 0,001$). Učestalost smanjenog intenziteta vezanja ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora statistički se značajno razlikovala među skupinama u svim segmentima (donji $p = 0,003$; srednji $p = 0,001$; gornji $p = 0,004$). Nije utvrđena statistički značajna razlika između skupina A i B, dok su UBJ iz skupine C imale značajno veću učestalost smanjenog intenziteta vezanja radioindikatora u odnosu na skupinu A i B, kao i na zajedničku skupinu A+B, gdje je skupina C imala veću vjerojatnost smanjenog intenziteta signala radioindikatora u sva tri segmenta. u donjem (OR 4,8; 95 % CI 2–12; $p = 0,001$), srednjem (OR 6,2; 95 % CI 2–18; $p = 0,001$) i gornjem segmentu (OR 2,8; 95 % CI 1,5–5,2; $p = 0,002$). Sličan obrazac zabilježen je i u analizi nehomogenog rasporeda aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora, gdje je incidencija nehomogenog rasporeda aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora bila statistički značajno veća u skupini C u sva tri segmenta, u donjem ($\chi^2 = 7,9$; $p = 0,001$), srednjem ($\chi^2 = 13,3$; $p < 0,001$) i gornjem bubrežnom segmentu ($\chi^2 = 10,8$; $p = 0,001$).

U skupini C nije utvrđena statistički značajna razlika u incidenciji smanjenog intenziteta vezanja, kao ni rasporeda aktivnosti ^{99m}Tc -DMSA radioindikatora između različitih stupnjeva VUR-a u sva tri segmenta. Od ukupno utvrđenih 11 bubrežnih ožiljaka, 9 je pripadalo skupini C, 2 skupini B, dok u skupini A nije zabilježen ožiljak.

Zaključak: Rezultati pokazuju da su parenhimske promjene najizraženije u skupini VUR-a s IRR-om te da su viši stupnjevi VUR-a povezani s većom učestalošću IRR-a i ranijom kliničkom prezentacijom. Ireverzibilne promjene na bubrežnom parenhimu mogu se pojaviti i u nižim stupnjevima VUR-a kada je prisutan IRR. Temeljem dobivenih rezultata predlaže se podjela VUR-a na VUR-e udružene s IRR-om i one bez IRR-a radi preciznije procjene rizika parenhimskog oštećenja te određivanja indikacija za profilaktičko davanje antibiotika u djece s VUR-om.

10. LAIČKI SAŽETAK

Vezikoureteralni refluks (VUR) je stanje kod kojeg se mokraća vraća iz mokraćnog mjehura prema mokraćovodima i bubrezima. Kod neke djece mokraća može prodrijeti i u samo bubrežno tkivo, što se naziva intrarenalni refluks (IRR). Takav povrat mokraće može povećati rizik od oštećenja bubrega.

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati koliko su promjene u bubrežnom tkivu česte kod djece s VUR-om te utvrditi ima li intrarenalni refluks dodatnu ulogu u nastanku oštećenja bubrega. U istraživanje je uključeno 102 djece kod kojih je dijagnosticiran VUR. Promjene u bubrezima procijenjene su posebnom nuklearnomedicinskom metodom (^{99m}Tc -DMSA scintigrafija bubrega), dok su VUR i IRR dijagnosticirani ultrazvučnom metodom s kontrastom (kontrastnom mikcijskom urosonografijom - ceVUS).

Rezultati su pokazali da su promjene u bubrežnom tkivu znatno češće kod djece kod koje je uz VUR prisutan i IRR. Takve promjene uključuju slabiji intenzitet nakupljanja radioindikatora i nepravilan raspored aktivnosti radioindikatora u bubrežnom tkivu, što upućuje na oštećenje bubrega. Također je utvrđeno da su bubrežni ožiljci gotovo uvijek prisutni u skupini djece s intrarenalnim refluksom. Zanimljivo je da prisutnost IRR-a ima značajan utjecaj na pojavu promjena u bubrezima, neovisno o težini stupnja VUR-a.

Dobiveni rezultati ukazuju da IRR može imati važnu ulogu u nastanku oštećenja bubrega kod djece s VUR-om. Zbog toga bi prepoznavanje IRR-a moglo pomoći liječnicima u procjeni rizika od bubrežnog oštećenja te u donošenju odluka o daljnjem liječenju i praćenju djece s ovim poremećajem.

11. SUMMARY

Title: “Diagnosis of Vesicoureteral Reflux and Intrarenal Reflux Using Contrast-Enhanced Voiding Urosonography in Correlation with ^{99m}Tc-DMSA Renal Cortical Scintigraphy”

Introduction: Vesicoureteral reflux (VUR) is defined as the backflow of urine from the urinary bladder into the proximal parts of the urinary tract. VUR is an important risk factor for renal parenchymal damage, whereby the risk of damage increases with increasing VUR grade, particularly if intrarenal reflux (IRR) is also present, which occurs when urine penetrates the renal parenchyma.

Methods: In this study, the spectrum of parenchymal changes diagnosed by ^{99m}Tc-DMSA renal cortical scintigraphy were analyzed in kidneys with VUR associated with IRR (group C), with VUR without IRR (group B), and in those without VUR and IRR (group A), diagnosed by contrast-enhanced voiding urosonography (ceVUS). The study included 102 patients (62 girls and 40 boys) with a median age of 14.25 months (IQR 6–26) at the time of VUR diagnosis. A total of 186 ureterorenal units (URUs) were analyzed: 47 from group A and 139 with VUR, of which 73 belonged to group B and 66 to group C. URUs with VUR were classified according to VUR grade and analyzed by renal segments.

Results: Of all VUR cases, 47.48% had IRR. Boys had an earlier presentation of the disease compared with girls (median 8.5 months vs. 16.5 months; $p = 0.001$) and a significantly higher proportion of IRR (51.4%) compared with girls (25.9%), as well as a higher proportion of dilating VUR (44.3% vs. 24.1%). In group C, a total of 118 IRRs were recorded, most frequently in the upper (81.8%) and lower (63.6%) segments, whereas the middle segment was affected significantly less frequently (33.3%; $p = 0.001$). The incidence of IRR increased with increasing VUR grade in all segments ($p < 0.001$). The frequency of reduced uptake intensity of the ^{99m}Tc-DMSA radiotracer differed significantly among the groups in all segments (lower $p = 0.003$; middle $p = 0.001$; upper $p = 0.004$). No statistically significant difference was found between groups A and B, whereas URUs from group C had a significantly higher frequency of reduced radiotracer uptake intensity compared with groups A and B, as well as with the combined group A+B, where group C had a higher probability of reduced radiotracer signal intensity in all three segments: in the lower (OR 4.8; 95% CI 2–12; $p = 0.001$), middle (OR 6.2; 95% CI 2–18; $p = 0.001$), and upper segment (OR 2.8; 95% CI 1.5–5.2; $p = 0.002$). A similar pattern was observed in the analysis of heterogeneous distribution of ^{99m}Tc-DMSA radiotracer activity, where the incidence of heterogeneous distribution was significantly higher

in group C in all three segments: lower ($\chi^2 = 7.9$; $p = 0.001$), middle ($\chi^2 = 13.3$; $p < 0.001$), and upper renal segment ($\chi^2 = 10.8$; $p = 0.001$).

Within group C, no statistically significant difference was found in the incidence of reduced uptake intensity or in the distribution of ^{99m}Tc -DMSA radiotracer activity between different VUR grades in any of the three segments. Of the total of 11 identified renal scars, 9 belonged to group C, 2 to group B, while no scar was recorded in group A.

Conclusion: The results show that parenchymal changes are most pronounced in the group with VUR associated with IRR and that higher VUR grades are associated with a higher incidence of IRR and earlier clinical presentation. Irreversible renal parenchymal changes may occur even in lower VUR grades when IRR is present. Based on the obtained results, a classification of VUR into VUR associated with IRR and VUR without IRR is proposed in order to allow a more precise assessment of the risk of parenchymal damage and to determine indications for prophylactic antibiotic therapy in children with VUR.

12. LAY SUMMARY

Vesicoureteral reflux (VUR) is a condition in which urine flows backward from the urinary bladder toward the ureters and kidneys. In some children, urine may also penetrate the kidney tissue itself, which is referred to as intrarenal reflux (IRR). This backward flow of urine may increase the risk of kidney damage.

The aim of this study was to investigate how frequently changes in kidney tissue occur in children with VUR and to determine whether IRR has an additional role in the development of kidney damage. The study included 102 children diagnosed with VUR. Renal parenchymal changes were assessed using a nuclear medicine imaging technique (^{99m}Tc -DMSA renal cortical scintigraphy), while VUR and IRR were diagnosed using a contrast-enhanced ultrasound method (contrast-enhanced voiding urosonography – ceVUS).

The results showed that changes in kidney tissue were significantly more common in children in whom IRR was present in addition to VUR. These changes included reduced radioisotope uptake and an irregular distribution of radioisotope activity within the kidney tissue, which indicate kidney damage. It was also found that renal scars were almost always present in the group of children with intrarenal reflux. Interestingly, the presence of IRR had a significant influence on the occurrence of renal changes, independent of the severity of the VUR grade.

The obtained results suggest that IRR may play an important role in the development of kidney damage in children with VUR. Therefore, identifying IRR could help clinicians better assess the risk of renal damage and assist in making decisions regarding further treatment and follow-up of children with this condition.

13. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Ana Simičić Majce, dr. med.

Izobrazba

Osnovnu školu završila sam u Splitu, pri čemu sam dva razreda osnovnoškolskog obrazovanja pohađala u Zagrebu. Srednjoškolsko obrazovanje završila sam 2002. godine u III. gimnaziji u Splitu. Diplomirala sam 2008. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu.

Radno iskustvo

Od travnja 2023. Zavod za nefrologiju s gastroenterologiju s hepatologijom, Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split.

2012. – 2019. Specijalizant pedijatrije, Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split

2011. – 2012. Medicinski predstavnik, Krka d.o.o.

2008. – 2010. Liječnik pripravnik, Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije.

2003.– 2004. Demonstrator na Katedri za Građu i razvoj ljudskog tijela, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu.

Edukacija

Travanj 2023. Završena uža specijalizacija iz pedijatrijske nefrologije, Klinički bolnički centar Split.

2019. – 2022. Poslijediplomski znanstveni studij "Klinička medicina utemeljena na dokazima", Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

Ožujak 2019. Položen specijalistički ispit iz pedijatrije.

2012.–2013. Poslijediplomski specijalistički studij Biomedicina razvojne dobi na Medicinskom fakultetu u Rijeci

2012 – 2019. Specijalizacija iz pedijatrije, Klinički bolnički centar Split.

Stručno usavršavanje

2025. Atena, Grčka. The 57th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology

2025. Atena Grčka. The 4th Cycle–3rd IPNA–ESPN Junior Master Classes

2024. Valencia, Španjolska. The 56th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology

2023. Metković, Hrvatska. 10. Hrvatska transplantacijska škola

2022. Ljubljana, Slovenija. The 54th Annual Scientific Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN)

2022. Barcelona, Španjolska. Edukacija iz nefrologije u Barceloni u sveučilišnoj bolnici Val d'Hebron

2021. Brijuni, Hrvatska. The 9th Southeastern Europe Pediatric Nephrology Working Group (SEPNWG) Meeting, IPNA teaching course

2021. London, Ujedinjeno kraljevstvo. Online tečaj: Great Ormond Street Hospital for Children, Nephro – Urology course

2020. Virtualni tečaj: 7. Hrvatska transplantacijska škola

2020. Bristol, Ujedinjeno kraljevstvo. Online tečaj: Bristol Urological Institute "Certificate in Urodynamics"

2019. – 2020. Split, Hrvatska. Tečaj „Ultrazvučna dijagnostika mokraćnog sustava i nadbubrežnih žlijezda kod djece“

2018. Zagreb, Hrvatska. Tečaj "Ultrazvučne dijagnostike vezikoureteralnog refluksa kod djece"

2018. Budimpešta, Mađarska. Edukacija iz provođenja urodinamskih pretraga kod djece u Heim Pal Children Hospital

2012. Opatija, Hrvatska, Tečaj: Advanced Pediatric Life Support

Od 2012. Split, Hrvatska. Hrvatska proljetna pedijatrijska škola, redoviti polaznik.

Nastavna djelatnost

2020. Suradničko zvanje asistenta - područje biomedicine i zdravstva, polje kliničke medicinske znanosti, grana pedijatrija pri Katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta Split.

Sudjelovanje u nastavi

I. Dodiplomska nastava

Sudjelovanje u nastavi na kolegijima Medicinskog fakulteta, Sveučilišta u Splitu:

Pedijatrija (studij Medicine)

Pediatrics (studij Medicine na engleskom)

Pedijatrija (studij Dentalne medicine)

II. Poslijediplomska nastava

Medicinski fakultet u Splitu; Specijalistički studij Pedijatrija, akademska godina

2024./25. – nastava na kolegiju Pedijatrijska nefrologija

Priopćenja na stručnim i/ili znanstvenim skupovima

Pavlov N, Simičić Majce A, Dragišić-Ivulić S. Retrospektivna studija epidemioloških obilježja djece liječene od tuberkuloze u KBC Split. X. Kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva, Pula, 18.-21.10.2012. Poster.

Simičić Majce A, Kuzmanić Šamija R, Lozić B, Petrović D, Mihalj M, Vrebalov Cindro V, Čulić V, Raznolikost kliničkih značajki u bolesnika s kongenitalnom miotoničnom distrofijom. X. Kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva, Pula, 18.-21.10.2012. Poster.

Simičić Majce A, Arapović A, Prgomet S, Saraga M, Todorović M, Saraga-Babić M, Lozić B, Bardet-Biedl syndrome caused by compound heterozygosity of BBS12 gene in one family: A case report. 2022. Ljubljana, Slovenija. The 54th Annual Scientific Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology. Poster.

Arapović A, Šolić I, Racetin A, Jurić M, Čujić T, Kosović I, Borić D, Ljutić D, Saraga-Babić M, Vukojević K, Glavina Durdov M, Prgomet S, Simičić Majce A, Saraga M, Filipović N. Expression of renal vitamin D receptors and metabolizing enzymes in IgA nephropathy. 18th Congress International Pediatric Nephrology Association, Venice, Italy, 17.-21-10.2019. IPNA, Pediatric Nephrology 2019;34:1988 Meeting Abstract and Poster.

Prgomet S, Todorović J, Simičić Majce A, Arapović A, Poljak Ž, Saraga M. Kasna prezentacija valvule stražnje uretre – prikaz slučaja. 13. kongres hrvatskog pedijatrijskog društva HLZ-a s međunarodnim sudjelovanjem, Šibenik 11.-14.10.2018. Poster.

Arapović A, Vukojević K, Filipović N, Glavina Durdov M, Galešić Ljubanović D, Sraga-Babić M, Prgomet S, Simičić Majce A, Saraga M. Epidemiologija 10-godišnjeg razdoblja biopsije

dječjih bubrega u južnoj Hrvatskoj. 13. kongres hrvatskog pedijatrijskog društva HLZ-a s međunarodnim sudjelovanjem, Šibenik 11.-14.10.2018. Poster.

Kragić K, Simičić Majce A, Armanda V, Kuljiš D, Čulić S. Prikaz bolesnice s multisustavnom histiocitozom langerhansovih stanica. 12. kongres hrvatskog pedijatrijskog društva HLZ-a s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija 13.-16.10.2016. Poster.

Ćubelić J, Arapović A, Pogorelić Z, Čatipović Ardalić T, Šimunović M, Simičić Majce A. Prolazni (sekundarni) pseudohipoaldosteronizam tip 1 u muškog dojenčeta sa urosepsom i prirođenom anomalijom mokraćnog sustava: prikaz pacijenta. 16. kongres hrvatskog pedijatrijskog društva HLZ-a s međunarodnim sudjelovanjem Šibenik 9.-12.10.2025. Poster

Davidović M, Hader J, Blažević M, Ivančić J, Matković H, Ban M, Lamot L, Kos I, Simičić Majce A, Arapović A, Košuljandić Đ, Flajšman - Raspor S, Vrljičak K. Clinical course and long-term outcome of congenital neprotic syndrome: insights from a Croatian cohort. The 57th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology, Atena, Grčka. Poster.

Simičić Majce A, Arapović A, Čapkun V, Brdar D, Brekalo M, Zebić I, Barić A, Punda A, Saraga-Babić M, Vukojević K, Saraga M. The influence of intra-renal reflux on renal parenchyma in children with urinary tract infection and vesicoureteral reflux diagnosed by contrast-enhanced voiding urosonography and ^{99m}Tc-DMSA scintigraphy. The 57th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology, Atena, Grčka. Poster.

Tot A, Simičić Majce A, Saraga M, Sršen S, Jelušić M, Kovačević T, Čatipović Ardalić T, Markić J, Polić B, Arapović A. Poliarteritis nodosa (PAN) bubrežnih krvnih žila dijagnosticiran u autističnog adolescenta – prikaz slučaja. 15. kongres hrvatskog pedijatrijskog društva HLZ-a s međunarodnim sudjelovanjem Rovinj 12.-15.10.2023. Poster.

Stručni i/ili znanstveni radovi

Pavlov N, Dragišić-Ivulić S, Simičić Majce A, Tonkić M, Goić-Barišić I. Characteristics of children tuberculosis in University Hospital Centre Split from 1990 to 2012. Liječnički vjesnik, March 2015; 137(3-4):70-5

2. Jelicic Kadic A, Kovacevic T, Runjic E, Simicic Majce A, Markic J, Polic B, Mestrovic J, Puljak L. Research methodology used in the 50 most cited articles in the field of pediatrics: types of studies that become citation classics. BMC Med Res Methodol. 2020 Mar 17;20(1):60.

3. Arapović A, Vukojević K, Filipović N, Glavina Durđov M, Ljubanović-Galešić D, Saraga-Babić M, Prgomet S, Simičić Majce A, Belavić A, Borić Škaro D, Ljutić D, Saraga M. Epidemiology of 10-year paediatric renal biopsies in the region of southern Croatia. BMC Nephrol. 2020 Feb 26;21(1):65.

4. Simičić Majce A, Arapović A, Saraga-Babić M, Vukojević K, Benzon B, Punda A, Saraga M. Intrarenal Reflux in the Light of Contrast-Enhanced Voiding Urosonography. *Front. Pediatr.*, 02 March 2021.
5. Simičić Majce A, Adela Arapović, Vesna Čapkun, Dubravka Brdar, Marko Brekalo, Ileana Zebić, Ana Barić, Ante Punda, Mirna Saraga-Babić, Katarina Vukojević, Marijan Saraga. The Spectrum of Parenchymal Changes in Kidneys Affected by Intrarenal Reflux, Diagnosed by Contrast-Enhanced Voiding Urosonography and DMSA Scan. *Front. Pediatr.*, 2022 Jul 11:10:886112.
6. Simicic Majce A, Tudor D, Simunovic M, Todorovic M, Parlov M, Lozic B, Saraga-Babic M, Saraga M, Arapovic A. Bardet-Biedl syndrome caused by compound heterozygosity in BBS12 gene: a case report of one family with three affected members. *Front. Pediatr.*, 2023 Jul 11:1226595.
7. Arapović A, Vukojević K, Glavina Durđov M, Benzon B, Šolić I, Racetin A, Jurić M, Čujić T, Kosović I, Lozić M, Borić Škaro D, Ljutić D, Saraga-Babić M, Simičić Majce A, Saraga M, Filipović N. Expression of renal vitamin D receptors and metabolizing enzymes in IgA nephropathy. *Acta Histochemica*, Jul 2021 123(5):151740.
8. Adela Arapović, Ante Punda, Dubravka Brdar, Vesna Čapkun, Diana Bajo, Daniela Veljačić, Hrvoje Punda, Ana Simičić-Majce, Mirna Saraga-Babić, Katarina Vukojević, Marijan Saraga. Types of Parenchymal Changes Diagnosed on DMSA Scans of Kidneys Affected by Different Grades of Vesicoureteral Reflux. *Med Sci Monit*, 2021; 27: e929617.
9. Saraga M, Saraga-Babić M, Arapović A, Vukojević K, Pogorelić Z, Simičić Majce A. The Intrarenal Reflux Diagnosed by Contrast-Enhanced Voiding Urosonography (ceVUS): A Reason for the Reclassification of Vesicoureteral Reflux and New Therapeutic Approach? *Biomedicines*. 2024 May 5;12(5):1015.