

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Andrea Jakopović

**HEMATURIJA I PROTEINURIJA U
DJEČJOJ DOBI**

Diplomski rad

Osijek, 2016.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Andrea Jakopović

**HEMATURIJA I PROTEINURIJA U
DJEČJOJ DOBI**

Diplomski rad

Osijek, 2016.

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

Mentor rada: prof. dr. sc. Andrea Cvitković - Roić

Rad ima 38 listova i 10 tablica.

Predgovor

Posebno zahvaljujem mr. sc. Jadranki Arambašić, dr. med. i mentorici, prof. dr. sc. Andrei Cvitković - Roić na pruženoj pomoći tijekom izrade ovoga diplomskog rada.

Zahvaljujem prof. Kristini Kralik na pomoći prilikom statističke obrade podataka.

Zahvaljujem i lektorici, prof. Mihaeli Marić na strpljenju i savjetima.

Velika hvala mojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci tijekom studiranja.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Mikroskopska hematurija.....	1
1.2 Makrohematurija.....	2
1.3 Proteinurija.....	4
1.4 Biopsije	5
1.4.1 Izolirana mikroskopska hematurija	5
1.4.2 Proteinurija	5
2. CILJEVI:.....	7
3. ISPITANICI I METODE.....	8
3.1 Ustroj studij	8
3.2 Ispitanici	8
3.3 Metode.....	8
3.4 Statističke metode.....	10
4. REZULTATI.....	11
5. RASPRAVA	21
6. ZAKLJUČAK	29
7. SAŽETAK	31
8. SUMMARY	32
9. LITERATURA.....	33
10. ŽIVOTOPIS	37

1. UVOD

Identifikacija hematurije i proteinurije u inače zdravog djeteta može uzrokovati zabrinutost pedijatra i obitelji. Etiologija hematurije i proteinurije uključuje niz stanja, a detaljna obrada može biti iscrpljujuća, skupa i nepotrebna kod mnogih pacijenata. Primarna je uloga pedijatra identificirati česte uzroke hematurije i proteinurije i što je najvažnije, prepoznati djecu kojoj je potrebna detaljnija obrada (1).

Hematurija je definirana kao izlučivanje abnormalnih količina eritrocita mokraćom. Urin može biti vidljivo crven (makrohaturija), iako hematurija može biti i nevidljiva oku, pa se nađe tek prilikom pregleda urina (mikrohaturija). Više tvari mogu obojiti urin crveno (npr. hrana, poput cikle i kupina te lijekovi, poput rifampicina i azatioprina). Stoga u "crvenom" urinu treba dokazati postojanje eritrocita.

Standardna metoda za dokazivanje mikroskopski je pregled sedimenta svježe izmokrenog urina, pri čemu se do 3 eritrocita po mikroskopskom polju pri velikom povećanju (40 x) smatraju gornjom granicom normale. Eritrociti se mogu odrediti u komori za brojenje u poznatom volumenu svježe izmokrenog necentrifugiranog urina. Normalno se u mm³ urina može naći do 5 eritrocita. U ambulantnoj praksi korisnom se pokazala brza kemijska metoda test-vrpcom impregniranom ortotoluidinom koji u katalitičkoj reakciji s hemoglobinom daje zeleno obojenje test-vrpce. Rezultat je pozitivan kad urin sadrži eritrocite u količini kojoj odgovaraju 2 – 5 eritrocita po mikroskopskom polju pri velikom povećanju sedimenta urina. Senzitivnost metode u odnosu na mikroskopski pregled kao zlatni standard iznosi 91 – 100 %, a specifičnost 65 – 99 %. Test je pozitivan i na slobodni hemoglobin i mioglobin pa svaki pozitivan nalaz treba provjeriti mikroskopskim pregledom. Prevalencija mikrohaturije u školske djece procjenjuje se na 0,5 – 2 %. Oko 6 % djece ima hematuriju na nasumičnom uzorku urina, međutim ta se brojka smanjuje pri opetovanom uzorkovanju urina (2).

1.1 Mikroskopska hematurija

Potvrda perzistentne mikroskopske hematurije jamči daljnju dijagnostičku evaluaciju. Inicijalna obrada uključuje obiteljsku anamnezu, u kojoj su važni nalazi kronične bubrežne bolesti, gubitka sluha ili bubrežnih kamenaca, te koagulopatija (3). Fizikalni pregled s

abnormalnim krvnim tlakom treba također voditi daljnjoj evaluaciji pacijenta od strane specijalista nefrologa.

Dva najvažnija dijagnostička testa potrebna za evaluaciju djeteta s mikroskopskom hematurijom su: 1. test na proteinuriju, 2. mikroskopski pregled urina na eritrocite i eritrocitne cilindre. Proteinurija može biti prisutna bez obzira na uzrok krvarenja, ali obično ne prelazi dva križa (100 mg/dL), ako je krv jedini izvor proteina.

Ako je mikroskopska hematurija izolirana, asimptomatska i nije povezana s proteinurijom ili hipertenzijom, nije potrebna hitna obrada. Pregled urina može biti ponovljen unutar 2 – 3 tjedna. Ako se mikroskopska hematurija razriješi, nije potrebna daljnja obrada, a uz negativnu obiteljsku anamnezu, preporučuje se praćenje s godišnjim pregledom urina i mjerenjem krvnog tlaka (4). Ako izolirana mikroskopska hematurija perzistira, preporučuje se napraviti serumski kreatinin, omjer kalcija i kreatinina, analizu urina roditelja te braće i sestara, ultrazvuk urotrakta, audiogram i koagulogram.

Evaluacija pacijenata koji uz mikrohematuriju imaju proteinuriju, edeme ili povišen tlak (simptomatska mikrohematurija) treba uključivati i laboratorijsku dijagnostiku poput kompletne krvne slike i biokemijskih pretraga iz seruma (uree i kreatinina, elektrolita, komponenti komplementa, antistreptolizinski titar, antinuklarna antitijela) i audiogram (3, 4). Korisnost ultrazvuka u takvoj situaciji nije dokazana, ali može olakšati anksioznost roditelja. Ultrasonografija bubrega kao neinvazivna pretraga može isključiti bubrežne kamence, strukturne abnormalnosti, tumore, cistitis i opstrukcijom izazvanu hidronefrozu (5). Ultrazvuk ili CT abdomena preporučuje se uz anamnezu traume.

1.2 Makrohematurija

Makroskopska hematurija ili makrohematurija ima incidenciju od 1,3 na 1000 djece. Makrohematurija glomerularnog podrijetla često je smeđa, poput boje Coca-Cole ili boje čaja. Makrohematurija podrijetlom iz mokraćnog mjehura ili uretre obično je ružičasta ili crvena. Da bi se potvrdila prisutnost eritrocita u urinu, ključna je analiza urina. Eritrocitni cilindri ili dizmorfični eritrociti ukazuju na glomerularno ili tubularno podrijetlo krvarenja, dok su eumorfni eritrociti češće vidljivi kod uroloških stanja. Ako se u urinu ne nađe crvenih krvnih stanica, treba razmotriti neke od alternativnih uzroka diskoloracije urina (6).

Uvod

U anamnezi je potrebno saznati simptome koji sugeriraju upalu urotrakta, o prijašnim bubrežnim bolestima pacijenta, osipima te bolovima u zglobovima, mogućoj traumi. U obiteljskoj anamnezi treba saznati je li bila prisutna rekurentna hematurija (bolest tankih glomerularnih bazalnih membrana, nefrolitijaza), je li se pojavila kalkuloza, anamneza gluhoće i kronične/progresivne renalne bolesti sugerira Alportov sindrom. Također je bitna anamneza cistične bolesti bubrega u obitelji (autosomno dominantna policistična bolest bubrega) (5).

Potencijalne etiologije hematurije bubrežnog podrijetla uključuju glomerulonefritise, od čega najčešće postinfekciozni glomerulonefritis. Na tu dijagnozu treba sumnjati uz anamnezu prethodne upale grla ili kožne infekcije. Analiza urina često otkriva proteinuriju, a pacijent se može prezentirati s edemima, hipertenzijom, bubrežnim zatajenjem s oligurijom. Sljedeći korak uključuje ispitivanje renalne funkcije (urea i kreatinin), elektrolite, albumine, C3 i C4 komponente komplementa, antistreptolizinski titar (dodatno antinuklearna antitijela – ANA, antineutrofilna citoplazmatska antitijela – ANCA, antihijaluronidaza, anti-DNAza B, antinikotinamid adenin-dinukleotidaza). Antistreptolizinski titar (Antistreptolizin O) često je povišen uz tu dijagnozu, ali je najkorisniji podatak serumska koncentracija C3 komponente komplementa, koja je u akutnoj fazi snižena, ali se vraća u normalu nakon 6 tjedana od početka bolesti. Pacijenti s postinfekcijskim glomerulonefritsom upućuju se pedijatrijskom nefrologu. Anamneza traume će zahtijevati CT (kompjuteriziranu tomografiju) abdomena i zdjelice. Dodatno treba razmotriti zlostavljanje, ukoliko se radi o manjoj djeci, a upitati za seksualnu aktivnost, ako se radi o adolescentima. Potrebno je napraviti i urinokulturu (3, 5). Ultrazvuk urotrakta u ovom slučaju može biti od pomoći.

Kod kliničke slike koja ukazuje na nefrolitijazu, uz pozitivnu obiteljsku anamnezu, korisno je uz učinjen UZV (i/ili nativno rendgen abdomena), prikupiti 24-satni urin i odrediti metabolite u njemu. U slučaju pronalaska kamenca pacijent se upućuje urologu. U slučaju nepronalska kamenca i uz negativnu obiteljsku anamnezu, uz UZV i urinokulturu može se napraviti i omjer kalcija i kreatinina u urinu, elektroforeza hemoglobina i testirati roditelje na hematuriju (3, 4).

Uzrok makrohematurije može biti i renalni tumor, najčešće u pedijatrijskoj dobi Wilmsov tumor. Tumori su mokraćnog mjehura rijetki. Pedijatrijskom nefrologu trebaju urgentno biti upućeni pacijenti s eritrocitnim cilindrima, dizmorfičnim eritrocitima, proteinurijom,

hipertenzijom, edemima i oligurijom. U odsutnosti dizmorfičnih eritrocita, eritrocitnih cilindara i signifikantne proteinurije, trebaju biti razmotrena urološka stanja i maligniteti (5).

1.3 Proteinurija

Normalna ekskrecija proteina urinom je < 150 mg/24 sata, s tim da se većinom radi o ekskreciji Tamm-Horsfallvog proteina (7). Dnevna ekskrecija albumina je u zdravih osoba < 30 mg. Proteinurija se može javiti u različitim oblicima i biti više ili manje ozbiljan problem. Možemo je klasificirati na temelju količine izlučenih proteina, na nefrotsku i ne-nefrotsku; s obzirom na tip proteina na albuminuriju i niskomolekularnu proteinuriju; s obzirom na postojeće patološke promjene na glomerularnu i ne-glomerularnu. Većina slučajeva proteinurije klasificira se kao tubularna, preljevna ili glomerularna proteinurija.

Iako se većina proteinurija otkriva test-trakicom na rutinskoj analizi urina, tom je metodom moguće dobiti lažno pozitivne rezultate kad je urin jako koncentriran ili jako lužnat. Zbog navedenog razloga prisutnost abnormalne ekskrecije proteina urinom mora biti potvrđena drugim metodama. Zlatni standard ostaje prikupljanje 24-satnog urina (normalno $4 - 40$ mg/m²/h proteina), iako ovaj nalaz može biti abnormalan u specifičnom benignom stanju – ortostatskoj proteinuriji.

Ortostatska proteinurija javlja se u uspravnom položaju, a u ležećem položaju je nema. Najčešće je prolazna ili intermitentna, a obično se javlja u pubertetu i adolescenciji astenične djece. Vjeruje se da je posljedica povećane filtracije bjelancevina pri stajanju (7). S obzirom da je 24-satni urin vrlo teško pouzdano prikupiti u mnogih pedijatrijskih pacijenata, tipično se rabi omjer proteina i kreatinina u urinu, koji dobro korelira s ukupno izlučenim proteinima i u djece i u odraslih. Normalan omjer proteina i kreatinina u urinu za djecu iznad 2 godine je $< 0,2$ mg proteina/mg kreatinina ($< 0,5$ u djece 2 – 24 mjeseca). Dvadesetčetverosatna ekskrecija > 40 mg/m²/h ili omjer proteina i kreatinina > 2 smatra se proteinurijom nefrotskog tipa, iako su i hipoalbuminemija i hiperlipidemija (češće praćene edemom) potrebne za dijagnozu nefrotskog sindroma.

Ako je proteinurija perzistentna i nije ortostatska, potrebno je pacijenta uputiti na daljnju obradu. Proteinurija nefrotskog tipa, posebno s edemima, zahtijeva evaluaciju u smjeru nefrotskog sindroma ili kronične bubrežne bolesti.

Uvod

Bitno je uzeti detaljnu anamnezu pacijenta i napraviti fizikalni pregled (s naglaskom na mjerenje krvnog tlaka, evaluaciju edema, osipa i procjenu rasta). Potrebno je kvantificirati izlučivanje proteina (omjer proteina i kreatinina u prvom jutarnjem urinu). Normalan omjer proteina i kreatinina je $< 0,2$; kod nefrotskog sindroma > 2 , ako su i proteini i kreatinin mjereni u mg/dL. Kada je spomenuti omjer između 0,2 i 2 preporučuje se prikupljanje 24-satnog urina (5).

Nađena ne-ortostatska subnefrotska proteinurija može se kvantificirati periodično, svakih 4 – 6 mjeseci (8). Daljnje pretrage uključuju pregled sedimenta urina na dizmorfične eritrocite ili cilindre, kreatinin, albumine, elektrolite, kolesterol, antistreptolizinski titar, anti-dsDNA, ANA, C3 komponentu komplemента, skrining na hepatitis B i C i HIV (9). Ultrazvuk bubrega može biti koristan, budući da strukturne abnormalnosti eventualno mogu rezultirati oštećenjem glomerula i proteinurijom. Ključno je pacijenta uputiti pedijatrijskom nefrologu, budući da je ponekad za preciznu dijagnozu i adekvatnu terapiju potrebna biopsija bubrega. Skupina bolesnika s udruženom proteinurijom i hematurijom zahtijeva posebnu pozornost (10).

1.4 BIOPSIJE

1.4.1 Izolirana mikroskopska hematurija

Biopsija bubrega kod djece s izoliranom mikroskopskom hematurijom radi se pod indikacijama hipertenzije, proteinurije, obiteljske anamneze bubrežne bolesti, abnormalne renalne funkcije, perzistentne hematurije i/ili proteinurije kroz više od 12 mjeseci. Najčešći nalazi su: bolest tankih membrana, IgA nefropatija, membranproliferativni glomerulonefritis.

Druga su kategorija djeca koja uz mikroskopsku hematuriju imaju hipertenziju, proteinuriju ili obiteljsku anamnezu progresivne renalne bolesti, gluhoće ili poremećaja vida. U ovoj kategoriji bit će pacijenata s eritrocitnim cilindrima, proteinurijom, simptomima infekcije, hipertenzijom i bubrežnim kamencima. Tim je pacijentima potrebna daljnja evaluacija, uključujući upućivanje pedijatrijskom nefrologu (11, 12).

1.4.2 Proteinurija

Uvod

Ukoliko izolirana proteinurija perzistira više od jednu godinu, potrebno je napraviti biopsiju bubrega da bi se razjasnila priroda podliježeće glomerulopatije (13).

Kriterij za biopsiju bubrega kod djece s asimptomatskom izoliranom proteinurijom jest omjer proteina i kreatinina $\geq 0,5$ g/g (14).

Provedena su brojna istraživanja na velikom broju školske djece u raznim zemljama, na temelju kojih se preporuča da većini djece s izoliranom mikroskopskom hematurijom ne treba ekstenzivna obrada, budući da nemaju podliježeću bubrežnu patologiju (11, 12, 15, 16). Na populaciji naše djece u KBC-u Osijek nikada nisu rađene slične studije.

2. CILJEVI

Ciljevi ovog retrospektivnog istraživanja bili su:

1. Utvrditi u kojem je postotku djece nađen definitivni uzrok izolirane hematurije, hematurije s proteinurijom i izolirane proteinurije, utvrditi koji je to uzrok te utvrditi postoje li razlike prema spolu i dobi.
2. Utvrditi klinički značaj, odnosno postoji li potreba za detaljnijom dijagnostikom kod djece (0 – 18 g) hospitalizirane na Odjelu za nefrologiju pri Klinici za pedijatriju KBC-a Osijek, u kojih je nađena izolirana hematurija, hematurija s proteinurijom i izolirana proteinurija.
3. Utvrditi prema kojim kliničkim i laboratorijskim parametrima možemo u svakoj od tri skupine pacijenata: (1) s izoliranom hematurijom, (2) izoliranom proteinurijom i (3) udruženom hematurijom i proteinurijom razlikovati onu djecu koju je potrebno samo pratiti od onih u kojih je potrebna daljnja dijagnostika.
4. Utvrditi najčešće indikacije za biopsiju bubrega te učestalost izvođenja biopsije u promatranoj populaciji djece hospitalizirane u KBC Osijek.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Ustroj studije

Ovo istraživanje ustrojeno je kao retrospektivna studija kojom su obuhvaćena djeca liječena na Odjelu za nefrologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek u posljednje tri godine (2013. – 2015.).

Etičko povjerenstvo KBC-a Osijek odobrilo je izradu ovoga rada.

3.2 Ispitanici

Ispitanici su pacijenti od 0 do 18 godina koji su bolnički liječeni na Odjelu za nefrologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek 2013., 2014. i 2015. godine, a u svojim su nalazima urina imali izoliranu hematuriju, izoliranu proteinuriju ili hematuriju s proteinurijom.

Kriterij uključivanja u studiju bilo je postojanje izolirane hematurije, izolirane proteinurije ili hematurije s proteinurijom u laboratorijskim nalazima.

Iz studije su isključeni pacijenti koji su višekratno hospitalizirani pod istom dijagnozom.

Ukupan broj ispitanika bio je 269, od toga broja 172 su djevojčice, a 97 su dječaci.

Podatci su prikupljeni tijekom 4 tjedna (ožujak i travanj 2016.) na Odjelu za nefrologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek.

3.3 Metode

Kao izvor podataka korištene su povijesti bolesti gore navedenih pacijenata. Podatci su uneseni u program Microsoft Excel 2010 te su statistički obrađeni pomoću računalnog programa SPSS (inačica 23.0). Iz povijesti bolesti izdvojeni su sljedeći podatci:

- 1) Dob, spol pacijenata

Ispitanici i metode

- 2) Anamneza – prethodna respiratorna infekcija, hitnost mokrenja, dizurija, učestalo mokrenje, enureza, bol u trbuhu ili lumbalno
- 3) Obiteljska anamneza – bolesti bubrega, oštećenja sluha, hematurija
- 4) Klinički status – krvni tlak, edemi, znaci respiratorne infekcije, otok zglobova, osip
- 5) Dijagnoza pacijenta pri otpustu iz bolnice
- 6) Laboratorijski nalazi:

– hematurija (izražena kao pozitivna ili negativna – hematurija je definirana kao više od 3 eritrocita po mikroskopskom polju pri velikom povećanju, 40 x (2))

– proteinurija (pozitivna ili negativna – proteinurija je definirana pozitivnom test trakicom, osjetljivosti oko 150 mg/L ili kao vrijednost > 150 mg proteina u 24-satnom urinu, u slučaju da je 24-satni urin prikupljan (7))

– leukociti (u urinu, pozitivni ili negativni – leukociturija je definirana kao više od 5 leukocita po mikroskopskom polju pri velikom povećanju, 40 x (7))

– morfologija eritrocita (uredno ili dizmorfični eritrociti – dizmorfični eritrociti definirani mikroskopijom uzorka urina)

– urinokultura (definirana kao pozitivna kod više od 10^5 patogenih bakterija u 1 mL urina, učinjena po Sanfordu (7))

– u krvi: urea (7), kreatinin (7), proteini ukupni (7), albumini (7), C-reaktivni protein (CRP, uredno do 2,8 mg/L), antistreptolizinski titar (uredno < 150 mg/L), C3 komponenta komplemента (uredno od 0,9 – 1,8 g/L), C4 komponenta komplemента (0,1 – 0,4 g/L), anti-nuklearni faktor (ANF), anti-dsDNA, ENA (Extractable Nuclear Antigen) skrining (pozitivno ili negativno)

– u 24-satnom urinu: omjer kalcija i kreatinina (0,04 – 0,70 mol/mol), ukupni proteini (< 150 mg), albumini (< 25 mg)

- 7) Slikovne metode:

– Ultrazvuk bubrega i mjehura

– Statička scintigrafija (Tc-99m DMSA – dimercaptosuccinic acid)

Ispitanici i metode

– Direktna radionuklidna cistografija (vezikoureteralni refluks – VUR pozitivan ili negativan)

8) Nalaz biopsije bubrega

3.4 Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyevim U-testom, a između tri i više skupina (dobne skupine ili skupine ispitanika prema hematuriji, proteinuriji ili oboje) Kruskal-Wallisovim testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program SPSS (inačica 23.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD) (17).

4. REZULTATI

U razdoblju od 2013. do 2015. godine na Odjelu za nefrologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek liječeno je 269 pacijenata koji su u svojim nalazima imali hematuriju, proteinuriju, hematuriju i proteinuriju; od čega 172 (63,9 %) djevojčice i 97 (36,1 %) dječaka. Nema značajnih razlika prema spolu i skupinama (Tablica 1.).

Tablica 1. Ispitanici prema spolu i skupinama

Spol	Broj (%) djece prema skupinama				P*
	Hematurija	Proteinurija	Hematurija + proteinurija	Ukupno	
Djevojčice	50 (70,4)	36 (64,3)	86 (60,6)	172 (63,9)	0,368
Dječaci	21 (29,6)	20 (35,7)	56 (39,4)	97 (36,1)	
<i>Ukupno</i>	<i>71 (100)</i>	<i>56 (100)</i>	<i>142 (100)</i>	<i>269 (100)</i>	

* χ^2 test

Najveći medijan dobi je kod djece s hematurijom 5 godina (interkvartilnog raspona od 1 do 9 godina), bez značajnih razlika prema skupinama (Tablica 2.).

Tablica 2. Dob ispitanika prema skupinama

Skupina djece	Medijan (interkvartilni raspon) dobi	P*
Hematurija	5 (1 – 9)	0,230
Proteinurija	2 (0,5 – 6)	
Hematurija + proteinurija	2 (0,3 – 10,25)	

*Kruskal-Walis test

Dijagnoze ispitanika analizirane su po spolu, a u rezultatima su izdvojene najčešće dijagnoze.

Pacijenti su grupirani na sljedeći način:

Rezultati

Pod „UTI“ – infekcije urinarnog trakta, svrstani su pacijenti s cistitisom i infekcijom urinarnog trakta neoznačene lokalizacije.

Pod „CAKUT“ – Congenital anomalies of the kidney and urinary tract, svrstani su pacijenti s hidronefrozom (11 pacijenata), VUR-om (vezikoureteralnim refluksom) (15 pacijenata), stenozom pijeloureteričnog vrata (1 pacijent), hipospadijom (1 pacijent).

Pod „glomerulonefritis“ svrstani su pacijenti s IgA nefropatijom (3 pacijenta), mezangioproliferativnim glomerulonefritsom (2 pacijenta) te bolešću tankih glomerularnih bazalnih membrana (1 pacijent).

Od „bakterijemija“, u 8 slučajeva radilo se o urosepsi, u 6 slučajeva o sepsi nekog drugog podrijetla, u 1 slučaju o meningitisu.

Nefrolitijaza je dokazana u 1 slučaju „urolitijaze“, a ureterolitijaza u 2 slučaja.

Nađene dijagnoze po spolu pokazale su da je 64 (37,2 %) djevojčice i 30 (30,9 %) dječaka liječeno pod dijagnozom: Pijelonefritis (χ^2 test) (Tablica 3.).

Jedina dijagnoza statistički različita prema spolu jest bakterijemija, koju češće imaju dječaci (Fisherov egzakti test, $p = 0,004$) (Tablica 3.).

Dijagnoze svrstane pod „ostalo“ bile su znatno rjeđe zastupljene kod naših ispitanika, a niti jedna se nije pokazala statistički značajnom (Fisherov egzakti test).

Među spomenutim dijagnozama svrstanim pod „ostalo“ nađeno je nekoliko nefroloških dijagnoza: ortostatska proteinurija, arterijska hipertenzija, neurogeni mjehur, purpura Henoch-Schönlein; sve su preostale dijagnoze bile ne-nefrološke.

Rezultati

Tablica 3. Ispitanici prema dijagnozama i spolu

Dijagnoza	Broj (%) ispitanika prema spolu			P*
	Djevojčice	Dječaci	Ukupno	
Pijelonefritis	64 (37,2)	30 (30,9)	94 (34,9)	0,352 [†]
Respiratorna infekcija	28 (16,3)	11 (11,3)	39 (14,5)	0,269 [†]
UTI (Infekcije urotrakta)	23 (13,4)	9 (9,3)	32 (11,9)	0,433 [†]
CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract)	13 (7,6)	15 (15,5)	28 (10,4)	0,060 [†]
Bakterijemija	4 (2,3)	11 (11,3)	15 (5,6)	0,004
Infekcija gastrointestinalnog trakta	5 (2,9)	4 (4,1)	9 (3,3)	0,727
Nefrotski sindrom	3 (1,7)	2 (2,1)	5 (1,9)	0,853
Hiperkalciurija	5 (2,9)	2 (2,1)	7 (2,6)	0,676
Glomerulonefritis	3 (1,7)	3 (3,1)	6 (2,2)	0,670
Urolitijaza	2 (1,2)	1 (1,0)	3 (1,1)	0,921
Ostalo	22 (12,8)	9 (9,3)	31 (11,5)	
<i>Ukupno</i>	<i>172 (100)</i>	<i>97 (100)</i>	<i>269 (100)</i>	

*Fisherov egzakti test; [†] χ^2 test

Pijelonefritis su značajno češće imala djeca do godine dana, koja su bila i najčešći nefrološki pacijenti. Podjednako je bilo djece 1 – 5,9 g i 6 – 13,9 g, dok je najmanje hospitalizirane djece bilo starije od 14 godina (χ^2 test, Fisherov egzakti test). Hiperkalciuriju su najčešće imala djeca školske dobi (6 – 13,9 godina) (Fisherov egzakti test, p = 0,011) (Tablica 4.).

Od dijagnoza svrstanih pod „ostalo“ niti jedna se nije pokazala statistički značajnom (Fisherov egzakti test).

Rezultati

Tablica 4. Raspodjela dijagnoza prema dobnim skupinama

Dijagnoza	Broj (%) ispitanika prema dobnim skupinama					P*
	0 – 0,9 g	1– 5,9 g	6 – 13,9 g	14 i više	Ukupno	
Pijelonefritis	63 (54,3)	19 (31,1)	9 (13,8)	3 (11,1)	94 (34,9)	0,001[†]
Respiratorna infekcija	11 (9,5)	16 (26,2)	11 (16,9)	1 (3,7)	39 (14,5)	0,007[†]
UTI (Infekcije urotrakta)	4 (3,4)	11 (18,0)	13 (20)	4 (14,8)	32 (11,9)	0,002[†]
CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract)	17 (14,7)	4 (6,6)	6 (9,2)	1 (3,7)	28 (10,4)	0,203 [†]
Bakterijemija	12 (10,3)	0 (0,0)	2 (3,1)	1 (3,7)	15 (5,6)	0,016
Infekcija gastrointestinalnog trakta	5 (4,3)	1 (1,6)	3 (4,6)	0 (0,0)	9 (3,3)	0,688
Nefrotski sindrom	0 (0,0)	2 (3,3)	3 (4,6)	0 (0,0)	5 (1,9)	0,073
Hiperkalciurija	0 (0,0)	2 (3,3)	5 (7,7)	0 (0,0)	7 (2,6)	0,011
Glomerulonefritis	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (6,2)	2 (7,4)	6 (2,2)	0,003
Urolitijaza	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (11,1)	3 (1,1)	0,001
Ostalo	4 (3,4)	6 (9,8)	9 (13,8)	12 (44,4)	31 (11,5)	
<i>Ukupno</i>	<i>116 (100)</i>	<i>61 (100)</i>	<i>65 (100)</i>	<i>27 (100)</i>	<i>269 (100)</i>	

*Fisherov egzaktni test; [†] χ^2 test

U najvećem broju dijagnoza prevladavaju djeca s hematurijom i proteinurijom (ukupno 142 djece). Kongenitalna anomalija bubrega i urinarnog trakta tako također najčešće dolazi uz hematuriju i proteinuriju (Fisherov egzaktni test, χ^2 test) (Tablica 5.).

Od dijagnoza svrstanih pod „ostalo“, statistički značajna bila je jedino ortostatska proteinurija (Fisherov egzaktni test, $p = 0,043$).

Potrebno je napomenuti da su posebno analizirane isključivo konačne nefrološke dijagnoze. Kao „konačne nefrološke dijagnoze“ promatrane su: infekcija urinarnog trakta, pijelonefritis,

Rezultati

kongenitalna anomalija bubrega i urinarnog trakta, nefrotski sindrom, hiperkalciurija, ortostatska proteinurija, glomerulonefritis, arterijska hipertenzija, neurogeni mjehur, purpura Henoch-Schönlein, urolitijaza.

Broj konačnih nefroloških dijagnoza u skupini djece s hematurijom bio je 41 (57,7 %), s proteinurijom 31 (55,4 %), a s hematurijom + proteinurijom 109 (76,8 %) (Fisherov egzaktni test, $p = 0,001$). Nađena je statistički značajna razlika po dobi (Fisherov egzaktni test, $p = 0,001$), ali ne po spolu ispitanika (Fisherov egzaktni test, $p = 0,347$). Po dobi su bili značajni pijelonefritis ($p = 0,001$) – najčešće pacijenti 0 – 0,9 g; UTI ($p = 0,001$), hiperkalciurija ($p = 0,011$), glomerulonefritis ($p = 0,003$) – pacijenti 6 – 13,9 g te urolitijaza ($p = 0,001$) – stariji od 14 (Fisherov egzaktni test).

Tablica 5. Raspodjela dijagnoza prema prisutnosti hematurije, proteinurije ili i jednog i drugog

Dijagnoza	Broj (%) ispitanika prema skupinama				P*
	Hematurija	Proteinurija	Hematurija + Proteinurija	Ukupno	
Pijelonefritis	19 (26,8)	21 (37,5)	54 (38,0)	94 (34,9)	0,241 [†]
Respiratorna infekcija	19 (26,8)	12 (21,4)	8 (5,6)	39 (14,5)	0,001 [†]
UTI (Infekcije urotrakta)	6 (8,5)	2 (3,6)	24 (16,9)	32 (11,9)	0,019 [†]
CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract)	5 (7,0)	2 (3,6)	21 (14,8)	28 (10,4)	0,037 [†]
Bakterijemija	3 (4,2)	4 (7,1)	8 (5,6)	15 (5,6)	0,731
Infekcija gastrointestinalnog trakta	1 (1,4)	3 (5,4)	5 (3,5)	9 (3,3)	0,468
Nefrotski sindrom	0 (0,0)	4 (7,1)	1 (0,7)	5 (1,9)	0,008
Hiperkalciurija	7 (9,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,6)	0,001
Glomerulonefritis	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (4,2)	6 (2,2)	0,105
Urolitijaza	1 (1,4)	0 (0,0)	2 (1,4)	3 (1,1)	0,671
Ostalo	10 (14,0)	8 (14,3)	13 (9,2)	31 (11,5)	
<i>Ukupno</i>	<i>71 (100)</i>	<i>56 (100)</i>	<i>142 (100)</i>	<i>269 (100)</i>	

*Fisherov egzaktni test; [†] χ^2 test

Rezultati

Od učinjenih pretraga statistički različitima među grupama pokazale su se: morfologija eritrocita (χ^2 test, $p = 0,001$), leukociti u urinu (χ^2 test, $p = 0,001$), Sanford (χ^2 test, $p = 0,001$), CRP (χ^2 test, $p = 0,002$), prisutnost edema (χ^2 test, $p = 0,003$) i albumini u 24-satnom urinu (χ^2 test, $p = 0,020$) (Tablica 6. i Tablica 7.).

Anti-dsDNA učinjena je u 8 slučajeva hematurija, 6 slučajeva proteinurija i 2 slučaja hematurije + proteinurije, međutim nije niti u jednom slučaju bila patološka. C3 komponenta komplementa učinjena je u 22 slučaja hematurija, 8 slučajeva proteinurija, 25 slučajeva hematurija + proteinurija, također niti u jednom slučaju nije bila patološka.

Najveći ukupan broj patoloških nalaza pretraga imali su ispitanici s hematurijom + proteinurijom.

Tablica 6. Ispitanici prema patološkim nalazima i vrsti pretraga

Pretraga	Broj (%) ispitanika prema skupinama							P*
	Hematurija		Proteinurija		Hematurija+ Proteinurija		Ukupno	
	N [†]	Patološki nalaz	N [†]	Patološki nalaz	N [†]	Patološki nalaz		
Statička scintigrafija	11	10 (90,9)	11	9 (81,8)	17	12 (70,6)	39 (14,5)	0,418
UZV	42	13 (31)	39	8 (20,5)	107	43 (40,2)	188 (69,9)	0,076
VUR	5	0	1	1 (100)	8	3 (37,5)	14 (5,2)	0,900
ANF	8	2 (25)	2	0	4	2 (50)	14 (5,2)	0,417
ENA skrining	10	1 (0,1)	6	0	3	0	19 (7,1)	0,622
Morfologija eritrocita	71	14 (19,7)	56	0	142	7 (4,9)	269 (100)	0,001
Leukociti u urinu	71	40 (56,3)	56	36 (64,3)	142	127 (89,4)	269 (100)	0,001
Sanford	68	19 (27,9)	49	16 (32,7)	129	68 (52,7)	246 (91,4)	0,001
Kalcij/Kreatinin (mol/mol)	17	5 (29,4)	2	0	12	1 (8,3)	31 (11,5)	0,284
Edemi	71	0	56	5 (8,9)	141	2 (1,4)	268 (99,6)	0,003

* χ^2 test; [†] ukupan broj učinjenih pretraga

Rezultati

Tablica 7. Ispitanici prema patološkim nalazima i vrsti pretraga

Pretraga	Broj (%) ispitanika prema skupinama							P*
	Hematurija		Proteinurija		Hematurija+ Proteinurija		Ukupno	
	N [†]	Patološki nalaz	N [†]	Patološki nalaz	N [†]	Patološki nalaz		
Kreatinin (μmol/L)	69	26 (37,7)	52	21 (40,4)	135	47 (34,8)	256 (95,2)	0,764
Urea (mmol/L)	69	4 (5,8)	52	4 (7,7)	133	10 (7,5)	254 (94,4)	0,886
Ukupni proteini (g/L)	59	10 (16,9)	44	15 (34,1)	102	32 (31,4)	205 (76,2)	0,083
Albumini (g/L)	57	13 (22,8)	41	16 (39,0)	98	34 (34,7)	196 (72,9)	0,177
CRP (mg/L)	71	43 (60,6)	51	42 (82,4)	135	110 (81,5)	257 (95,5)	0,002
Antistreptolizinski titar (U/mL)	37	7 (18,9)	13	1 (7,7)	31	7 (22,6)	81 (30,1)	0,171
C4 (g/L)	22	0	8	0	26	2 (7,7)	56 (20,8)	0,302
Proteini u 24h urinu (mg/dL)	6	1 (16,7)	8	6 (75)	17	9 (52,9)	31 (11,5)	0,095
Albumini u 24h urinu (mg/dL)	6	0	8	6 (75)	17	8 (47,1)	31 (11,5)	0,020

* χ^2 test; [†] ukupan broj učinjenih pretraga

Vrijednosti medijana kreatinina, uree, ukupnih serumskih proteina, albumina, C3, C4, proteina i albumina u 24-satnom urinu nisu se pokazale statistički značajno različitim među skupinama djece.

Vrijednosti medijana za svaku pojedinu pretragu kreću se unutar referentnog intervala za pacijente pedijatrijske dobi, osim vrijednosti CRP-a, čiji je medijan veći od referentnog intervala u sve tri skupine djece te ukupnih proteina i albumina u 24-satnom urinu za proteinurije (Tablica 8.).

Rezultati

Tablica 8. Laboratorijske vrijednosti prema skupinama po prisutnosti hematurije, proteinurije ili obojeg

Pretraga	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Hematurija	Proteinurija	Hematurija+ Proteinurija	
Kreatinin (μmol/L)	32 (21 – 45)	26 (20,25 – 36)	28 (20 – 47)	0,194
Urea (mmol/L)	3,30 (2,70 – 4,40)	3,6 (2,4 – 4,4)	3,50 (2,50 – 4,60)	0,930
Ukupni proteini (g/L)	64,30 (54,85 – 70,80)	64,3 (61,18 – 68,73)	66,70 (60,50 – 70,90)	0,295
Albumini (g/L)	38,70 (25,45 – 44,60)	39,7 (36,2 – 44,2)	39,75 (36,13 – 43,70)	0,779
CRP (mg/L)	22,75 (1,65 – 87,65)	48,4 (5,28 – 112,7)	28,60 (4,60 – 81,90)	0,640
Antistreptolizinski titar (U/mL)	12 (4 – 70)	18 (4,5 – 46)	25 (5,00 – 147,00)	0,230
C3 (g/L)	1,19 (0,97 – 1,41)	1,15 (1,01 – 1,34)	1,25 (1,16 – 1,39)	0,378
C4 (g/L)	-	0,21 (0,18 – 0,32)	0,20 (0,18 – 0,25)	0,640 [†]
Proteini u 24h urinu (mg/dL)	125,50 (69,75 – 193,0)	217 (98,50 – 6177,50)	144,50 (62,25 – 305,75)	0,510
Albumini u 24-satnom urinu (mg/dL)	19,15 (4,20 – 47,53)	85 (22,15 – 2500,20)	21,80 (6,83 – 64,70)	0,125

*Kruskal-Walis test; [†]Mann Whitney U test

Sterilnih nalaza ukupno je 143 (58,1 %), značajno više kod ispitanika koji imaju hematuriju. *E.coli* značajnije češće imaju ispitanici s hematurijom + proteinurijom, a *E.coli ESBL* ispitanici samo s hematurijom.

Ostale patogene uzročnike znatno češće imaju ispitanici s hematurijom + proteinurijom (Fisherov egzakti test, p = 0,048) (Tablica 9.).

Rezultati

Tablica 9. Raspodjela patogenih uzročnika

Patogeni uzročnici	Broj (%) ispitanika				P*
	Hematurija	Proteinurija	Hematurija + Proteinurija	Ukupno	
Sterilno	49 (72,1)	33 (67,3)	61 (47,3)	143 (58,1)	0,048
<i>Escherichia coli</i>	10 (14,7)	11 (22,4)	47 (36,4)	68 (27,6)	
<i>Klebsiella pneumoniae ESBL</i>	3 (4,4)	1 (2)	2 (1,6)	6 (2,4)	
<i>Enterobacter spp.</i>	0	1 (2)	3 (2,3)	4 (1,6)	
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	3 (2,3)	3 (1,2)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	2 (1,6)	2 (0,8)	
<i>Escherichia coli ESBL soj</i>	6 (8,8)	2 (4,1)	10 (7,8)	18 (7,3)	
<i>Enterobacter spp. ESBL</i>	0	1 (2)	1 (0,8)	2 (0,8)	

*Fisherov egzaktni test

Od ukupno 269 ispitanika, bioptirano je njih 11 (4,1 %), od čega su 2/11 biopsije bile uredne, a kod 3 ispitanika nalaz biopsije je bolest minimalnih promjena (Minimal Change Disease) (Tablica 10.).

Što se tiče indikacija za biopsiju u našoj ustanovi, troje je djece na biopsiju upućeno pod indikacijom perzistirajuće proteinurije i edema, jedno je od njih imalo hipertenziju; jedno dijete upućeno je pod indikacijom pozitivne obiteljske anamneze i perzistirajuće hematurije; jedno dijete bioptirano je zbog Henoch-Schönlein purpura i perzistentne proteinurije, jedno zbog perzistentne proteinurije i hipertenzije; troje je na biopsiju su upućeno prvenstveno zbog perzistirajuće hematurije.

Rezultati

Tablica 10. Ispitanici prema nalazu biopsije

Dijagnoza	Broj ispitanika	Skupina
Uredan nalaz	2/11	Hematurija, proteinurija
Fokalni mezangioproliferativni glomerulonefritis	2/11	Hematurija + proteinurija
Bolest minimalnih promjena	3/11	Proteinurija
Ig A nefropatija	3/11	Hematurija + Proteinurija
Bolest tankih glomerularnih bazalnih membrana	1/11	Hematurija + Proteinurija
<i>Ukupno</i>	<i>11/11</i>	<i>11/11</i>

5. RASPRAVA

U ovom diplomskom radu razmatrana su djeca (0 – 18 godina) koja su na liječena na Odjelu za nefrologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od siječnja 2013. godine do prosinca 2015. godine pod različitim dijagnozama, a koja su u svojim nalazima imala ili izoliranu hematuriju ili izoliranu proteinuriju ili hematuriju udruženu s proteinurijom.

Ukupno je liječeno 269 pacijenata, 71 s hematurijom, 56 s proteinurijom, 142 s proteinurijom i hematurijom, od čega 172 (63,9 %) djevojčice i 97 (36,1 %) dječaka.

Dosadašnja istraživanja pokazala su da je učestalost pojavljivanja hematurije tijekom jedne godine samo 0,41 % ako se analiziraju po četiri uzorka svakoga djeteta. Stoga, u slučaju izolirane asimptomatske mikroskopske hematurije (bez proteinurije, edema, hipertenzije), hematurija nađena u jednom uzorku urina mora biti potvrđena s još dvije analize urina kroz nekoliko tjedana ili mjeseci, da bi se utvrdilo postoji li potreba za daljnjom evaluacijom (2).

Prevalencija izolirane proteinurije detektirane rutinskom analizom urina (testnom trakicom) u djece školske dobi je oko 10 %. Daljnja testiranja ove djece nisu otkrila signifikantnu renalnu bolest, osim u slučajevima udružene hematurije s proteinurijom. Iako je izolirana proteinurija obično benigno stanje, perzistentna proteinurija može biti pokazateljem progresivne renalne bolesti i povezana je s povećanim kardiovaskularnim morbiditetom (5).

Naši pacijenti hospitalizirani su također u velikom broju slučajeva na Klinici za pedijatriju, nakon što je u njihovim analizama urina višekратно nađena hematurija, proteinurija, hematurija + proteinurija, praćenjem kod obiteljskog liječnika ili kroz nefrološku ambulantu.

Medijan dobi za djecu s hematurijom bio je 5 godina, s interkvartilnim rasponom 1 od do 9 godina.

Za usporedbu, u studiji Chena i suradnika, prosječna dob pri dijagnozi djece s hematurijom bila je 10,78 godina što znači da su naši pacijenti bili, za razliku od pacijenata u spomenutoj studiji, u prosjeku 5 godina mlađi (18). Možemo zaključiti da se u našoj populaciji krv u urinu otkriva ranije te se djeca u mlađoj dobi upućuju na dijagnostičku obradu. Jedan od razloga mogao bi biti što se u našoj pedijatrijskoj populaciji rade analize urina rutinski tijekom sistematskih pregleda što u većini zemalja nije prihvaćeno.

Rasprava

Medijan dobi za djecu s proteinurijom bio je 2 godine, s interkvartilnim rasponom od 0,5 do 6 godina.

Medijan dobi za djecu s hematurijom i proteinurijom bio je 2 godine, s interkvartilnim rasponom od 0,3 do 10,5 godina.

Prema Murakamijevoj studiji, proteinurija se najčešće pojavljuje u djece od 6 do 11 godina, a hematurija s proteinurijom u djece od 12 do 14 godina, što znači da je naš promatrani uzorak djece s ovim stanjima opet mlađi (19).

Kao najčešće dijagnoze u promatranom uzorku djece izdvojili smo pijelonefritis, respiratornu infekciju, UTI („Urinary Tract Infections“, infekcije urotrakta), CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract), bakterijemiju, infekcije gastrointestinalnog trakta, nefrotski sindrom, hiperkalciuriju, glomerulonefritis, urolitijazu. Među dijagnozama svrstanim pod „ostalo“, nefroloških je dijagnoza bilo 4, ne-nefroloških 22. Od djece s nefrološkim dijagnozama nađeno je: 2 djece s ortostatskom proteinurijom, 2 s arterijskom hipertenzijom, 1 s neurogenim mjehurom, 1 s purpustom Henoch-Schönlein.

Usporedba dijagnoza djece po spolu pokazala je da su pod dijagnozama pijelonefritis, respiratorna infekcija i infekcija urinarnog trakta dvostruko češće hospitalizirane djevojčice (37,2 % pijelonefritis; 16,3 % respiratorna infekcija; 13,4 % infekcija urinarnog trakta), nego dječaci (30,9 % pijelonefritis; 11,3 % respiratorna infekcija; 9,3 % infekcija urinarnog trakta). Ti rezultati mogu se tumačiti kratkom uretrom u ženske djece koja su stoga i sklonija infekcijama urinarnog trakta. Broj dječaka hospitaliziranih pod dijagnozama kongenitalna anomalija bubrega i urinarnog trakta (15,5 %) te bakterijemija (11,3 %) bio je veći od broja hospitaliziranih djevojčica (7,6 % anomalija bubrega i urinarnog trakta; 2,3 % bakterijemija). Jedina statistički značajna razlika, međutim, bila je u dijagnozi bakterijemije. Ovi rezultati odgovaraju i drugim studijama prema kojima je učestalost anomalija mokraćnog sustava, a time i teških uroinfekcija praćenih bakterijemijama češća u muške djece (7, 20, 21).

Raspodjela dijagnoza djece po dobi, pri čemu smo djecu podijelili u 4 dobne skupine: do 0,9 godina (116 djece), od 1 do 5,9 godina (61 djece), od 6 do 13,9 godina (65 djece) i više od 14 godina (27 djece), pokazala se statistički značajno različitom primjerice za pijelonefritis (koji najčešće imaju djeca mlađa od 1 godine), hiperkalciuriju (imaju je djeca od 1 do 13,9 godina) te glomerulonefritis i urolitijazu (djeca starija od 6 godina). Ovi rezultati potvrđuju i druge

Rasprava

autore prema kojima su uroinfekcije najčešće u prvoj godini života dok se glomerulonefritis i urolitijaza javljaju češće u školske djece (22 – 25).

Raspodjela dijagnoza u promatranim trima skupinama (hematurije, proteinurije, hematurije i proteinurije) pokazala se statistički značajno različitom za mnoge dijagnoze. Statistički je značajna primjerice hiperkalciurija, koju su imala samo djeca s hematurijom, što je u skladu s istraživanjima drugih autora, koji hiperkalciuriju navode kao jedan od glavnih uzroka hematurije (3, 15).

Najveći broj djece iz sve 3 skupine liječen je pod dijagnozom pijelonefritis, s tim da je najveći broj pijelonefritisa u skupini djece s hematurijom + proteinurijom (54 djece, odnosno 38,0 %).

Druga po učestalosti dijagnoza kod djece s izoliranom hematurijom i izoliranom proteinurijom je respiratorna infekcija (26,8 % djece s hematurijom i 21,4 % djece s proteinurijom). Druga po učestalosti dijagnoza kod djece s hematurijom + proteinurijom jest infekcija urinarnog trakta, koja se nađe kod 16,9 % djece. Studije drugih autora također navode infekcije urinarnog trakta kao važan uzrok hematurije i proteinurije (26, 27). Anamneza suprapubične boli, dizurije, vrućice sa ili bez tresavice, frekvencije mokrenja i ponovne pojave noćne enureze ukazuju na infekciju urinarnog trakta. Anamneza tupe boli koja iradira prema preponama i dizurije sugerira renalne kolike, odnosno nefrolitijazu (5).

Broj konačnih nefroloških dijagnoza bio je najveći u skupini djece s hematurijom + proteinurijom (76,8 %). Naši rezultati potvrđuju rezultate drugih autora prema kojima hematurija praćena proteinurijom zahtjeva posebnu pozornost, upućivanje djeteta nefrologu te raniju i širu dijagnostičku obradu (11, 12).

U studiji Bergsteina i suradnika, kao glavni uzrok hematurije nađena je hiperkalciurija (16 % mikrohematurija i 22 % makrohematurija) u odsutnosti bubrežnih kamenaca; ostali uzroci uključivali su IgA nefropatiju, poststreptokokni glomerulonefritis, tjelovježbu, bolest tankih glomerularnih bazalnih membrana itd. Oni u svojoj studiji zaključuju da je u podlozi mikroskopske hematurije rijetko značajna bolest urotakta te preporučuju samo praćenje, nasuprot makroskopskoj hematuriji, koja zahtijeva daljnju evaluaciju (15).

Nasuprot tome, u studiji Vivantea i suradnika, 3690 izraelskih adolescenata s mikroskopskom hematurijom praćeno je kroz 22 godine te se utvrdilo da je 0,7 % pacijenata progrediralo do terminalnog stadija renalne bolesti, dok je samo 0,045 % pacijenata koji nisu imali izoliranu mikroskopsku hematuriju također progrediralo do terminalnog stadija bubrežne bolesti, stoga

Rasprava

se mikroskopska hematurija u adolescenata smatrala nezavisnim faktorom rizika za terminalni stadij bubrežne bolesti (28).

Za razliku od Bergsteinove studije, hiperkalciurija je kod naših ispitanika bila treći po učestalosti uzrok izolirane hematurije (9,9 % slučajeva), dok glomerulonefritisi nisu uopće bili uzrok izolirane hematurije, već samo hematurije s proteinurijom. U našoj studiji djeca nisu dugotrajno praćena tako da naše rezultate ne možemo komparirati sa studijama poput izraelske Vivantea i sur. u kojima se značajnost izolirane mikrohematurije procjenjivala tijekom 22 godine praćenja.

U studiji Chena i suradnika kao uzrok nalaska hematurije navodi se u 15,75 % djece infekcija respiratornog trakta, u 1,37 % urinarna infekcija; a hematurija je u 60,96 % slučajeva popraćena proteinurijom (18). U našoj je populaciju infekcija respiratornog trakta bila češći uzrok hematurije (26,8 %), kao i infekcija urinarnog trakta (8,5 %); međutim ukupan je broj pacijenata s hematurijom + proteinurijom manji, iznosi 52,8 % od ukupnog broja djece. Jedan od razloga što je kod naših ispitanika češće nađena hematurija uz respiratornu infekciju je što se u naše hospitalizirane djece gotovo rutinski radi i urin tijekom hospitalizacije te se može naći mikrohematurija koja je prisutna samo za vrijeme respiratorne infekcije. Kako nismo pratili ovu djecu nakon hospitalizacije, nemamo podatke da li ta hematurija perzistira te je li kasnije zahtijevala širu obradu.

U studiji Murakamija i suradnika, konačna dijagnoza postavljena je u 9,4 % djece s proteinurijom, 67,3 % djece s proteinurijom i hematurijom i 4,7 % djece s hematurijom. Od naših pacijenata konačnu nefrološku dijagnozu imalo je 57,7 % djece s hematurijom, 55,4 % djece s proteinurijom i 76,8 % djece s hematurijom + proteinurijom – najveći broj konačnih dijagnoza u oba istraživanja postavljen je u skupini djece s hematurijom + proteinurijom što potvrđuje značajnost ova dva laboratorijska nalaza u urinu.

U istoj studiji, u slučaju izolirane proteinurije od 96 slučajeva, posturalna proteinurija dijagnosticirana je u 44, asimptomatska proteinurija u 42, malformacija urinarnog trakta u 4 slučaja, infekcija urinarnog trakta i glomerulonefritis činili su po 1 slučaj. Od naših ispitanika s proteinurijom, samo dvoje od ukupno 71 imalo je posturalnu proteinuriju, dvoje od 71 imalo je malformaciju urinarnog trakta, što je rjeđe nego u navedenom istraživanju; infekcija urinarnog trakta pojavila se u dva, a glomerulonefritis niti u jednom slučaju.

Rasprava

Kod proteinurija s hematurijama (49 djece), najveći broj dijagnoza činili su glomerulonefritisi (30 djece), iza toga je bila asimptomatska proteinurija s hematurijom (9 djece). U našem je istraživanju glomerulonefritis imalo 6 od 142 djece, što je znatno rjeđe nego u spomenutom istraživanju.

U slučaju izolirane hematurije (275 djece), najveći broj djece u Murakamijevom istraživanju imao je asimptomatsku hematuriju, njih 220; glomerulonefritis je imalo 6 djece, a infekciju urinarnog trakta 2 djece (19). Od naših pacijenata, njih šestoro od 142 imalo je infekciju urinarnog trakta, a niti jedno dijete nije imalo glomerulonefritis.

Batinić i Milošević u svom radu iz 2005. godine kao uzroke hematurije navode: vaskularne poremećaje, bolesti glomerula, intersticijske nefritise, idiopatsku hiperkalciuriju, uroinfekcije, kongenitalne anomalije i opstruktivne uropatije te tumore (2). Polovica od navedenih uzroka nađena je i našim istraživanjem (bolesti glomerula, idiopatska hiperkalciurija, uroinfekcije, kongenitalne anomalije).

Skupine djece s hematurijom, proteinurijom, hematurijom i proteinurijom uspoređivane su i prema učinjenim pretragama. Promatrane pretrage bile su: kreatinin, urea, ukupni serumski proteini i albumini, CRP (C – reaktivni protein), antistreptolizinski titar, C3 i C4 komponente komplementa, proteini i albumini u 24-satnom urinu, anti-dsDNA, ANF (antinuklearni faktor), ENA skrining (Extractable Nuclear Antigen), leukociti u urinu, morfologija eritrocita, Sanford, omjer kalcija i kreatinina, ultrazvuk urotrakta, statička scintigrafija, direktna radionuklidna scintigrafija (kojom je potvrđivan ili isključivan vezikoureteralni refluks). Za svu je djecu zabilježeno jesu li se ili nisu prezentirala s edemima.

Quigley u svom članku iz 2008. godine tvrdi da bi analiza urina kombinirana s poviješću bolesti i fizikalnim pregledom trebala u većini slučajeva upućivati na uzrok hematurije i proteinurije, a da bilo kakva ozbiljna bolest bubrega može biti isključena minimalnom obradom u većine pacijenata. Prisutnost hematurije i proteinurije zajedno, međutim, povećava vjerojatnost značajne bubrežne bolesti, što potvrđuju i naši rezultati (29).

Od učinjenih pretraga statistički različitima među grupama pokazale su se: morfologija eritrocita, leukociti u urinu, Sanford, CRP (C-reaktivni protein), prisustvo edema i albumini u 24-satnom urinu. Ove pretrage pokazale su se najznačajnije za postavljanje dijagnoze kod naših pacijenata.

Rasprava

Najviše djece s hematurijom i proteinurijom imalo je pozitivne leukocite u urinu, njih 127 (89,4 %); u skupini hematurija bilo ih je 40 (56,3 %), a u skupini proteinurija 36 (64,3 %).

Djeca s hematurijom i proteinurijom imala su najčešće pozitivan Sanford, njih 68 (52,7 %). *Escherichia coli* ESBL pokazala se kao čest uzročnik upala urotrakta kod djece s hematurijom (6; 8,8%), odnosno hematurijom i proteinurijom (10; 7,8%).

Urinokulturu je potrebno napraviti da bi se isključila bakterijska infekcija, iako i virusne infekcije mogu biti uzrokom makrohaturije, a one ne mogu biti dokazane urinokulturom. Pogrešno je pretpostaviti da je urinarna infekcija jedina etiologija pacijentova stanja, ako pacijent uz infekciju ima signifikantnu proteinuriju ili hipertenziju (3, 5, 7).

Najveći ukupan broj patoloških pretraga pronađen je u djece s hematurijom + proteinurijom, a najmanji kod djece s proteinurijom.

U studiji Fenga i sur., u kojoj su kroz 2 – 10 godina praćene 2 grupe pacijenata: prva s izoliranom mikroskopskom hematurijom, a druga s perzistentnom asimptomatskom mikrohematurijom, rekurentnom makrohaturijom i/ili proteinurijom utvrđeno je da je razvoj proteinurije, hipertenzije ili pogoršanja renalne funkcije bio češći kod druge grupe pacijenata (22,8 %, nasuprot 6 % pacijenata s izoliranom mikroskopskom hematurijom) (16). Stupanj proteinurije naj snažniji je faktor rizika za razvoj terminalnog stadija bubrežne bolesti i kronične renalne insuficijencije u djece s IgA nefropatijom (30).

Za razliku od ovih studija, u našoj su studiji veći broj patoloških pretraga ipak imala djeca s izoliranom hematurijom, nego s izoliranom proteinurijom.

Vrijednosti medijana za kreatinin, ureu, ukupne serumske proteine, albumine, antistreptolizinski titar, C3 i C4 komponente komplekta kretale su se unutar referentnih vrijednosti za pacijente pedijatrijske dobi, osim za CRP, čiji je medijan bio veći od referentnog intervala u sve tri skupine djece te ukupnih proteina i albumina u 24-satnom urinu za proteinurije (8).

Prospektivna studija Yamagata i suradnika provedena je između 1983. i 1992. na iste tri skupine odraslih pacijenata (hematurije, proteinurije, udružene hematurije i proteinurije). Tijekom praćenja, 10,6 % pacijenata s izoliranom hematurijom razvilo je i proteinuriju, međutim nijedan nije razvio bubrežno zatajenje. Od pacijenata s hematurijom i proteinurijom,

Rasprava

njih 14,9 % razvilo je bubrežno zatajenje, a od pacijenata s proteinurijom, njih 10,6 % razvilo je bubrežno zatajenje.

Ova studija ukazala je na to da, iako pacijenti s izoliranom hematurijom nemaju tendenciju razvoja bubrežnog zatajenja, kod njih je moguć razvoj proteinurije, stoga je potrebno pažljivo pratiti njihove laboratorijske nalaze (31). Kako naše pacijente nismo prospektivno pratili, ne možemo utvrditi koji broj pacijenata s hematurijom je tijekom praćenja razvio proteinuriju ili bubrežno zatajenje.

Zainal i suradnici u svom članku ističu da djeca s hematurijom i proteinurijom obično imaju samo blage abnormalnosti u radu bubrega (32). Ovaj je zaključak u skladu s našim nalazom da, unatoč velikom broju patoloških nalaza, medijani ispitanih parametara najčešće ostaju u referentnim intervalima u inicijalnoj obradi, ali to ne isključuje potrebu za daljnjim praćenjem.

House i suradnici pišu da, iako je proteinurija često intermitentna i benigna u svojoj prirodi, perzistentna proteinurija može predstavljati ozbiljnu bubrežnu bolest (33). Loghman-Adham u svom radu piše da izvođenje biopsije bubrega u djeteta s izoliranom proteinurijom često ovisi o faktorima kao što su zabrinutost roditelja ili liječnika ili dostupnost učinkovite terapije (34).

U studiji Vehaskarija i suradnika, u djece s izoliranom intermitentnom proteinurijom čak ni biopsijom nije dokazana ozbiljna podliježeća bubrežna bolest. Zaključak studije bio je da je u djece s intermitentnom proteinurijom zasigurno očekivana benigna renalna morfologija. Od ukupno 269 naših ispitanika, bioptirano je njih 11 (4,1 %), od čega su 2 biopsije bile uredne; jedno dijete s urednom biopsijom bilo je iz skupine hematurija, drugo iz skupine proteinurija (35). Troje djece iz skupine proteinurija imala su bolest minimalnih promjena. Naši su nalazi, dakle, u skladu sa spomenutim istraživanjima.

Što se tiče indikacija za biopsiju u našoj ustanovi, troje je djece kojima je kasnije nađena bolest minimalnih promjena, na biopsiju upućeno pod indikacijom perzistirajuće proteinurije i edema, jedno je od njih imalo hipertenziju; dijete s bolešću tankih glomerularnih bazalnih membrana upućeno je pod indikacijom pozitivne obiteljske anamneze i perzistirajuće hematurije; jedno dijete s mezangioproliferativnim glomerulonefritisom bioptirano je zbog Henoch-Schönlein purpure i perzistentne proteinurije, drugo zbog perzistentne proteinurije i hipertenzije; djeca s IgA nefropatijom na biopsiju su upućena prvenstveno zbog perzistirajuće hematurije.

Rasprava

Potrebno je dakako napomenuti da su neki od pacijenata koji su imali indikacije za biopsiju naposljetku i bioptirani, međutim njihova dokumentacija nije dalje bila dostupna našoj ustanovi. Neka su djeca bioptirana nakon dugotrajnog praćenja i višekratnih hospitalizacija na našoj klinici, međutim ta djeca nisu bila predmet ovog istraživanja.

U studiji koju su radili Park i suradnici, na djeci školske dobi u Koreji – od 719 djece s izoliranom hematurijom, njih 52 je išlo na biopsiju bubrega. Trideset troje djece imalo je bolest tankih membrana, 8 pacijenata IgA nefropatiju, 5 pacijenata membranproliferativni glomerulonefritis. Slični rezultati nađeni su i u studiji Leeja i sur. (36, 37). Samo je jedan od naših 11 bioptiranih ispitanika imao bolest tankih membrana, međutim IgA nefropatija se kao i u navedenom istraživanju pokazala kao čest nalaz biopsije te se pojavila u 3/11 slučajeva.

U studiji Chena i sur. na 543 pacijenata s mikroskopskom hematurijom, od čega 146 do 18 godina i 397 starijih od 18 godina, patohistološki nalaz 41,78 % pacijenata do 18 godina pokazivao je mezangioproliferativni glomerulonefritis (od čega se 56,14 % prezentiralo s mikro ili makrohematurijom, a 32,58 % s proteinurijom), 32,88 % IgA nefropatiju (26,32 % s mikro ili makrohematurijom; 37,08 % s proteinurijom) (16). Za usporedbu, mezangioproliferativni glomerulonefritis pojavio se u 2/11 naših bioptiranih pacijenata.

U retrospektivnoj studiji Trachtmana i suradnika bila su obuhvaćena djeca koja su obrađivana zbog izolirane asimptomatske proteinurije, sedamnaestero je djece išlo na biopsiju bubrega. U osmero bioptirane djece nađena je fokalna segmentalna glomeruloskleroza, membranозна nefropatija u jednoga djeteta, postinfekciозni glomerulonefritis u dvoje djece, fokalna globalna glomeruloskleroza u jednog djeteta i normalno tkivo bubrega u petero djece (13). U naših pacijenata, fokalna segmentalna glomeruloskleroza nije primjerice nađena niti u jednom slučaju.

6. ZAKLJUČAK

Temeljem istraživanja provedenog na Odjelu za nefrologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek i dobivenih rezultata, mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Detaljna nefrološka dijagnostika i praćenje djece preporučuje se prije svega u onih s udruženom hematurijom i proteinurijom, jer je ovoj skupini djece već i nakon inicijalne obrade postavljen veći broj nefroloških dijagnoza, nego u skupinama djece s izoliranom hematurijom, odnosno proteinurijom.
2. Pretrage koje su statistički različite među trima promatranim skupinama djece (hematurija, proteinurija, hematurija + proteinurija): morfologija eritrocita, leukociti u urinu, Sanford, CRP (C- reaktivni protein), pregled na prisutnost edema i albumini u 24-satnom urinu su one koje je potrebno provesti već u inicijalnoj obradi djece sa spomenutim stanjima. Najveći broj patoloških nalaza pretraga nađen je u djece s udruženom hematurijom i proteinurijom te na njih, kao što je već navedeno, treba obratiti posebnu pozornost.
3. Broj konačnih nefroloških dijagnoza, pri čemu su kao „konačne nefrološke dijagnoze“ promatrane infekcija urinarnog trakta, pijelonefritis, kongenitalna anomalija bubrega i urinarnog trakta, nefrotski sindrom, hiperkalciurija, ortostatska proteinurija, glomerulonefritis, arterijska hipertenzija, neurogeni mjehur, purpura Henoch-Schönlein, urolitijaza – u skupini djece s hematurijom bio je 41 (57,7 %), s proteinurijom 31 (55,4 %), a s hematurijom + proteinurijom 109 (76,8 %). Nađena je statistički značajna razlika po dobi, ali ne i po spolu ispitanika.
4. Kod naših ispitanika našli smo statistički značajnu razliku po dobi kod djece s pijelonefritsom, drugim urinarnim infekcijama, hiperkalciurijom, glomerulonefritsom te urolitijazom. Pijelonefritis je najčešći u prvoj godini života; UTI, hiperkalciurija, glomerulonefritis u školskoj dobi, 6 – 13,9 godina; dok je urolitijaza najčešća kod djece starije od 14 godina.
5. Biopsija je učinjena na 4,1 % djece hospitalizirane u posljednje tri godine na Odjelu za nefrologiju Klinike za pedijatriju; najčešće indikacije su bile perzistirajuća proteinurija s

Zaključak

edemima, perzistirajuća proteinurija s Henoch-Schönlein purpustom, perzistirajuća hematurija, hipertenzija i pozitivna obiteljska anamneza. Najčešće nađeni PHD nalazi bili su bolest minimalnih promjena te IgA nefropatija.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja. Utvrditi: klinički značaj hematurije, proteinurije te hematurije s proteinurijom; parametre prema kojima možemo razlikovati ispitanike koje je potrebno samo pratiti, od onih kojima je potrebna daljnja dijagnostika; konačne uzroke navedenih stanja te razlikuju li se uzroci po spolu i dobi ispitanika; učestalost izvođenja te indikacije za biopsiju.

Ustroj studije. Retrospektivna studija provedena na Odjelu za nefrologiju Klinike za pedijatriju pri KBC-u Osijek.

Ispitanici i metode. Podatci su dobiveni pretraživanjem medicinske dokumentacije pacijenata koji su bolnički liječeni na Odjelu za nefrologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek 2013., 2014. i 2015. godine. U studiju je uključeno ukupno 269 ispitanika. Podatci su uneseni u program Microsoft Excel 2010 te su statistički obrađeni pomoću računalnog programa SPSS (inačica 23.0).

Rezultati. Djeci s hematurijom + proteinurijom postavljen je najveći broj nefroloških dijagnoza, dijagnoze su statistički različite po dobi, ali ne po spolu ispitanika. Broj patoloških nalaza pretraga bio je najveći u djece s hematurijom + proteinurijom. Statistički različite pretrage među skupinama bile su: morfologija eritrocita, leukociti u urinu, Sanford, CRP, pregled na prisutnost edema i albumini u 24-satnom urinu. Biopsija je učinjena na 4,1 % ispitanika.

Zaključak. Preporučuje se detaljna dijagnostika i praćenje djece s udruženom hematurijom i proteinurijom. Pretrage koje su statistički različite među promatranim skupinama su one koje je potrebno provesti već u inicijalnoj obradi djece sa spomenutim stanjima. Najčešće indikacije za biopsiju su perzistirajuća proteinurija s edemima, perzistirajuća hematurija, hipertenzija; najčešći PHD nalazi: bolest minimalnih promjena, IgA nefropatija.

Ključne riječi: hematurija; pedijatrijska dob; proteinurija

8. SUMMARY

Hematuria and proteinuria in children

Objectives. To determine: the clinical significance of hematuria, proteinuria, hematuria in combination with proteinuria; the parameters within which patients who need further diagnostics can be differentiated from the ones who only need to be monitored; the causes of these conditions – to see if the causes differ concerning the sex and the age of the patients. The frequency of performing kidney biopsies and the indications for the biopsies were also determined.

Study design. A retrospective study conducted at the Nephrology Ward of the Pediatric clinic of the Clinical Hospital Center Osijek.

Participants and methods. Data was obtained from researching the medical documentation of the patients treated at the Nephrology Ward in 2013, 2014 and 2015. The research included a total of 269 participants. Data obtained was entered into Microsoft Excel 2010 and statistically processed using the SPSS program for statistical analysis (version 23.0).

Results. Patients with hematuria + proteinuria had the highest number of nephrological diagnosis. Nephrological diagnosis statistically differ concerning the age, but not the sex of the patients. Statistically significant tests were: morphology of erythrocytes, leukocytes in urine, Sanford, CRP, presence of edema and albumin in 24-hour urine. The number of pathological test results is the highest in the group of children with both hematuria and proteinuria. Biopsy was performed on 4, 1 % of the patients.

Conclusion. Detailed diagnostics and monitoring of patients with both hematuria and proteinuria is recommended. The tests which were statistically significant among three observed groups are the ones that should be performed in the initial work-up of these patients. The most common indications for biopsy were persistent proteinuria with edema, persistent proteinuria and hypertension. The most common findings were minimal change disease and IgA nephropathy.

Keywords: hematuria; pediatric age; proteinuria

9. LITERATURA

1. Chung HM, Liao YM, Tsai YC, Liu MC. Microscopic hematuria in children. *Urol sci.* 2011;22:93-6.
2. Batinić D, Milošević D. Hematurija: postupnik obrade. *Medix.* 2005;60/61:162-5.
3. Milošević D, Batinić D, Nižić Lj, Vrljićak K. Obrada I liječenje hematurije u djece. *Paediatr Croat.* 2008;52:207-11.
4. Meyers KE. Evaluation of hematuria in children. *Urol Clin N Am.* 2004;31:559-73.
5. Gattineni J. Highlights for the Management of a Child with Proteinuria and Hematuria. *Int J Pediatr.* 2012;42:1-7.
6. Bobrowski AE. Children's Hospital of Chicago. Abnormal urinalysis. Dostupno na adresi: <https://www2.luriechildrens.org/ce/online/article.aspx?articleID=213>. Datum pristupa: 2. 5. 2016.
7. Mardešić D. *Pedijatrija*. 7. Izd. Zagreb: Školska knjiga; 2003.
8. Lerma EV. Medscape - drugs and diseases. Proteinuria. Dostupno na adresi: <http://emedicine.medscape.com/article/238158-overview>. Datum pristupa 2. 5. 2016.
9. Kallen RJ. Medscape - drugs and diseases. Pediatric proteinuria. Dostupno na adresi: <http://emedicine.medscape.com/article/984289-overview#a2>. Datum pristupa: 2. 5. 2016.
10. Saraga M. Hematurija u dječjoj dobi. *Pedijatrija danas.* 2007;3(2):132-48.
11. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, Pisano A, Van Biesen W, D'Arrigo G I sur. Renal Biopsy in 2015 - From Epidemiology to Evidence-Based Indications. *Am J Nephrol.* 2016;43(1):1-19.
12. Feld LG, Meyers KE, Kaplan BS, Stapleton FB. Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics. *Pediatrics.* 1998;102:42-5.
13. Trachtman H, Bergwerk A, Gauthier B. Isolated proteinuria in children. Natural history and indications for renal biopsy. *Clin Pediatr (Phila).* 1994;33(8):468-72.

Literatura

14. Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R i sur. Renal biopsy criterion in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012;27(8):3186-90.
15. Bergstein J, Leiser J, Andreoli S. The Clinical Significance of Asymptomatic Gross and Microscopic Hematuria in Children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:353-5.
16. Feng CY, Xia YH, Wang WJ, Xia J, Fu HD, Wang X i sur. Persistent asymptomatic isolated hematuria in children: clinical and histopathological features and prognosis. *World J Pediatr.* 2013;9:163-8.
17. Barton B, Peat J. *Medical Statistics A Guide to SPSS, Data Analysis and Critical Appraisal.* 2. Izd. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.; 2014.
18. Chen GL, Zhu J, Song MH, Ma L, Pan T, Yang Q i sur. Clinicopathologic analysis of isolated hematuria in child/adolescent and adult patients. *Pol J Pathol* 2015; 66(4):353-60.
19. Murakami M, Hayakawa M, Gihara TY, Hukunaga Y. Proteinuria screening for children. *Kidney Int.* 2005;67:23–7.
20. Hofmann AD, Duess JW, Puri P. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) associated with Hirschsprung's disease: a systematic review. *Pediatr Surg Int.* 2014;30(8):757-61.
21. Nishimura H, Yerkes E, Hohenfellner K, Miyazaki Y, Ma Y, Hunley TE i sur. Role of the Angiotensin Type 2 Receptor Gene in Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract, CAKUT, of Mice and Men. *Molecular Cell.* 1999;3:1-10.
22. Fathallah-Shaykh S. Medscape – drugs and diseases. Pediatric nephritis. Dostupno na adresi: <http://emedicine.medscape.com/article/982811-overview#a6>. Datum pristupa 21. 6. 2016.
23. Ozokutan BH, Küçükaydin M, Gündüz Z, Kabaklioğlu M, Okur H, Turan C. Urolithiasis in childhood. *Pediatr Surg Int.* 2000;16(1-2):60-3.
24. Fisher DJ. Medscape – drugs and diseases. Pediatric Urinary Tract infection. Dostupno na adresi: <http://emedicine.medscape.com/article/969643-overview#a6>. Datum pristupa: 21. 6. 2016.

Literatura

25. Palacios Loro ML, Segura Ramírez DK, Ordoñez Álvarez FA, Santos Rodríguez F. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract. A vision for the paediatrician. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83:442.
26. Carter JL, Tomson CR, Stevens PE, Lamb EJ. Does urinary tract infection cause proteinuria or microalbuminuria? A systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3031-7.
27. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R. Urinary tract infection in infants and children: Diagnosis and management. *Paediatr Child Health* 2014;19(6):315-9.
28. Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA* 2011;306:729-36.
29. Quigley R. Evaluation of hematuria and proteinuria: how should a pediatrician proceed? *Curr Opin Pediatr*. 2008;20:140–4.
30. Kamei K, Harada R, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H i sur. Proteinuria during Follow-Up Period and Long-Term Renal Survival of Childhood IgA Nephropathy. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0150885.
31. Yamagata K, Yamagata Y, Kobayashi M, Koyama A. A long-term follow-up study of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in adults. *Clin Nephrol*. 1996;45(5):281-8.
32. Zainal D, Baba A, Mustaffa BE. Screening proteinuria and hematuria in Malaysian children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1995;26(4):785-8.
33. House AA, Cattran DC. Evaluation of asymptomatic hematuria and proteinuria in adult primary care. *CMAJ*. 2002;166(3):348–53.
34. Loghman-Adham M. Evaluating Proteinuria in Children. *Am Fam Physician*. 1998;58(5):1145-52.
35. Vehaskari VM, Rapola J. Isolated proteinuria: analysis of a school-age population. *J Pediatr*. 1982;101(5):661-8.
36. Park YH, Choi JY, Chung HS. Hematuria and proteinuria in a mass school urine screening test. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:1126–30.

Literatura

37. Lee YM, Baek SY, Hong Kim J, Soo Kim D, Seung Lee J, Kim PK. Analysis of renal biopsies performed in children with abnormal findings in urinary mass screening. *Acta Paediatr.* 2006;95:849–53.

Životopis

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Andrea Jakopović

Adresa: Ivana Gorana Kovačića 11, 31000 Osijek

Telefonski broj: +385993059696

E-mail: andrea.jakopovic@hotmail.com

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 23. 7. 1991. godine, Virovitica, Hrvatska

Spol: Ž

RADNO ISKUSTVO

15. 7. 2015. – 15. 8. 2015. Agent u teleprodaji

Optima Telekom d.d Zagreb, Bani 75/a, 10010 Zagreb

Prodaja usluga interneta, telefona i televizije korisnicima

OBRAZOVANJE

2010. – danas

Sveučiliste Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

2006. – 2010.

Srednja škola Marka Marulića, Slatina

SSS Opća gimnazija

USAVRŠAVANJE

2013., 2014.

Demonstrator na kolegiju Anatomija na Medicinskom fakultetu u Osijeku

Životopis

Sudjelovanje na Tjednu mozga 2014.

Tečaj ABS + BLS – napredno održavanje na životu, Medicinski fakultet u Osijeku

IFMSA profesionalna razmjena studenata – praktikant na odjelu za plućne bolesti bolnice Marija Terezija u Skopju, Makedonija

2015.

IFMSA znanstvena razmjena - Praktikant u Mar Institute of Medical Research Foundation, Barcelona, Španjolska

Listopad 2015. – siječanj 2016.

ERASMUS + internacionalna razmjena studenata – studij na Warsaw University of Medicine