

# Kontrastom osnažena mikcijska urosonografija (kMUS) u dijagnostici vezikoureteralnog i intrarenalnog refluksa u djece

---

**Nenadić, Kristian**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:350156>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

**Kristian Nenadić**

**KONTRASTOM OSNAŽENA  
MIKCIJSKA UROSONOGRAFIJA  
(kMUS) U DIJAGNOSTICI  
VEZIKOURETERALNOG I  
INTRARENALNOG REFLUKSA U  
DJECE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

**Kristian Nenadić**

**KONTRASTOM OSNAŽENA  
MIKCIJSKA UROSONOGRAFIJA  
(kMUS) U DIJAGNOSTICI  
VEZIKOURETERALNOG I  
INTRARENALNOG REFLUKSA U  
DJECE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek na Klinici za pedijatriju u Osijeku

Mentor rada: prof. dr. sc. Andrea Cvitković Roić, dr. med.

Rad ima 37 stranice, 12 tablica i 1 sliku.

## **Predgovor**

Posebno se zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Andrei Cvitković Roić, neposrednoj voditeljici prim. dr. sc. Jadranki Arambašić, prof. Kristini Kralik te prijatelju Mihailu Valjetiću na pruženoj pomoći tijekom izrade diplomskog rada.

Zahvale mojoj obitelji i kolegama na pruženoj podršci tijekom studiranja.

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1 Vezikoureteralni refluks (VUR) .....	1
1.2 Intrarenalni refluks (IRR) i refluksna nefropatija (RN).....	4
1.3 Kontrastom osnažena mikcijska urosonografija (kMUS) kao dijagnostička metoda..	5
2. CILJEVI.....	8
3. ISPITANICI I METODE .....	9
3.1 Ustroj studije.....	9
3.2 Ispitanici .....	9
3.3 Metode .....	10
3.4 Statističke metode.....	13
4. REZULTATI.....	14
5. RASPRAVA .....	22
6. ZAKLJUČAK .....	27
7. SAŽETAK .....	29
8. SUMMARY.....	30
9. LITERATURA .....	31
10. ŽIVOTOPIS .....	37

## 1. UVOD

### 1.1 Vezikoureteralni refluks

Vezikoureteralni refluks (VUR) patološko je stanje, odnosno anatomska i funkcionalna anomalija uzrokovana nefiziološkim jednostranim ili obostranim retrogradnim tijekom urina iz mokraćnoga mjehura u uretere i kanalni sustav bubrega. VUR je jedna od najčešćih anomalija dječje dobi i jedan od najčešćih uzroka ožilčenja bubrežnog parenhima u djece s posljedičnom pojavom oštećenja bubrežne funkcije. VUR je povezan s pojavom refluksne nefropatije (RN), koja može biti uzrok renoparenhimske hipertenzije, proteinurije i kroničnog zatajenja bubrega (1, 2).

Točnu je incidenciju VUR-a u općoj populaciji teško za pretpostaviti i utvrditi zbog metodoloških ograničenja i etičkih pitanja. Ranije studije navode da se prevalencija VUR-a u populaciji kreće između 0,4 – 1,8 %; međutim, točna prevalencija VUR-a u dječjoj dobi bi se mogla kretati čak između 25 – 40 %. Izuzevši infekcije mokraćnog sustava (IMS), procjenjuje se da VUR koji se slučajno dijagnosticira prenatalno i postpartalno čini otprilike 15 – 30 % svih perinatalnih dijagnosticiranih anomalija (3, 4).

Prevalencija VUR-a s rastom dobi opada što se izravno opaža u jednoj provedenoj studiji u kojoj je prevalencija VUR-a iznosila 10 % za djecu starosne dobi od 12 godina. Promatrajući prevalenciju VUR-a u ovisnosti o rasi, zamjećuje se da se VUR pojavljuje 10 puta češće u djevojčica bijele rase u odnosu na djevojčice afričkoameričke rase koje su preboljele simptomatske infekcije mokraćnog sustava (5, 6).

Razlikuju se primarni vezikoureteralni refluks koji je uzrokovan anomalijom vezikoureteralnog spoja te sekundarni koji je povezan s opstrukcijom ili oštećenom funkcijom donjeg mokraćnoga sustava. Stanja s kojima se najčešće povezuje sekundarni vezikoureteralni refluks su: valvula stražnje uretre, neurogeni mokraćni mjehur, prekomjerno aktivni mokraćni mjehur (OAB – engl. *overactive bladder*) i drugi funkcionalni poremećaji donjeg mokraćnog sustava, poremećaji mokraćnog sustava nakon operacije mokraćnoga mjehura, ureterokela itd (7).

Primarni se vezikoureteralni refluks javlja kao posljedica kongenitalne inkompetencije

## UVOD

valvularnog mehanizma ureterovezikalnog spoja. U podlozi primarnog VUR-a najčešće postoji nedovoljno razvijena ili nerazvijena glatka muskulatura trigonuma i/ili reducirani intravezikalni dio uretera. Primarni VUR može biti povezan i s ostalim malformacijama ureterovezikalnog spoja među kojima su najznačajniji: ureteralna duplikatura, ureterokela, ektopija uretera te paraureteralni divertikuli. Postoje brojne studije koje sve više ukazuju na povezanost genetske etiologije i uzroka primarnog vezikoureteralnog refluksa (8, 9).

I u primarnome i u sekundarnome vezikoureteralnom refluksu postoji abnormalnost funkcije ureterovezikalnog spoja koji u fiziološkim uvjetima djeluje kao jednosmjerni ventil te na taj način sprječava retrogradni tijek urina u uretere i bubrežni parenhim, no njegova disfunkcija omogućuje propagiranje bakterija iz donjega dijela mokraćnoga sustava u sterilni gornji dio mokraćnoga sustava (10, 11).

U fiziološkim uvjetima ne dolazi do retrogradnog tijeka urina zbog djelovanja valvularnih antirefluksnih mehanizama u ureterovezikalnome spoju. Najvažniji antirefluksni čimbenici su: kosi tijek uretera kroz muskularni i submukozni sloj mokraćnog mjehura, uredna građa i prikladna dužina intravezikalnoga dijela uretera te odgovarajuća fiksacija uretera u zidu mokraćnog mjehura. Osim nabrojanih pasivnih komponenti antirefluksnih mehanizama, postoji i aktivna komponenta koja uključuje kontrakciju glatke muskulature intravezikalnog dijela uretera koja potiskuje bolus urina te iza istoga zatvara lumen uretera (12, 13).

Određivanje stupnja VUR-a prilikom izvođenja kontrastom osnažene mikcijske urosonografije (kMUS) podudara se sa stupnjevanjem tijekom izvođenja mikcijske cistouretrografije prema Internacionalnome sustavu radiografskog stupnjevanja VUR-a iz 1985. godine, koji se dijeli u pet stupnjeva (utemeljeno na dilataciji uretera i bubrežnog kanalnog sustava) (14).

U kontrastom osnaženoj mikcijskoj urosonografiji stupnjevanje se temelji na pojavi mikromjehurića ultrazvučnog kontrastnoga sredstva u ureterima i u bubrežnom kanalnom sustavu, kao i na stupnju njihove dilatacije. Za stupnjevanje vezikoureteralnog refluksa koristi se modificirana klasifikacija po Dargu i Troegeru koja je slična internacionalnome stupnjevanju refluksa: stupanj I – pojava mikromjehurića ultrazvučnog kontrastnoga sredstva samo u ureteru; stupanj II – pojava mikromjehurića ultrazvučnog kontrastnoga sredstva u pijelonu, ali bez značajne dilatacije kanalnog sustava; stupanj III – pojava mikromjehurića ultrazvučnog kontrastnoga sredstva u pijelonu, uz značajnu dilataciju pijelona te umjerenu dilataciju bubrežnih kaliksa; stupanj IV – pojava mikromjehurića ultrazvučnog kontrastnoga



## UVOD

sredstva u pijelonu, uz značajnu dilataciju pijelona te značajnu dilataciju bubrežnih kaliksa; stupanj V – pojava mikromjehurića ultrazvučnog kontrasnoga sredstva u pijelonu, uz značajnu dilataciju pijelona te značajnu dilataciju bubrežnih kaliksa, ali i uz gubitak konture pijelona te pojavu dilatiranoga tortuotičnoga uretera (15).

Osim podjele VUR-a prema stupnjevima, VUR je moguće klasificirati i prema fazi mokrenja te se pri tome razlikuju: aktivni (mikcijski ili visokotlačni) VUR koji se pojavljuje za vrijeme mikcije, odnosno pražnjenja mokraćnog mjehura (sistola), dok s druge strane postoji i pasivni (spontani ili niskotlačni) VUR, koji se pojavljuje za vrijeme punjenja mokraćnog mjehura (dijastola). Djeca s pasivnim VUR-om pokazuju manju vjerojatnost spontane rezolucije VUR-a u odnosu na djecu s aktivnim VUR-om (16, 17).

Infekcije mokraćnog sustava ubrajaju se među najučestalije bakterijske infekcije u dječjoj dobi. Čak do 8,4 % djevojčica i do 1,7 % dječaka će razviti infekciju mokraćnog sustava unutar prvih 6 godina života. Najčešći simptomi infekcije mokraćnog sustava su: vrućica, dizurija, polakisurija, suprapubična bol, a ukoliko upala zahvati bubreg javlja se visoka temperatura uz povraćanje i tresavicu te može doći do trajnog ožiljenja bubrežnog parenhima. Mnogi se čimbenici povezuju s povećanim rizikom od razvoja infekcija mokraćnog sustava kao što su: dob, spol, rasa i cirkumcizijski status, no niti jedan čimbenik nije privukao veću pozornost u povezanosti s ponavljanim infekcijama mokraćnog sustava osim vezikoureteralnog refluksa. Pretpostavlja se da čak 30 – 40 % djece s ponavljanim infekcijama mokraćnog sustava ima VUR (18 – 20).

VUR se najčešće dijagnosticira nakon infekcija mokraćnog sustava, posebice u djevojčica dojenačke dobi. Primarni se VUR može otkriti i dijagnosticirati prilikom obrade antenatalne hidronefroze. U odabranoj populaciji djece s VUR-om čiji je uzrok povezan s antenatalnom hidronefrozom pogođeno je čak do 80 % dječaka, koji u raznim studijima pokazuju prisutnost višeg stupnja VUR-a u odnosu na djevojčice čiji je VUR povezan s infekcijama mokraćnog sustava (21, 22).

Glavni su ciljevi liječenja VUR-a: prevencija pijelonefritisa, oštećenja bubrežnog parenhima ovisna o VUR-u kao i razvoj kasnih komplikacija poput proteinurije, povišenog krvnog tlaka, problema u trudnoći kod ženske djece i kronične bubrežne bolesti. Principi terapijskog pristupa temelje se spontanoj rezoluciji VUR-a tijekom vremena kao i na činjenici da se prevencijom infekcija mokraćnog sustava značajno smanjuje rizik za kirurškom intervencijom. Terapijski pristup može biti konzervativan, koji uključuje opservaciju antibiotsku profilaksu te kirurški,

## UVOD

koji može uključivati: endoskopski pristup, otvoreni pristup ili minimalno-invazivni pristup. Kirurškim se načinom liječenja uglavnom pristupa u odabrane djece u kojoj je VUR uzrok ili značajan rizik za oštećenje bubrežnoga parenhima ili su već razvijene komplikacije VUR-a (9, 17, 23 – 25).

### **1.2 Intrarenalni refluks i refluksna nefropatija**

Intrarenalni refluks (IRR) predstavlja intrarenalno širenje vezikoureteralnoga refluksa prema kanalnome sustavu bubrega, odnosno označava stanje u kojem dolazi do refluksnog tijeka urina prema sabirnim kanalčićima bubrega. Prisutnost IRR-a predstavlja značajni rizični čimbenik za razvoj refluksne nefropatije jer omogućuje urinu direktni ulaz u bubrežni parenhim. Refluksnom nefropatijom naziva se ožiljčenje bubrega povezano s VUR-om, a označava strukturno i funkcionalno oštećenje refluksnog bubrega. Ranije su studije pokazivale da se incidencija IRR-a dijagnosticiranog mikcijskom cistouretrografijom (MCUG) kreće između manje od 1 % pa čak do 10 % (26, 27).

Pojavnost IRR-a dovodi se u usku vezu sa strukturnim karakteristikama renalnih papila. Papile konveksnih oblika posjeduju kosi završetak kanalčića koji stvara valvularni učinak i štiti od retrogradnoga tijeka urina prema medularnim sabirnim kanalčićima. Za razliku od njih, papile konkavnih oblika imaju kanalčice koji završavaju pod pravim kutem. Krajevi tih kanalčića ostaju i dalje otvoreni u stanju povišenog intrapelvičnoga tlaka što dovodi do pojave IRR-a. Papile konkavna oblika najvećim su dijelom distribuirane na polovima bubrega gdje je ujedno i najčešće prisutan IRR kao i ožiljčenje (28, 29).

Dva su temeljna mehanizma za koje se smatra da imaju najvažniju ulogu u patogenezi refluksne nefropatije: bubrežno ožiljčenje povezano s inficiranim refluksnim urinom te prirođena refluksna nefropatija, strukturno obilježena renalnom displazijom. Stoga prisutnost inficiranog refluksnoga urina u parenhimu značajno povećava rizik od pojave ožiljčenja bubrežnog parenhima. Ukoliko je urin inficiran, takvo stanje može biti uzrokom stvaranja endotoksina što pak može dovesti do upalne reakcije, fibroze parenhima bubrega te eventualne pojave ožiljčenja. Bubrežno je ožiljčenje značajno usporenije u odsustvu inficiranoga urina, no za razliku od toga ukoliko je urin inficiran, bubrežno se ožiljčenje može formirati čak u vremenskom intervalu kraćem od četiri tjedna (30, 31).

U istraživanju koje su proveli Ransley i Risdon dokazano je da se aktivnim liječenjem bakteriurije antibioticima snižava učestalost pojave i stupanj ožiljčenja bubrega. U istraživanju

## UVOD

provedenom na svinjama s VUR-om i IRR-om, pokazano je da bubrežno ožilčenje nastupa samo ukoliko su istodobno prisutni i VUR i bakteriurija. U slučaju prisutnosti sterilnoga urina, postojanje parcijalne opstrukcije uretre može dovesti do povišenja intravezikalnog tlaka i dovesti do ožilčenja bubrežnog parenhima (32, 33).

Međutim, novije studije navode da refluks sterilnim urinom može dovesti do bubrežnog ožilčenja djelovanjem povratnoga tlaka, još nazvanim i „učinkom vodenog čekića“. Teški oblici IRR-a uzrokovani refluksom sterilnog urina povezani su s destruktivnim promjenama bubrežnih kanalića, atrofičnim promjenama bubrežnog parenhima te konačnim ožilčenjem. Posebice u novorođenčadi, bubreg je osjetljiv na povišene vrijednosti tlakova u kanalnom sustavu stoga se IRR može razviti već i pri blagome porastu intrapelvičnog tlaka (2, 34, 35).

### **1.3 Kontrastom osnažena mikcijska urosonografija kao dijagnostička metoda**

Dijagnostika vezikoureteralnog refluksa temelji se na trima osnovnim dijagnostičkim metodama: mikcijska cistouretrografija, radionuklidna cistografija te danas najsuvremenija i najprihvatljivija dijagnostička metoda – kontrastom osnažena mikcijska urosonografija (kMUS, eng. *ceVUS – contrast enhanced voiding urosonography*). Kontrastom osnažena mikcijska urosonografija pokazuje izrazito visoku osjetljivost koja se kreće u intervalu između 80 % i 100 %, uz izrazito visoku specifičnost koja se pak kreće u intervalu između 77 % i 97 %. Posljednjih godina zahvaljujući razvoju ultrazvučne tehnologije i ultrazvučnim kontrastnim sredstvima druge generacije, kMUS je postala rutinska dijagnostička metoda u mnogim svjetskim centrima.

kMUS se izvodi bez uporabe ionizirajućega zračenja, sedacije, trajnog urinarnoga katetera te pokazuje visoku specifičnost i osjetljivost uz odličan uvid u anatomske detalje (29, 36 – 39).

Prva uporaba ultrazvučnog kontrastnog sredstva za dijagnosticiranje VUR-a datira još iz 1994. godine koja se temeljila na reflektirajućim albuminima, a ubrzo su u uporabu došla kontrastna sredstva čija je osnova bila galaktoza vezana na mikromjehuriće. Glavni nedostatak ultrazvučnih kontrastnih sredstava prve generacije bilo je njihovo kratko trajanje neposredno nakon aplikacije (do 5 minuta) što je pak značajno promijenjeno nakon što su ultrazvučna kontrastna sredstva sa stabilizirajućim mikromjehurićima postala standard. Široku primjenu ultrazvučnih sredstava druge generacije znatno su olakšali brojni benefiti kao što su: dulje

## UVOD

trajanje nakon primjene te značajno bolja homogena kontrastnost čime se uvelike olakšala detekcija VUR-a. Najčešće korišteno ultrazvučno kontrastno sredstvo druge generacije jest *Sonovue* kojeg čine lipidni mikromjehurići sumporova heksaklorida, a čija je sigurnost nakon intravezikalne primjene značajno ispitivana te je ustanovljeno da ne postoje nuspojave povezane s intravezikalnom primjenom (40 – 42).

Prema najnovijem algoritmu Hrvatskog pedijatrijskog nefrološkog društva iz 2018. godine indikacije za kMUS su: prva febrilna infekcija mokraćnog sustava uz patološki nalaz ultrazvuka mokraćnog sustava (manji bubreg, dilatacija kanalnog sustava bubrega i/ili uretera, promijenjena kortikomedularna diferencijacija te refluksna nefropatija) i/ili atipične infekcije mokraćnog sustava (infekcija s ne-*E.coli* bakterijama, sepsa, povišena razina kreatinina, masa u abdomenu) i/ili pozitivna obiteljska anamneza na VUR ili ponavljane infekcije mokraćnog sustava uz uredan ultrazvučni nalaz (43).

Vezikoureteralni se refluks prikazuje kMUS-om mikromjehurićima ultrazvučnog kontrasta iz mokraćnoga mjehura u uretere, a potencijalno i u kanalni sustav bubrega. Ukoliko se dijagnoza ne uspije postići već prilikom prvoga pokušaja, savjetuje se ponoviti proceduru, uz ponovno punjenje mokraćnoga mjehura (multiciklička studija). Studije pokazuju da se 25 % i više dijagnoza VUR-a postavlja u drugom ciklusu mikcijske urosonografije (eng. VUS – *voiding urosonography*) (44).

Većina smjernica preporuča ultrazvuk bubrega i mokraćnog mjehura kao prvi slikovni prikaz u sve djece, od 2 do 4 tjedna nakon prve febrilne infekcije mokraćnog sustava s ciljem detekcije anomalije bubrega i mokraćnog sustava kao i detekcije dilatacije mokraćnog sustava (45).

Kod nekih se pacijenata s VUR-om i/ili IRR-om indicira DMSA (eng. *dimercapto succinic acid*) scintigrafija bubrega u kojoj se upotrebljava radiofarmak tehnećij-99m (Tc-99m) kao izvor radioaktivnog zračenja. DMSA scintigrafija bubrega (statička scintigrafija) omogućuje preciznu detekciju akutnog pijelonefritisa i kasnog bubrežnoga ožiljenja. Uz statičku scintigrafiju bubrega, postoji i dinamička scintigrafija bubrega koja prije svega omogućuje uvid u postojanje opstruktivnih smetnji bubrega kao i izračunavanje separativnih funkcija pojedinih bubrega koje pak doprinose ukupnoj bubrežnoj funkciji. U dinamičkoj se scintigrafiji bubrega kao radiofarmaci upotrebljavaju Tc-99m DTPA (dietilen-triamino-pentaocetna kiselina; eng. *diethylene triamine pentaacetic acid*) i Tc-99m MAG3 (merkaptacetiltriglicin; eng. *mercaptoacetyltriglycine*) (46, 47).

## UVOD

Prednosti korištenja kMUS-a kao dijagnostičke metode u odnosu na MCUG su brojne. Među značajnijima su svakako visoka doza sigurnosti i odsustvo ionizirajućeg zračenja. Ne manje važno, kMUS pokazuje visoki ako ne i viši stupanj osjetljivosti u odnosu na MCUG. Mikcijska cistouretrografija pokazuje ograničenje u otkrivanju intermitentne anomalije kao što je VUR. Glavni nedostatak kMUS-a mogu biti artefakti koji se javljaju uz kretanje ili intestinalne plinove koji mogu oponašati kontrastne mikromjehuriće, a posebno se često javljaju u slabije suradljive djece te je stoga izuzetno važno iskustvo ispitivača. Izvođenje kMUS-a traje duže u odnosu na MCUG što određene studije smatraju manom dok druge smatraju prednošću, budući da multicikličke studije pokazuju viši postotak otkrivanja VUR-a i/ili IRR-a. Pomoću MCUG-a moguće je detaljnije prikazati uretru i stijenku mokraćnog mjehura, ali novije generacije UZV aparata i veliko iskustvo ispitivača omogućuju odličan prikaz donjeg mokraćnog sustava i ultrazvučnom metodom (48 – 51).

Napredak ultrazvučne tehnologije i razvoj nove generacije kontrastnih sredstava donio je posljednjih godina revoluciju u dijagnostici vezikoureteralnog refluksa, najvažnije anomalije mokraćnog sustava u dječjoj dobi (42). Veliki broj istraživanja proveden je na djeci s VUR-om i/ili IRR-om u mnogim zemljama, dok na populaciji djece u KBC-u Osijek nikada nisu rađene slične studije.

## CILJEVI

### 2. CILJEVI

Ciljevi su ovog presječnoga istraživanja s povijesnim podacima:

1. Ispitati učestalost vezikoureteralnog refluksa i intrarenalnog refluksa u djece koja su dijagnostički obrađena kMUS-om u razdoblju od 1. 2. 2019. do 1. 2. 2023. godine na Klinici za pedijatriju, KBC Osijek.
2. Ispitati povezanost stupnja vezikoureteralnog refluksa i intrarenalnog refluksa s dobi i spolom pacijenata.
3. Ispitati povezanost nalaza scintigrafije bubrega s nalazima kontrastom osnažene mikcijske urosonografije u djece s vezikoureteralnim refluksom.

### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1 Ustroj studije**

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek.

#### **3.2 Ispitanici**

Ispitanici su bila djeca u dobi od rođenja do 18 godina koja su prvi puta upućena na kontrastom osnaženu mikcijsku urosonografiju u razdoblju od 1. 2. 2019. godine do 1. 2. 2023. godine na Klinici za pedijatriju, KBC Osijek.

Uveo se sistem šifriranja prema kojem nije moguće utvrditi identitet osobe čiji su podaci korišteni u daljnjem tijeku istraživanja.

Iz istraživanja su isključeni pacijenti s kontrolnim kMUS-om te pacijenti koji su prvi puta obrađeni kMUS-om izvan navedenog vremenskog razdoblja.

Ukupan broj ispitanika koji je prvi puta obrađen kMUS-om iznosio je 347, a od toga je 116 pacijenata imalo VUR.

Podaci su bili prikupljeni tijekom travnja i svibnja 2023. godine na Klinici za Pedijatriju, KBC Osijek.

### 3.3 Metode

Podaci su se uzimali iz bolničkog informacijskog sustava te su potom uneseni u program Microsoft Excel 365. Tijekom istraživanja prikupljene su sljedeće varijable:

- 1) Dob ispitanika
- 2) Spol ispitanika (muški ili ženski)
- 3) Indikacija (prva uroinfekcija, ponavljane uroinfekcije, prirođena hidronefroza, poremećaji mokrenja, neurogeni mjehur, udružene anomalije mokraćnog sustava i ostalo)
- 4) Laboratorijski nalazi
  - a) leukociti u krvi (pacijenti raspoređeni u dvije kategorije: do  $20 \times 10^9 / L$  te  $20 \times 10^9 / L$  i iznad)  
-referentne su vrijednosti:  $3,4 - 9,7 \times 10^9 / L$
  - b) C reaktivni protein (pacijenti raspoređeni u tri kategorije: do 50 mg/L, od 50 do 100 mg/L te 100 mg/L i iznad)  
-referentne su vrijednosti: CRP < 2,8 mg/ L
  - c) Prokalcitonin  
-referentne su vrijednosti: prokalcitonin < 0,05  $\mu g/ L$
- 5) Uzročnik uroinfekcije (*Escherichia coli* ili non *Escherichia coli*)
- 6) Nalaz ultrazvuka bubrega (patološki ili uredan)  
- patološki nalaz UZV: manji bubreg, dilatacija uretera i/ili kanalnog sustava bubrega, slabija kortiko-medularna diferencijacija i refluksna nefropatija



## ISPITANICI I METODE

### 7) Nalaz kontrastom osnažene mikcijske urosonografije

- a) stupanj vezikoureteralnog refluksa (I. – V.)
- b) strana vezikoureteralnog refluksa (lijeva ili desna)
- c) postojanje intrarenalnog refluksa (da ili ne)
- d) strana intrarenalnog refluksa (lijeva ili desna)

### 8) Nalaz statičke scintigrafije – DMSA

-postojanje postupalnih promjena ili ožilčenja bubrega (patološki nalaz)

-odsustvo postupalnih promjena ili ožilčenja bubrega (uredan nalaz)

### 9) Nalaz dinamičke scintigrafije – MAG3

-apsolutna razlika separatne funkcije lijevog i desnog bubrega do 0,1 označava uredan nalaz, dok sve iznad 0,1 označava patološki nalaz

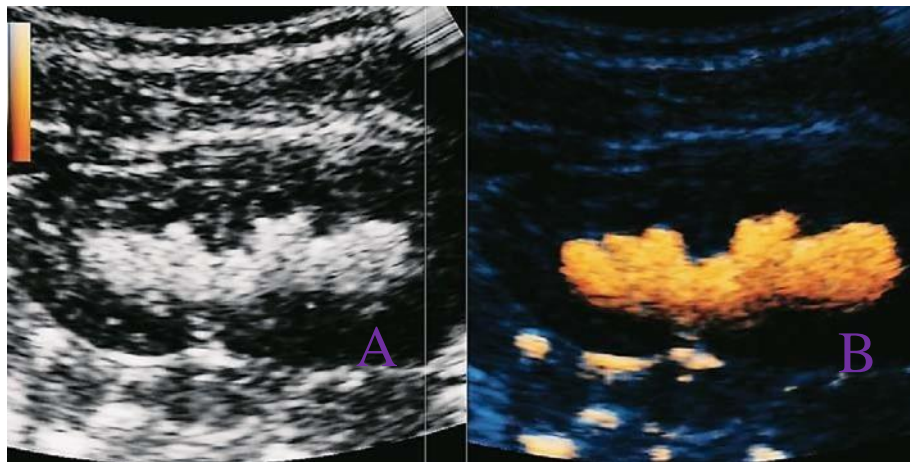
Korišten je GE Logiq 8 ultrazvučni uređaj (proizvođač: Medicom; sjedište: Zagreb, Hrvatska), konveksna i linearna sonda (5,0 – 10 MHz) te ultrazvučno kontrastno sredstvo druge generacije (*Sonovue*) koncentracije 0,5 – 1,0 %. Proizvođač ultrazvučnog kontrastnog sredstva *Sonovue* je Bracco International B.V. sa sjedištem u Amsterdamu, Nizozemska. Kontrastom osnažena mikcijska urosonografija zasniva se na prikazu mikromjehurića ultrazvučnog kontrastnog sredstva koji se prikazuju u boji na podlozi ultrazvučnog prikaza B-moda (siva skala). kMUS se izvodio na način da se prvotno fiziološkom otopinom ispuni mokraćni mjehur te se potom instilirao ultrazvučni kontrast u koncentraciji od 0,5 do 1,0 % instiliranog volumena fiziološke otopine (kontrastno sredstvo druge generacije, *Sonovue*). Istodobno s time, lumen se mokraćnog mjehura se ispunjavao do očekivanog kapaciteta za dob te se uz podršku kontrast osjetljivog softvera homogeno kontrastno opacificirao.

Nakon što se mokraćni mjehur ispunio odgovarajućim volumenom ultrazvučnog kontrastnog sredstva, ultrazvučno se prikazuje retrovezikalni prostor, odnosno prostor trigonuma i ureteralnih ušća kako bi se zapazilo širenje ultrazvučnog kontrasta iz mokraćnog mjehura u prevezikalne odsječke uretera. Ukoliko je prisutan refluks može se uočiti tijekom ultrazvučnog kontrasta kroz uretere dok prisutnost ultrazvučnog kontrastnog sredstva u kanalnom sustavu bubrega predstavlja vjerodostojan kriterij za vezikoureteralni refluks.

Kako bi se utvrdio stupanj vezikoureteralnog refluksa, potrebno je ustanoviti maksimalni stupanj dilatacije kanalnog sustava bubrega i uretera, i to za vrijeme sistole i za vrijeme dijastole. Ukoliko je potrebno, moguće je učiniti softversku suptrakciju ultrazvučne slike B-moda te prikazati samo kontrast (eng. *contrast only*) u kanalnom sustavu bubrega, odnosno

ISPITANICI I METODE  
ureterima i mokraćnom mjehuru (Slika 1).

Intrarenalni refluks prisutan je kada dolazi do intraparenhimnog širenja kontrasta (52).



Slika 1. Kontrastom osnažena mikcijska urosonografija. Prikaz refluksa ultrazvučnim kontrastnim sredstvom u kanalnom sustavu bubrega softverom osjetljivim na kontrast.

(izvor: fotografirala prof. dr. sc. Andrea Cvitković Roić)

A) B mod prikaz

B) softver osjetljiv na kontrast, kodirano bojom

### 3.4 Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim varijablama testirane su Hi-kvadrat testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Kontinuirani podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona, zbog razdiobe koja ne slijedi normalnu. Razlike u kontinuiranim varijablama testirale su se Mann Whitneyevim U testom (uz iskazanu razliku i 95% raspon pouzdanosti), a između tri nezavisne skupine Kruskal Wallisovim testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.006 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

## REZULTATI

### 4. REZULTATI

Istraživanje je bilo provedeno na 347 djece od kojih je 129 (37,2 %) bilo muškog, a 218 (62,8 %) ženskog spola. Najčešća je indikacija bila prva uroinfekcija koju je imalo 121 (34,9 %) dijete, dok je ponavljane uroinfekcije imalo 111 (32,0 %) djece. Dilatirajući refluks (III. i IV. stupanj) imalo je 59 (50,9 %) djece, dok je nedilatirajući refluks (I. i II. stupanj) imalo 57 (49,1 %) djece. S obzirom na stranu VUR-a, kod 54 (47,0 %) djece VUR je bio smješten s lijeve strane. Uzročnik uroinfekcije je kod 185 (79,7 %) djece bila *E.coli*. Od djece koja su imala nalaz UZV (318 djece), statičke (133 djece) te dinamičke scintigrafije bubrega (219 djece), patološki je UZV nalaz imalo 136 (42,8 %) djece, statičke scintigrafije njih 35 (26,3 %), dok je 76 (34,7 %) djece bilo s patološkim nalazom dinamičke scintigrafije bubrega. Intrarenalni refluks (IRR) imalo je 19 (5,5 %) djece odnosno 16,7 % djece sa refluksom (Tablica 1).

## REZULTATI

Tablica 1. Opća i klinička obilježja djece

	Broj (%) djece
<b>Spol</b>	
Muški	129 (37,2)
Ženski	218 (62,8)
<b>Indikacija</b>	
Prva uroinfekcija	121 (34,9)
Ponavljane uroinfekcije	111 (32,0)
Udružene anomalije mokraćnog sustava	39 (11,2)
Prirođena hidronefroza	33 (9,5)
Poremećaji mokrenja	28 (8,1)
Neurogeni mjehur	1 (0,3)
Ostalo	14 (4,0)
<b>Prisutan vezikoureteralni refluks (VUR)</b>	
116 (33,4)	
<b>Stupanj VUR-a (n = 116)</b>	
I	10 (8,6)
II	47 (40,5)
III	50 (43,1)
IV	9 (7,8)
V	0 (0,0)
<b>Strana VUR-a (n = 116)</b>	
Desno	29 (25,0)
Lijevo	54 (47,0)
Obostrano	33 (28,0)
<b>Uzročnih uroinfekcije (n = 232)</b>	
<i>E. coli</i> †	185 (79,7)
non <i>E. coli</i>	47 (20,3)
<b>Patološki nalaz</b>	
Ultrazvuka (n = 318)	136 (42,8)
Statičke scintigrafije bubrega (n = 133)	35 (26,3)
Dinamičke scintigrafije bubrega (n = 219)	76 (34,7)
<b>Postojanje intrarenalnog refluksa (IRR)</b>	
19 (5,5)	

† *Escherichia coli*

Medijan dobi djece bio je 1,4 godine (interkvartilnog raspona od 0,6 do 5,1 godina) u rasponu od mjesec dana do 17,6 godina. U Tablici 2. prikazane su vrijednosti biokemijskih upalnih obilježja i nalaz dinamičke scintigrafije bubrega (Tablica 2).

## REZULTATI

Tablica 2. Biokemijska obilježja upale i nalaz dinamičke scintigrafije bubrega

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon do najmanje do najveće vrijednosti
CRP ‡ (mg / L)	27,5 (8,9 – 79,85)	0,20 – 388,1
Leukociti ( $\times 10^9$ / L)	14,2 (9,85 – 20,5)	3,0 – 32,2
Prokalcitonin ( $\mu\text{g}$ / L)	0,79 (0,44 – 3,98)	0,06 – 42,15
Nalaz dinamičke scintigrafije bubrega		
Separatna funkcija lijevog bubrega	0,49 (0,46 – 0,52)	0 – 1
Separatna funkcija desnog bubrega	0,51 (0,48 – 0,54)	0 – 1
Apsolutna razlika	0,06 (0,02 – 0,12)	0 – 1

‡ C reaktivni protein

S obzirom na vrijednosti CRP-a, 30 (18,9 %) djece je imalo vrijednost preko 100 mg / L, a vrijednosti leukocita iznad  $20 \times 10^9$  / L imalo je 43 (28,5 %) djece (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela djece prema vrijednosti CRP-a i leukocita

	Broj (%) djece
Vrijednosti CRP-a ‡ (mg / L)	
do 50	98 (61,6)
50 – 100	31 (19,5)
> 100	30 (18,9)
Vrijednosti leukocita ( $\times 10^9$ / L)	
do 20	108 (71,5)
> 20	43 (28,5)

‡ C reaktivni protein

Od ukupno 218 (62,8 %) djece ženskog spola, značajno je bilo više, njih 83 (72,0 %) s prisutnim VUR-om ( $\chi^2$  test,  $P = 0,02$ ). S obzirom na indikaciju, djece s VUR-om bilo je značajnije više s ponavljanim uroinfekcijama i s poremećajima mokrenja ( $\chi^2$  test,  $P = 0,001$ ), u odnosu na djecu bez VUR-a. U vrijednostima uzročnika uroinfekcije, vrijednostima CRP-a i leukocita, te u patološkom nalazu statičke scintigrafije bubrega nije bilo značajnih razlika u odnosu na to ima li dijete VUR ili ne. Patološki nalaz UZV-a ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) i patološki nalaz dinamičke scintigrafije bubrega ( $\chi^2$  test,  $P = 0,002$ ) nalazio se značajno češće kod djece

## REZULTATI

s VUR-om. Intrarenalni refluks (IRR) nalazio se samo kod 19 (16,7 %) djece s VUR-om (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela djece prema osnovnim i kliničkim obilježjima u odnosu na prisutan VUR

	Broj (%) djece prema prisutnosti VUR-a		P*
	Bez VUR-a	VUR	
<b>Spol</b>			
Muški	96 (42,0)	33 (28,0)	<b>0,02</b>
Ženski	135 (58,0)	83 (72,0)	
<b>Indikacija</b>			
Prva uroinfekcija	85 (36,8)	36 (31)	<b>0,001</b>
Ponavljane uroinfekcije	58 (25,1)	53 (45,7)	
Udružene anomalije mokraćnog sustava	29 (12,6)	10 (8,6)	
Prirođena hidronefroza	26 (11,3)	7 (6,0)	
Poremećaji mokrenja	18 (7,8)	10 (8,6)	
Neurogeni mjehur	1 (0,4)	0 (0,0)	
Ostalo	14 (6,1)	0 (0,0)	
<b>Uzročnih uroinfekcije (n = 232)</b>			
<i>E.coli</i> †	116 (81,1)	69 (77,5)	0,509
non <i>E.coli</i>	27 (18,9)	20 (22,5)	
<b>Vrijednosti CRP-a ‡ (mg / L)</b>			
do 50	63 (65,6)	36 (57,1)	0,23
50 – 100	19 (19,8)	11 (17,5)	
> 100	14 (14,6)	16 (25,4)	
<b>Vrijednosti leukocita (x10<sup>9</sup> / L)</b>			
do 20	68 (77,0)	40 (63,5)	0,065
> 20	20 (23,0)	23 (36,5)	
<b>Patološki nalaz</b>			
Ultrazvuka	64 (31,7)	72 (62,1)	<b>&lt;0,001</b>
Statičke scintigrafije bubrega	20 (24,4)	15 (29,4)	0,524
Dinamičke scintigrafije bubrega	38 (27,3)	38 (47,5)	<b>0,002</b>
Postojanje intrarenalnog refluksa (IRR)	0 (0,0)	19 (16,7)	-

\* $\chi^2$  test; † *Escherichia coli*; ‡ C reaktivni protein

## REZULTATI

Nije bilo značajnih razlika u dobi djece, biokemijskim obilježjima upale, kao ni u separatoj funkciji lijevog ili desnog bubrega, dok je apsolutna razlika separato funkcije značajno bila veća kod djece s VUR-om (Mann Whitney U test,  $P = 0,005$ ) (Tablica 5).

Tablica 5. Razlike u dobi, biokemijskim obilježjima upale te nalazu dinamičke scintigrafije bubrega u odnosu na prisutnost VUR-a

	Medijan (interkvartilni raspon) prema VUR-u		Razlika	95% CI	P*
	Bez VUR-a	VUR			
Dob (godine)	1,45 (0,6 – 5,6)	1,7 (0,7 – 4,1)	-0,1	-0,5 do 0,2	0,60
CRP ‡ (mg / L)	26,75 (9,05 – 71,3)	30,1 (8,5 – 104)	2,2	-6,3 do 13,7	0,64
Leukociti ( $\times 10^9$ / L)	13,8 (9,75 – 19)	16 (10,25 – 21,1)	1,1	-1,3 do 3,4	0,37
Prokalcitonin ( $\mu\text{g}$ / L)	0,85 (0,5 – 7,45)	0,76 (0,39 – 2,58)	-0,18	-3,84 do 0,5	0,48
Separatna funkcija lijevog bubrega	0,49 (0,46 – 0,51)	0,49 (0,44 – 0,52)	-0,01	-0,02 do 0,01	0,45
Separatna funkcija desnog bubrega	0,51 (0,49 – 0,54)	0,51 (0,48 – 0,56)	0,01	-0,01 do 0,02	0,45
Apsolutna razlika	0,04 (0,02 – 0,1)	0,08 (0,04 – 0,14)	0,02	0 do 0,04	<b>0,005</b>

CI – raspon pouzdanosti razlike; \* Mann Whitney U test; ‡ C reaktivni protein

Iako je bio prisutan veći udio muške djece s IV. stupnjem VUR-a (12,1 %) u odnosu na djecu ženskog spola (6,0 %), nije bilo značajne statističke razlike u raspodjeli djece prema stupnju VUR-a u odnosu na spol ( $P = 0,643$ ) (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela djece prema stupnju VUR-a u odnosu na spol

Stupanj VUR-a	Broj (%) djece prema spolu			P*
	Muški (n = 33)	Ženski (n = 83)	Ukupno (n = 116)	
I	2 (6,1)	8 (9,6)	10 (8,6)	0,643
II	14 (42,4)	33 (39,8)	47 (40,5)	
III	13 (39,4)	37 (44,6)	50 (43,1)	
IV	4 (12,1)	5 (6,0)	9 (7,8)	

\* $\chi^2$  test



## REZULTATI

Dilatirajući refluks (III i IV. stupanj) značajno se češće pojavljivao u djece mlađe od jedne godine, dok se nedilatirajući refluks (I. i II. stupanj) češće pojavljivao u djece starije od jedne godine ( $P = 0,002$ ) (Tablica 7).

Tablica 7. Raspodjela djece prema stupnju VUR-a u odnosu na dob

	Broj (%) djece prema dobi			P*
	≤ 1 godine (n = 47)	> 1 godine (n = 69)	Ukupno (n = 116)	
Stupanj VUR-a				
I	1 (2,2)	9 (13,0)	10 (8,6)	
II	15 (31,9)	32 (46,4)	47 (40,5)	<b>0,002</b>
III	23 (48,9)	27 (39,1)	50 (43,1)	
IV	8 (17,0)	1 (1,5)	9 (7,8)	

\* $\chi^2$  test

Nije bilo značajne razlike u raspodjeli djece prema spolu u odnosu na prisutnost intrarenalnog refluksa, dok djeca s III. i IV. stupnjem VUR-a značajnije češće su imala i intrarenalni refluks ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 8).

Tablica 8. Raspodjela djece prema spolu i stupnju VUR-a u odnosu na prisutnost intrarenalnog refluksa

	Broj (%) djece prema prisutnosti IRR-a			P*
	Bez IRR-a (n = 97)	IRR (n = 19)	Ukupno (n = 116)	
Spol				
Muški	26 (26,8)	7 (37,0)	33 (28,0)	
Ženski	71 (73,2)	12 (63,0)	83 (72,0)	0,38
Stupanj VUR-a				
I	9 (9,3)	1 (5,0)	10 (8,6)	
II	46 (47,4)	1 (5,0)	47 (40,5)	<b>&lt;0,001</b>
III	39 (40,2)	11 (58,0)	50 (43,1)	
IV	3 (3,1)	6 (32,0)	9 (7,8)	

\* $\chi^2$  test

Iako je medijan dobi bio nešto manji kod djece s prisutnim IRR-om nije se razlikovao značajno od djece koja nemaju IRR (Tablica 9).

## REZULTATI

Tablica 9. Razlika u dobi djece u odnosu na prisutnost IRR-a

	Medijan (interkvartilni raspon) prema IRR-u		Razlika	95% CI	P*
	Bez IRR-a (n = 97)	IRR (n = 19)			
Dob (godine)	1,8 (0,7 – 4,2)	0,8 (0,5 – 3,8)	-0,2	-1,5 do 3	0,34

CI – raspon pouzdanosti razlike; \* Mann Whitney U test

Iako je bio veći udio djece koja su mlađa od jedine godine s IRR-om u odnosu na djecu koja su starija od jedne godine, statistički nije bilo značajne razlike u dobi djece sa i bez IRR (Tablica 10).

Tablica 10. Raspodjela djece prema dobi s obzirom na prisutnost IRR-a

Dob	Broj (%) djece		P*
	Bez IRR-a (n = 97)	IRR (n = 19)	
≤ 1 godine	37 (38,0)	10 (52,0)	0,239
> 1 godine	60 (62,0)	9 (48,0)	

\* $\chi^2$  test

Bez prisutnog je VUR-a bilo 231 (66,6 %) dijete, s VUR-om ali bez IRR bilo je njih 97 (28,0 %), dok je VUR i IRR imalo 19 (5,4 %) djece. Nije bilo značajne razlike u raspodjeli djece prema spolu i prema skupinama (Tablica 11).

Tablica 11. Raspodjela djece prema spolu i prema skupinama po VUR-u i IRR-u

Spol	Broj (%) djece			Ukupno (n = 347)	P*
	Bez VUR-a (n = 231)	VUR bez IRR (n = 97)	VUR+IRR (n = 19)		
Muški	96 (42,0)	26 (27,0)	7 (37,0)	129 (37,0)	0,06
Ženski	135 (58,0)	71 (73,0)	12 (63,0)	218 (63,0)	

\* $\chi^2$  test

Iako je medijan dobi djece s VUR-om i IRR-om bio manji, nije bilo statistički značajne razlike u dobi djece u odnosu na promatrane skupine (Tablica 12).

## REZULTATI

Tablica 12. Razlike u dobi djece u odnosu na skupine prema VUR-u i IRR-u

	Medijan (interkvartilni raspon)			<i>P</i> *
	Bez VUR-a (n = 231)	VUR bez IRR (n = 97)	VUR+IRR (n = 19)	
Dob (godine)	1,45 (0,6 – 5,9)	1,80 (0,7 – 4,2)	0,80 (0,5 – 3,8)	0,54

CI – raspon pouzdanosti razlike; \* Kruskal Wallis test

### 5. RASPRAVA

U ovoj su provedenoj studiji ispitanici bila djeca u dobi od rođenja do 18 godina života koja su prvi puta upućena na kontrastom osnaženu mikcijsku urosonografiju u razdoblju od 1. 2. 2019. godine do 1. 2. 2023. godine na Klinici za pedijatriju, KBC Osijek.

Ukupno je kMUS-om dijagnostički obrađeno 347 djece, od kojih je 33,4 % djece imalo VUR, što upućuje na činjenicu da je gotovo svako treće dijete imalo VUR. U ukupnom je uzorku bilo 129 (37,2 %) dječaka i 218 (62,8 %) djevojčica što potvrđuje rezultate i drugih autora prema kojima su općenito infekcije mokraćnog sustava i vezikoureteralni refluks češći u ženske djece (6, 53, 54).

Za usporedbu, u studiji Rubelj i suradnika, u kojoj je sudjelovalo ukupno 183 djece, u njih 38,9 % utvrđen je VUR. S obzirom na stupanj VUR-a, najučestaliji je bio VUR II. stupnja (60,3 %) iza kojeg je slijedio VUR III. stupnja (29,4 %) (55). Za razliku od spomenute studije, u ovoj je studiji nešto manji udio djece s novootkrivenim VUR-om te se češće javljao VUR III. stupnja u odnosu na II. stupanj, dok s obzirom na stranu, VUR se značajno češće pojavljivao na lijevoj strani u odnosu na desnu stranu ili obostrano.

Nadalje, u studiji Cvitković-Roić i suradnika, koja je najveća do sada publicirana studija sa 5153 djece koji su dijagnostički obrađeni kMUS-om, u njih 1959 (38,0 %) bio je otkriven VUR, što je identično studiji Rubelje i suradnika (56). U obje ove studije nisu analizirani samo rezultati prve kontrastne mikcijske urosonografije već i kontrolne kod djece s već prisutnim VUR-om što bi mogao biti razlog veće učestalosti VUR-a u navedenim studijama u usporedbi s našim rezultatima.

U ovoj su studiji najčešće indikacije za izvođenje kMUS-a bile prva uroinfekcija (34,9 %) i ponavljane uroinfekcije (32,0 %). U studiji Martinsa i suradnika najčešća indikacija za izvođenje kMUS-a bile su ponavljane uroinfekcije (29,5 %) kao i u brojnim drugim studijama što upućuje da je prisutnost VUR-a usko povezana s ponavljanim uroinfekcijama koje su najčešći pokazatelj moguće anomalije mokraćnog sustava te u dječjoj dobi nužno zahtijevaju daljnju dijagnostičku obradu. (19, 36, 57).

Dosadašnja su istraživanja pokazala da je prevalencija VUR-a u djece bez prisutne infekcije mokraćnog sustava u anamnezi poprilično niska. Kada su se usporedili podaci iz različitih studija, uočeno je da se VUR pojavljuje u samo 4 od 1095 zdrave novorođenčadi i djece (58). Bailey u svojoj studiji navodi kako se prevalencija VUR-a u djece bez IMS kreće

## RASPRAVA

između 0,4 i 1,8 % te naglašava povezanost ponavljanih uroinfekcija i VUR-a koji su u kombinaciji najvažniji rizični čimbenici za razvoj refluksne nefropatije (59).

Procjenjuje se da se VUR pojavljuje s učestalošću od 10,0 do 51,4 % u djece s dijagnosticiranim prvim uroinfekcijama (60). Općenito, VUR kao jedna od najčešćih urogenitalnih anomalija pogađa 1,0 – 2,0 % sve djece međutim učestalost se povećava na čak svako treće dijete ukoliko postoji prisutnost uroinfekcije u anamnezi što potvrđuju i naši rezultati (61).

Analizirajući obilježja upale (CRP, leukociti, prokalcitonin) kod naših pacijenata s uroinfekcijom nismo našli statistički značajnu razliku u visini ovih obilježja u skupini djece s VUR-om u odnosu na one bez refluksa. U ovoj su studiji kao i u studiji Rubelj i suradnika u više od 50 % djece bile zastupljene uroinfekcije s nižim vrijednostima upalnih obilježja (CRP do 50 mg / L; leukociti do  $20 \times 10^9 / L$ ) što ukazuje da težina IMS i vrijednosti CRP-a, leukocita u krvi te prokalcitonina ne mogu sami biti indikatori VUR-a (55).

Medijan je dobi naših pacijenata bio 1,4 godine (interkvartilnog raspona od 0,6 do 5,1 godina) u rasponu od mjesec dana do 17,6 godina. U studiji Rubelj i suradnika, medijan je dobi djece iznosio 1,7 godina, dok je u studiji Martinsa i suradnika iznosio 2,02 godine na temelju čega se uočava da su naši ispitanici bili mlađi prilikom prve dijagnostičke obrade kMUS-om (55, 57). U studiji Cvitković-Roić i suradnika, medijan dobi djece iznosio je 11 mjeseci što pokazuje da su djeca u spomenutoj studiji ranije bila upućena na kMUS u odnosu na našu studiju (56). Razlike u dobi uočavaju se najvjerojatnije iz razloga što su u većini studija uključeni i pacijenti sa kontrolnom cistografijom koja se najčešće izvodi jednu do dvije godine nakon prve dijagnostičke obrade te su stoga češće uključena i djeca starijih dobi skupina. Što ranije postavljena indikacija te opravdano upućivanje djeteta na kMUS može imati značajan utjecaj na uspjeh liječenja kao i na prognozu bolesti. Nепреpoznat i neliječen VUR usko je povezan s oštećenjem bubrežne funkcije te s razvojem ožilčenja bubrega, proteinurije, arterijske hipertenzije i bubrežne insuficijencije (25, 62).

Brojne studije pokazuju da se VUR češće pojavljuje u ženske djece, ali je u njih većinom nižeg stupnja dok je u muške djece češći dilatirajući VUR IV. i V. stupnja (63 – 65). I u našoj je studiji u skupini djece sa VUR-om (116 djece) značajno veća zastupljenost djece ženskog spola (71,6 %) u odnosu na djecu muškog spola. U studiji Chanda i suradnika, incidencija je VUR-a značajno veća u skupini djece ženskog spola u odnosu na muški spol te u djece najmlađe dobne skupine (do druge godine života) u odnosu na djecu starijih dobnih skupina (6).

## RASPRAVA

Za razliku od studije Chanda i suradnika, u našoj studiji ne postoji povezanost između dobi djece i incidencije VUR-a. Od djece s VUR-om njih 40,5 % bilo je mlađe od 12 mjeseci dok je čak 59,5 % djece bilo starije od godine dana. No, Chand i suradnici analizirali su samo djecu s IMS. U odnosu na druge studije, u našoj skupini pacijenata bilo je nešto više djece sa poremećajima mokrenja (28 djece) od kojih je čak 35,7 % imalo VUR što je mogući razlog da su naši pacijenti s VUR-om stariji u odnosu na neke druge studije u kojima je više pacijenata s uroinfekcijama ili prirođenom hidronefrozom kao glavnim indikacijama za kMUS. U studiji Rubelj i suradnika, 33 pacijenta (9,5 %) upućeno je na kMUS zbog prenatalno dijagnosticirane hidronefroze što odgovara rezultatima i drugih studija (55). Incidencija se VUR-a kod prirođene hidronefroze kreće između 17,0 % i 37,0 % dok u našoj studiji ona iznosi 21,2 % što odgovara rezultatima drugih autora (66 – 68).

Iako u ovoj studiji nije uočena povezanost između spola djece s obzirom na stupanj VUR-a, uočena je povezanost između dobi djece s obzirom na stupanj VUR-a dok istodobno brojne studije pokazuju pozitivnu korelaciju između spomenutih obilježja (69, 70). Kod naših pacijenata značajno se češće dilatirajući refluks (stupnjevi III i IV) pojavljuje u djece mlađe od godine dana dok se niži stupnjevi VUR-a (stupnjevi I i II) češće pojavljuju u djece starije od godine dana. Rubelj i suradnici nalaze da u skupini djece s uroinfekcijama dječaci češće obolijevaju od visokog stupnja VUR-a (stupnjevi IV i V), dok djevojčice češće obolijevaju od umjerenog stupnja VUR-a (stupanj II i III) (55). Studija Cvitković-Roić i suradnika navodi kako je najveći broj djece s IV. stupnjem VUR-a predominantno mlađe od 12 mjeseci te zaključuje da što je dijete mlađe postoji veća vjerojatnost višeg stupnja VUR-a (56).

S obzirom na uzročnika uroinfekcije (*E.coli* / non *E.coli*), vrijednosti CRP-a, leukocita i prokalcitonina u našoj je studiji pokazano da ne postoji statistički značajna razlika između djece s VUR-om i djece bez VUR-a. Identični rezultati uočeni su i u studiji Rubelj i suradnika (55). Rezultati ove i spomenute studije upućuju da težina uroinfekcije nije povezana s VUR-om.

U ovoj studiji nije uočena češća pojava patološkog nalaza statičke scintigrafije bubrega u djece s VUR-om u odnosu na djecu bez VUR-a. U studiji Chroustová i suradnika kod 207 djece s primarnim VUR-om učinjena je DMSA scintigrafija bubrega. 92 (44,0 %) djece imalo je asimetričnu diferencijalnu bubrežnu funkciju (manju od 45,0 %), 122 (59,0 %) djece imalo je prisutne promjene u bubrežnom parenhimu, 79 (38,0 %) djece imalo je visoki stupanj VUR-a (stupnjevi IV i V). Pacijenti s promjenama bubrežnog parenhima imali su nižu separatnu bubrežnu funkciju i viši stupanj refluksa. Nađeno je da VUR III. stupnja ima češće promjene

## RASPRAVA

na parenhimu bubrega te stoga predstavlja viši rizik za nastanak refluksne nefropatije i zahtjeva intenzivniji terapijski pristup (71).

U studiji Zhanga i suradnika sudjelovalo je ukupno 523 djece od kojih je 397 (75,9 %) imalo patološki nalaz DMSA-e scintigrafije bubrega. U odnosu na ukupan broj djece, broj djece s dilatirajućim VUR-om iznosio je 151 (28,9 %) te je uočena značajno češće pojavljivanje patološkog nalaza DMSA-e scintigrafije bubrega u djece s dilatirajućim VUR-om u odnosu na djecu bez VUR-a ili s niskim stupnjem VUR-a (72). Studija Fouzasa i suradnika otkriva kako DMSA scintigrafija bubrega nije niti dovoljno specifična niti osjetljiva metoda, odnosno komplementarna drugim slikovnim dijagnostičkim metodama za otkrivanje VUR-a (73). Naši rezultati također nisu potvrdili da su promjene u bubrežnom parenhimu nužno povezane s prisutnošću VUR-a, no statička scintigrafija bubrega rađena je kod 133 pacijenata od kojih je samo 15 imalo VUR što je premali uzorak za usporedbu.

Kod 219 naših pacijenata analizirani su rezultati dinamičke scintigrafije bubrega. Nije nađena statistički značajna razlika u separatoj funkciji lijevog i/ili desnog bubrega, dok je apsolutna razlika separatoj funkcije značajno veća kod 38 djece s VUR-om. Razlika u separatoj funkciji bubrega veća od 0,1 mogla bi ukazivati na prisutstvo refluksa, no potreban je veći broj pacijenata za donošenje takvog zaključka.. Za razliku od naše studije u kojoj je otkriveno češće pojavljivanje patološkog nalaza dinamičke scintigrafije u skupini djece s VUR-om u odnosu na djecu bez VUR-a, u studiji Çamlar i suradnika nije uočena povezanost između prisutnosti i stupnja VUR-a te patološkog nalaza MAG3 dinamičke scintigrafije (74). Studija Capone i suradnika naglašava da MAG3 dinamička scintigrafija bubrega s indirektnom cistografijom ima nižu osjetljivost u detekciji bilo kojeg stupnja VUR-a u odnosu na druge slikovne dijagnostičke metode za otkrivanje VUR-a poput MCUG-a ili kMUS-a (75).

U rezultatima naše studije uočeno je značajno češće pojavljivanje patološkog nalaza UZV u skupini djece s VUR-om u odnosu na djecu bez VUR-a. U studiji Naseri i suradnika također je uočeno značajno češće pojavljivanje patološkog nalaza UZV u skupini djece s VUR-om u odnosu na skupinu djece bez VUR-a (76). U retrospektivnoj studiji Blane i suradnika u kojoj je sudjelovalo 493 djece dokumentirana je prisutnost VUR-a u čak 272 od 986 bubrega, a od 272 refluksna bubrega, njih čak 201 (74,0 %) bili su urednog UZV. Autori studije napominju kako UZV bubrega nije niti dovoljno specifična niti osjetljiva metoda za detekciju VUR-a, stoga ne predstavlja pouzdanu screening metodu za otkrivanje VUR-a (77).

## RASPRAVA

Intrarenalni je refluks imalo 19 (16,7 %) djece u skupini djece s VUR-om te nije otkrivena značajna razlika u raspodjeli djece prema spolu u odnosu na prisutnost intrarenalnog refluksa, dok su djeca s III. i IV. stupnjem VUR-a značajnije češće imala intrarenalni refluks. U studiji Cvitković-Roić i suradnika od ukupno 5153 djece koja su dijagnostički obrađena kMUS-om kod 38 % je otkriven VUR, a kod 11,9 % je nađen IRR. Intrarenalni je refluks najčešće bio prisutan uz više stupnjeve VUR-a (stupnjevi IV i V) što potvrđuju i naši rezultati (56). U studiji Cvitković-Roić i suradnika retrogradno su analizirani pacijenti tijekom duljeg vremenskog perioda od 2013. do 2020. godine što bi potencijalno mogao biti razlog nešto niže incidencije IRR-a u tom radu u usporedbi s našim rezultatima s obzirom da je s iskustvom ispitivača i razvojem ultrazvučne tehnologije moguće uočiti više detalja ultrazvučne slike pa tako i mjehuriće kontrastnog sredstva u bubrežnom parenhimu. Također su analizirani i pacijenti sa kontrolnim cistografijama kada se očekuje niža učestalost IRR.

I u studiji Kleina i suradnika uočena je značajno češća pojava IRR-a pri IV. i V. stupnju VUR-a u odnosu na niže stupnjeve s posebice visokom učestalošću pojavljivanja u djece niže životne dobi (78).

Studija Kima i suradnika naglašava da je IRR zaslužan za oko 76,3 % fotonskih defekata koji su pronađeni na DMSA scintigrafiji bubrega te da osim toga spomenuti fotonski defekti značajno češće progrediraju u ožilčenje bubrega (79). Slični zaključci izneseni su u studiji Boubnove i suradnika koja navodi da su nalazi DMSA scintigrafije bubrega češće patološki u grupi djece s IRR u odnosu na skupinu djece bez IRR-a (80).

Iako je medijan dobi djeci s IRR bio nešto manji u odnosu na djecu bez IRR-a, nismo našli statistički značajnu razliku između te dvije skupine. U studiji Šimičić Majce i suradnika uočena je značajna razlika u medijalnoj dobi djece s i bez IRR-a. Intrarenalni se refluks pojavljuje češće u djece mlađe životne dobi s medijanom od 5 mjeseci u odnosu na stariju djecu s medijanom od 15,5 mjeseci (81).



## ZAKLJUČAK

### 6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Učestalost pojave VUR-a u ovoj je studiji iznosila 33,4 % dok je učestalost pojave IRR-a u skupini djece s VUR-om iznosila je 16,7 %
- Značajno se češće dilatirajući refluks (stupnjevi III i IV) pojavljuje u djece mlađe od godine dana dok se niži stupnjevi VUR-a (stupnjevi I i II) češće pojavljuju u djece starije od godine dana.
- Nije pronađena značajna razlika u raspodjeli djece prema stupnju VUR-a u odnosu na spol
- Nije pronađena povezanost između prisutnosti IRR-a i spola djece kao niti između prisutnosti IRR-a i dobi djece
- Uočeno je statistički značajno češće pojavljivanje patološkog nalaza UZV-a i patološkog nalaza dinamičke scintigrafije u djece s VUR-om u odnosu na djecu bez VUR-a međutim nije uočeno češće pojavljivanje patološkog nalaza statičke scintigrafije u djece s VUR-om u odnosu na djecu bez VUR-a

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja.** Ispitati učestalost VUR-a i IRR-a u djece koja su prvi puta dijagnostički obrađena kMUS-om, zatim povezanost VUR-a i IRR-a s obzirom na spol i dob djece te povezanost nalaza kMUS-a s nalazima statičke i dinamičke scintigrafije bubrega.

**Ustroj studije.** Presječna studija s povijesnim podacima.

**Ispitanici i metode.** Podaci su se uzimali iz bolničkog informacijskog sustava na Odjelu za dječju nefrologiju, Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek. U studiju je bilo uključeno 347 djece koja su prvi puta obrađena kMUS-om u razdoblju od 1. 2. 2019. do 1. 2. 2023. godine.

**Rezultati.** U ovoj je studiji učestalost VUR-a iznosila 33,4 % dok je učestalost IRR-a u skupini djece s VUR-om iznosila 16,7 %. Statistički se značajno češće dilatirajući VUR pojavljuje u djece mlađe od godinu dana, no nije nađena značajna razlika u raspodjeli djece prema stupnju VUR-a u odnosu na spol. Nije pronađena povezanost između prisutnosti IRR-a i spola djece kao ni dobi djece, ali se IRR javlja češće kod viših stupnjeva refluksa (III i IV). Patološki nalazi UZV-a i dinamičke scintigrafije bubrega značajno su se češće pojavljivali u skupini djece s VUR-om.

**Zaključak.** kMUS je dijagnostička metoda koja s izuzetno visokom osjetljivošću, ali i specifičnošću te bez ionizirajućeg zračenja omogućuje detekciju VUR-a i IRR-a te je upravo zbog toga prema najnovijim smjernicama postala zlatni standard za dijagnostiku VUR-a i IRR-a. Ovom metodom utvrdili smo da je VUR češći u ženske djece, kod djece sa ponavljanim uroinfekcijama i poremećajima mokrenja te u djece koja imaju patološki nalaz ultrazvuka i dinamičke scintigrafije bubrega.

Ključne riječi: djeca; intrarenalni refluks; nefrologija; vezikoureteralni refluks

## 8. SUMMARY

### **Contrast enhanced voiding urosonography (ceVUS) in diagnosis of vesicoureteral and intrarenal reflux in children**

**Objectives.** The aim of this study was to determine the incidence of vesicoureteral reflux and intrarenal reflux in children who underwent contrast enhanced voiding ultrasonography. Furthermore, the correlation between VUR and IRR was determined in regard to age and sex of the children as well as the correlation between the findings of ceVUS and the findings of DMSA and MAG3 scintigraphy.

**Study design.** Cross – sectional study

**Participants and methods.** The data was taken from the hospital information system at the Nephrology ward of the Pediatric clinic of the University Hospital Osijek. This study included 347 children who underwent ceVUS for the first in the period from 1. 2. 2019. to 1. 2. 2023.

**Results.** In this study the incidence of VUR was 33,4 %, while the incidence of IRR in a group of children with VUR was 16,7 %. Girls suffered far more likely from VUR than the boys. VUR was found more often in children under one year of age. Furthermore, the correlation between the sex of the children and grade of VUR was not found. Similarly, there was no correlation between IRR and sex/age of the children, while IRR was found to occur more often in children with higher grades of VUR. Pathologic findings of urinary tract ultrasound and MAG3 scintigraphy were far more frequently observed in a group of the children with VUR.

**Conclusion.** ceVUS as dynamic imaging technique with exceptionally high sensitivity as well as high specificity, but without use of ionizing radiation can with ease determine VUR and IRR. Many benefits made the ceVUS the No. 1 imaging technique in VUR diagnostics. By using ceVUS it was determined that VUR occurs far more often in girls and in children who suffer from recurrent UTIs and disorders of urinary system. The most common indications for ceVUS include recurrent UTIs, pathologic findings of urinary tract ultrasound and positive family history of VUR.

Keywords: children; intrarenal reflux; nephrology; vesicoureteral reflux

**9. LITERATURA**

1. 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(4):443-6.
2. Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflex. *Clin Radiol.* 1960;11:219-31.
3. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteric reflux? *Pediatr Radiol.* 2000;30:587–93.
4. Venhola M, Hannula A, Huttunen NP, Renko M, Pokka T, Uhari M. Occurrence of vesicoureteric reflux in children. *Acta Paediatr.* 2010;99:1875–78.
5. Baker R, Maxted W, Maylath J, Shuman I. Relation of age, sex and infection to reflux: data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. *J Urol.* 1966;95(1):27-32.
6. Chand DH, Rhoades T, Poe SA, Kraus S, Strife CF. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol.* 2003;170(4 Pt 2):1548-1550.
7. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *JASN.* 2003;14(3):739-44.
8. Murer L, Benetti E, Artifoni L. Embryology and genetics of primary vesico-ureteric reflux and associated renal dysplasia. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:788–797
9. Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 21. izd. Amsterdam: Elsevier; 2019.
10. Belman AB. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44(5):1171-90.
11. McCarthy KF, Lin EC. Vesicoureteral Reflux Imaging. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/414836-overview>. Datum pristupa: 8. veljače 2013.
12. Oswald J, Brenner E, Schwentner C i sur. The intravesical ureter in children with vesicoureteral reflux: a morphological and immunohistochemical characterization. *J*

## LITERATURA

- Urol. 2003;170: 2423–7.
13. Paquin AJ Jr. Ureterovesical anastomosis: the description and evaluation of a technique. *J Urol.* 1959;82: 573–83.
  14. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol.* 1985;15(2):105-9.
  15. Darge K, Troeger J. Vesicoureteral reflux grading in contrast-enhanced voiding urosonography. *Eur J Radiol.* 2002;43(2):122-8.
  16. Cvitković Roić A, Palčić I. Vezikoureteralni refluks, Pedijatrijska nefrologija i urologija. Dostupno na adresi: <https://poliklinika-helena.hr teme-za-roditelje/vezikoureteralni-refluks/>. Datum pristupa: 01. 01. 2018.
  17. Elder JS, Peters CA, Arant BS, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, i sur. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 1997;157(5):1846-1851.
  18. Mingin G. Vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal scarring: sorting it all out. *J Urol.* 2008;180:1884–5.
  19. 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):13-21.
  20. Thergaonkar RW, Hari P. Current management of urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Indian J Pediatr.* 2020;87(8):625-632.
  21. Phan V, Traubici J, Hershenfield B, Stephens D, Rosenblum ND, Geary DF. Vesicoureteral reflux in infants with isolated antenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(12):1224-8.
  22. Sencan A, Carvas F, Hekimoglu IC, Caf N, Sencan A, Chow J, Nguyen HT. Urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children with mild antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* 2014;10(6):1008-13.
  23. Miyakita H, Hayashi Y, Mitsui T, Okawada M, Kinoshita Y, Kimata T, i sur. Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteral reflux. *Int J Urol.* 2020 Jun;27(6):480-490.
  24. Russu R, Brumariu O. Management of primary vesicoureteral reflux in children. *Rev*

## LITERATURA

- Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2004;108(4):763-767.
25. Banker H, Aeddula NR. Vesicoureteral reflux. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2022. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563262/>.
  26. Rolleston GL, Maling TM, Hodson CJ. Intrarenal reflux and the scarred kidney. *Arch Dis Child*. 1974;49:531–539.
  27. Rose JS, Glassberg KI, Waterhouse K. Intrarenal reflux and its relationship to renal scarring. *J Urol*. 1975;113(3):400–403.
  28. Fukui S, Watanabe M, Yoshino K. Intrarenal reflux in primary vesicoureteral reflux. *Int J Urol Of J Jpn Urol Assoc*. 2013;20(6):631–636.
  29. Kim SW, Im YJ, Hong CH, Han SW. The clinical significance of intrarenal reflux in voiding cystourethrography (VCUG). *Korean J Urol*. 2010;51(1):60–63.
  30. 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.
  31. Ransley PG, Risdon RA. Reflux nephropathy: effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar. *Kidney Int*. 1981;20:733–42.
  32. Ransley PG, Risdon RA. The pathogenesis of reflux nephropathy. *Contrib Nephrol*. 1979;16:90-7.
  33. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillae and intrarenal reflux in the pig. *Lancet*. 1974;2(7889):1114.
  34. Rolleston GL, Shannon FT, Utley WL. Relationship of infantile vesico-ureteric reflux to renal damage. *Br Med J*. 1970;1:460–3.
  35. Rolleston GL, Maling TM, Hodson CJ. Intrarenal reflux and the scarred kidney. *Arch Dis Child* 1974;49:531–9.
  36. Duran C, Beltran VP, Gonzales A, Gomez C, Del Reigo J. Contrast-enhanced voiding urosonography for vesicoureteral reflux diagnosis in children. *Radiographics*. 2017;37(6):1854-69.
  37. Papadopoulou F, Anthopoulou A, Siomou E, Efremidis S, Tsamboulas C, Darge K. Harmonic voiding urosonography with a second-generation contrast agent for the

## LITERATURA

- diagnosis of vesicoureteral reflux. *Pediatr Radiol.* 2009;39:239-44.
38. Ključevšek D, Battelino N, Tomažič M, Kersnik Levart T. A comparison of echo-enhanced voiding urosonography with x-ray voiding cystourethrography in the first year of life. *Acta Paediatr.* 2012;101:e235-9.
39. O'Hara SM. Vesicoureteral reflux: latest opinion for evaluation in children. *Radiology.* 2001;221:283-4.
40. Schlief R, Schuerman R, Neindorf HB. Basic properties and results of clinical trials of ultrasound contrast agent based on galactose. *Ann Acad Med Singap.* 1993;22(5):762-7.
41. Riccabona M. Application of a second-generation US contrast agent in infants and children – a European questionnaire-based survey. *Pediatr Radiol.* 2012;42(12):1471-80.
42. Schneider M. SonoVue, a new ultrasound contrast agent. *Eur Radiol.* 1999;(Suppl3):347–348.
43. Hrvatsko društvo za pedijatrijsku nefrologiju. Dijagnostički i terapijski postupnik uroinfekcija u djece. Available from:  
<http://www.hdpn.org/datoteke/Dijagnosti%C4%8Dki%20i%20terapijski%20postupnik%20%20uroinfekcija%20u%20djece.pdf>. (in Croatian)
44. Novljan G, Kenig A, Rus R, Kenda RB. Cyclic voiding urosonography in detecting vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Radiol.* 2003;18(10):992-5.
45. Okarska-Napierała M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment, imaging - Comparison of current guidelines. *J Pediatr Urol.* 2017;13:567–573.
46. Lee H-Y, Soh BH, Hong CH i sur. The efficacy of ultrasound and dimercaptosuccinic acid scan in predicting vesicoureteral reflux in children below the age of 2 years with their first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2009;24:2009–2013.
47. Dhull RS, Joshi A, Saha A. Nuclear Imaging in Pediatric Kidney Diseases. *Indian Pediatr.* 2018;55(7):591-597.
48. Jequier S, Jequier JC. Reliability of voiding cystourethrography to detect reflux. *AJR Am J Roentgenol.* 1989;153(4):807–810.
49. Joaquim AI, de Godoy MF, Burdmann EA. Cyclic direct radionuclide cystography in the diagnosis and characterization of vesicoureteral reflux in children and adults. *Clin Nucl Med.* 2015;40(8):627–631.

## LITERATURA

50. Kis E, Nyitrai A, Várkonyi I i sur. Voiding urosonography with second-generation contrast agent versus voiding cystourethrography. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2010;25:2289–2293.
51. Chua ME, Kim JK, Mendoza JS, Fernandez N, Ming JM, Marson A, i sur. The evaluation of vesicoureteral reflux among children using contrast-enhanced ultrasound: a literature review. *J Pediatr Urol.* 2019;15:12-7.
52. Roić G, Cvitković Roić A, Palčić I, Grmoja T, Tripalo Batoš A. Mikcijska urosonografija pojačana kontrastom (ceVUS) u dijagnostici vezikoureteralnog refluksa. *Lijec Vjesn.* 2016;138(1-2):0-0.
53. Mishra OP, Abhinay A, Prasad R. Urinary infections in children. *Indian J Pediatr.* 2013;80(10):838-43
54. Bell LE, Mattoo TK. Update on childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Semin Nephrol.* 2009;29(4):349-59.
55. Rubelj K, Oletić L, Valent Morić B, Trutin, I. Our experience with contrast-enhanced voiding urosonography. *Acta Clin Croat.* 2021;60(2):184-190.
56. Cvitkovic-Roic A, Turudic D, Milosevic D, Palcic I, Roic G. Contrast-enhanced voiding urosonography in the diagnosis of intrarenal reflux. *J Ultrasound.* 2022;1-7.
57. Martins R, Tiago D, Garcês F, Marreiros A, Mendes P, Patrício H. Contrast-Enhanced Voiding Urosonography for the Diagnosis of Paediatric Vesicoureteral Reflux—A Single Centre Experience. 2021;7:8.
58. Garin EH. Primary vesicoureteral reflux; what have we learnt from the recently published randomized, controlled trials?. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(9):1513-1519.
59. Bailey RR. Vesico-ureteric reflux and reflux nephropathy. *Kidney Int Suppl.* 1993;42:80-5.
60. Chang JW, Liu CS, Tsai HL. Vesicoureteral Reflux in Children with Urinary Tract Infections in the Inpatient Setting in Taiwan. *Clin Epidemiol.* 2022;14:299-307.
61. Medscape. Vesicoureteral reflux. Dostupno na adresi: <https://emedicine.medscape.com/article/439403-overview?form=fpf#showall>. Datum pristupa: 30.09.2021.
62. Tullus K. Vesicoureteric reflux in children. *Lancet.* 2015;385(9965):371-379.



## LITERATURA

63. Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H, Kasuga K, Ishihara Y, Kotsuji F, i sur. Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography. *Kidney Int.* 1999;55(4):1486-90.
64. Capozza N, Gulia C, Heidari Bateni Z, Zangari A, Gigli S, Briganti V, i sur. Vesicoureteral reflux in infants: what do we know about the gender prevalence by age? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(23):5321-5329.
65. Kurt-Sukur ED, Özçakar ZB, Haznedar-Karakaya P, Yılmaz S, Elhan AH, Çakar N, i sur. Clinical characteristics and outcome of childhood vesicoureteral reflux. *Arch Argent Pediatr.* 2020;118(1):e16-e21.
66. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS Jr, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, i sur. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. *J Urol.* 2010;184(3):1145-51.
67. Valent-Morić B, Zigman T, Cuk M, Zaja-Franulović O, Malenica M. Postnatal evaluation and outcome of infants with antenatal hydronephrosis. *Acta Clin Croat.* 2011;50(4):451-5.
68. Estrada CR, Peters CA, Retik AB, Nguyen HT. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children with a history of prenatal hydronephrosis--should voiding cystourethrography be performed in cases of postnatally persistent grade II hydronephrosis? *J Urol.* 2009;181(2):801-6.
69. Silva JM, Oliveira EA, Diniz JS, Cardoso LS, Vergara RM, Vasconcelos MA, i sur. Gender and vesico-ureteral reflux: a multivariate analysis. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(4):510-6.
70. Melhem RE, Harpen MD. Ethnic factors in the variability of primary vesico-ureteral reflux with age. *Pediatr Radiol.* 1997;27(9):750-1.
71. Chroustová D, Trnka J, Langer J, Urbanová I, Lambert L, Kočvara R. How the 99mTc-DMSA scintigraphy findings are reflected in the adopted treatment of primary vesicoureteral reflux: One centre experience. *J Pediatr Urol.* 2023;19(4):456-462.
72. Zhang X, Xu H, Zhou L, Cao Q, Shen Q, Sun L, i sur. Accuracy of early DMSA scan for VUR in young children with febrile UTI. *Pediatrics.* 2014;133(1):e30-8.
73. Fouzas S, Krikelli E, Vassilakos P, Gkentzi D, Papanastasiou DA, Salakos C. DMSA

## LITERATURA

- scan for revealing vesicoureteral reflux in young children with urinary tract infection. *Pediatrics*. 2010;126(3):e513-9.
74. Çamlar SA, Deveci N, Soylu A, Türkmen MA, Özmen D, Çapakaya G, i sur. The role of dynamic renal scintigraphy on clinical decision making in hydronephrotic children. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28(1):76-80.
75. Capone V, Taroni F, Pavesi MA, Castellani M, Consonni D, Berrettini A, i sur. Voiding cystourethrography and 99MTC-MAG3 renal scintigraphy in pediatric vesicoureteral reflux: what is the role of indirect cystography? *J Pediatr Urol*. 2019;15(5):514.e1-514.e6.
76. Naseri M, Karimi M, Bakhtiari E, Tafazoli N, Alamdaran SA, Tafazoli N. Diagnostic Values of Kidney Ultrasonography for Vesicoureteral Reflux (VUR) and High Grade VUR. *Iran J Kidney Dis*. 2021;15(5):328-335.
77. Blane CE, Dipietro MA, Zerlin JM, Sedman AB, Bloom DA. Renal Sonography is not a Reliable Screening Examination for Vesicoureteral Reflux. *J Urol*. 1993;150(2):752–755.
78. Klein EL, Wyers MR, Prendergast FM, Arzu J, Benya EC. Prevalence of intrarenal reflux in pediatric patients on contrast-enhanced voiding urosonography. *Pediatr Radiol*. 2023;53(3):387-393.
79. Kim SW, Im YJ, Hong CH, Han SW. The Clinical Significance of Intrarenal Reflux in Voiding Cystourethrography (VCUG). *Korean J Urol*. 2010;51(1):60-3.???
80. Boubnova J, Sergent-Alaoui A, Deschênes G, Audry G. Evolution and prognosis value of intrarenal reflux. *J Pediatr Urol*. 2011;7(6):638-43.
81. Simicic Majce A, Arapovic A, Saraga-Babic M, Vukojevic K, Benzon B, Punda A, Saraga M. Intrarenal Reflux in the Light of Contrast-Enhanced Voiding Urosonography. *Front Pediatr*. 2021;9:642077.

## ŽIVOTOPIS

### 10. ŽIVOTOPIS

#### OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Kristian Nenadić

Datum i mjesto rođenja: 15. svibnja 1998., Osijek

Adresa: Sjenjak 48, Osijek 31000

E – mail: kristian1nenadic@gmail.com

Mobilni telefon: 0981817149

Državljanstvo: hrvatsko

Spol: M

#### OBRAZOVANJE

2017. – trenutno: Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

2013. – 2017. I. gimnazija Osijek

2005. – 2013. Osnovna škola Tenja

#### AKTIVNOSTI

2020. – 2021. Volonter u sklopu pandemije COVID - 19