

# Profilaktična primjena antibiotika u djece s vezikoureteralnim refluksom

---

Đevenica, Martin

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:505330>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Martin Đevenica**

**Profilaktična primjena antibiotika u djece s  
vezikoureteralnim refluksom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom dr.sc. Lovre Lamota i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## **POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:**

95%CI – 95%-tni interval pouzdanosti (engl. *95% confidence interval*)

AUA – Američko urološko udruženje (engl. *American Urological Association*)

BBD – disfunkcija mokraćnog mjehura i crijeva (engl. *bowel bladder disorder*)

CAKUT – kongenitalne abnormalnosti bubrega i urinarnog trakta (engl. *congenital anomalies of kidney and urinary tract*)

CAP – profilaktična primjena antibiotika (engl. *continuous antibiotic prophylaxis*)

ceVUS – kontrastna mikcijska urosonografija

CUTIE – (engl. *Careful urinary tract infection evaluation*)

DMSA scintigrafija – scintigrafija bubrega pomoću dimerkaptosukcinske kiseline

HR – omjer ugroženosti (engl. *hazard ratio*)

IRSC – Internacionalna studija vezikoureteralnog refluksa u djece (engl. *International reflux study in children*)

KBB – kronična bubrežna bolest

KRN – kongenitalna refluksna nefropatija

MCUG – mikcijska cistouretrografija

MRMCUG – mikcijska cistouretrografija magnetnom rezonancom

NICE - Nacionalni institut za zdravlje Ujedinjenog Kraljevstva (engl. *National Institute for Health and Care Excellence*)

RCT – randomizirana kontrolirana studija (engl. *randomized controlled trial*)

RIVUR – (engl. *Randomized intervention for children with vesicoureteral reflux*)

RN – refluksna nefropatija

RR – relativni rizik (engl. *relative risk*)

rUTI – ponavljajuća infekcija mokraćnog sustava (engl. *recurrent urinary tract infection*)

SRN – stečena refluksna nefropatija

STING – subureteralna tehnika injekcije teflona (engl. *subureteric Teflon injection*)

TMP/SMX – kombinacija sulfametoksazola i trimetoprima

UTI – infekcija mokraćnog sustava (engl. *urinary tract infection*)

UCA – ultrazvučna kontrastna sredstva (engl. *ultrasound contrast agents*)

UVS – ureterovezikalni spoj

VUR – vezikoureteralni refluks

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija i značaj.....	1
1.2. Epidemiologija .....	1
1.3. Embriologija, anatomija i fiziologija vezikoureteralnog spoja .....	3
1.4. Genetika .....	4
1.5. Klasifikacija i klinička prezentacija .....	5
1.6. Dijagnostika .....	6
1.7. Prirodni tijek.....	8
2. POVEZANOST S BUBREŽNIM OŽILJKAVANJEM .....	9
2.1. Refluksna nefropatija.....	9
2.2. Patofiziologija ožiljkavanja.....	9
2.3. Rizični čimbenici za razvoj refluksne nefropatije .....	10
2.3.1. Prisustvo vezikoureteralnog refluksa .....	11
2.3.2. Ponavljajuće infekcije mokraćnog sustava .....	11
2.3.3. Odgađanje antimikrobne terapije .....	11
2.3.4. Drugi čimbenici rizika.....	12
2.4. Komplikacije bubrežnog ožiljkavanja .....	12
3. PRISTUP DJETETU S VEZIKOURETERALNIM REFLUKSOM.....	14
3.1. Inicijalna evaluacija .....	14
3.2. Prisustvo disfunkcije mokraćnog mjehura i crijeva .....	15
3.3. Probir braće, sestara i potomaka bolesnika s refluksom .....	16
3.4. Dugoročno praćenje bolesnika .....	17
3.5. Terapijske opcije .....	17
3.6. Kirurško liječenje .....	18

3.6.1. Otvorene i laparoskopske kirurške metode .....	18
3.6.2. Endoskopsko liječenje .....	19
4. PROFILAKTIČNA PRIMJENA ANTIBIOTIKA .....	21
4.1. Učinkovitost u prevenciji ponavljajućih infekcija mokraćnog sustava .....	21
4.2. Učinkovitost u prevenciji novog ožiljkavanja .....	22
4.3. Profilaktična primjena antibiotika i antimikrobna rezistencija .....	23
4.4. Izbor antibiotika, doza i duljina trajanja profilaktične primjene antibiotika .....	24
4.5. Usporedba profilaktične primjene antibiotika s kirurškim liječenjem .....	25
4.6. Analiza troška i koristi .....	25
5. ZAKLJUČAK .....	27
6. ZAHVALE .....	28
7. LITERATURA .....	29
8. ŽIVOTOPIS .....	41

## SAŽETAK

### Profilaktična primjena antibiotika u djece s vezikoureteralnim refluksom

**Autor: Martin Đevenica**

Vezikoureteralni refluks (VUR) najčešća je kongenitalna anomalija mokraćnog sustava u dječjoj dobi, koja se obično dijagnosticira prilikom evaluacije djece s infekcijom mokraćnog sustava (engl. *urinary tract infection*, UTI). Zlatni standard za dijagnozu VUR-a je mikcijska cistouretrografija, premda se danas zbog izbjegavanja izlaganja ionizirajućem zračenju više koristi kontrastna mikcijska urosonografija. VUR je povezan s ponavljajućim infekcijama mokraćnog sustava (engl. *recurrent urinary tract infection*, rUTI) i bubrežnim ožiljkavanjem, odnosno refluksnom nefropatijom (RN). RN može rezultirati kroničnom bubrežnom bolešću s progresivnim opadanjem bubrežne funkcije, koja u konačnici zahtijeva bubrežnu nadomjesnu terapiju. Kirurškim i konzervativnim pristupom nastoje se spriječiti ove posljedice, međutim izbor optimalne terapije u djece s VUR-om usprkos brojnim istraživanjima još je uvijek uzrok kontroverzi. Kirurškim pristupom vršimo korekciju refluksa, dok profilaktičnom primjenom antibiotika (engl. *continued antibiotic prophylaxis*, CAP) nastojimo prevenirati UTI-je i tako zaštititi bolesnika od novog bubrežnog ožiljkavanja. S obzirom na veliku učestalost spontane rezolucije, osobito kod nižih stupnjeva VUR-a, opravdano je odlučiti se za konzervativni pristup, koji osim CAP-a uključuje i pomno praćenje. Multicentrične randomizirane kliničke studije na velikom broju ispitanika pokazale su značajnu korist CAP-a u prevenciji rUTI-ja. K tome, djeca s VUR-om i dodatnim rizičnim čimbenicima za rUTI, poput disfunkcije mokraćnog mjehura i crijeva, imaju još izraženiju korist od CAP-a, koji je preporučena terapija u toj populaciji. S druge strane, trenutno nema uvjerljivih dokaza da CAP može učinkovito spriječiti nastanak ili progresiju RN-a. K tome, CAP može dovesti do neželjenih pojava poput antimikrobne rezistencije i multirezistentnih bakterija. Stoga je potrebno prepoznati individualne čimbenike rizika u djeteta s VUR-om, procijeniti korist CAP-a naspram drugih intervencija te uključiti obitelj u zajedničko donošenje odluke o liječenju.

**Ključne riječi:** vezikoureteralni refluks, refluksna nefropatija, profilaktična primjena antibiotika

## **SUMMARY**

### **Continued antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux**

**Author: Martin Devenica**

Vesicoureteral reflux (VUR) is the most common congenital anomaly of the urinary tract in childhood, typically diagnosed during the evaluation of children with urinary tract infections (UTIs). The gold standard for diagnosing VUR is voiding cystourethrography, although to avoid radiation exposure, contrast enhanced urosonography is nowadays becoming the preferred method. VUR is associated with recurrent urinary tract infections (rUTIs) and renal scarring, also known as reflux nephropathy (RN). RN can lead to chronic kidney disease with progressive decline in renal function, ultimately requiring renal replacement therapy. Both surgical and conservative approaches aim to prevent these consequences; however, the choice of optimal therapy in children with VUR is a subject of considerable debate. Surgical intervention corrects the reflux, while continued antibiotic prophylaxis (CAP) aims to prevent UTIs and thus protect the patient from further renal scarring. Given the high rate of spontaneous resolution, particularly in lower grades of VUR, a conservative approach, including CAP and close monitoring, is justified. Multicentric randomized clinical trials with large cohorts have shown significant benefits of CAP in preventing rUTIs. Moreover, children with VUR and additional risk factors for rUTIs, such as bladder and bowel dysfunction, have even greater benefit from CAP, which is the recommended therapy for this population. On the other hand, there is currently no compelling evidence that CAP can effectively prevent the development or progression of RN. Additionally, CAP can lead to adverse effects such as antimicrobial resistance and multidrug-resistant bacteria. Therefore, it is essential to identify individual risk factors in children with VUR, assess the benefits of CAP against other interventions, and involve the family in the shared decision-making process regarding treatment.

**Key words:** vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, continued antibiotic prophylaxis



## 1. UVOD

### 1.1. Definicija i značaj

Vezikoureteralni refluks (VUR) najčešća je kongenitalna anomalija mokraćnog sustava u dječjoj dobi (1). Definira se kao vraćanje mokraće iz mokraćnog mjehura, odnosno donjeg dijela mokraćnog sustava, u uretere i kanalni sustav bubrega, odnosno gornji dio mokraćnog sustava (2). VUR može biti primarni i sekundarni, ovisno o uzroku refluksa. Primarni VUR posljedica je inkompetencije antirefluksnog mehanizma na razini ureterovezikalnog spoja (UVS) i obično se dijagnosticira kod djece s infekcijom mokraćnog sustava (engl. *urinary tract infection*, UTI) (2,3). Sekundarni VUR nastaje kao posljedica anatomskih anomalija donjeg dijela mokraćnog sustava ili kao posljedica neurogenog mjehura koji može biti uzrokovan neurološkom ozljedom ili funkcionalnim poremećajem. Bez obzira na uzrok, zajednička osobina svim tim poremećajima jest opstrukcija na razini izlaza iz mokraćnog mjehura, zbog čega dolazi do progresivnog rasta intravezikalnog tlaka tijekom mokrenja i VUR-a (4,5). VUR je, kao klinički entitet, prvi puta opisan krajem prve polovice 20. stoljeća te ubrzo povezan s kroničnim pijelonefritisom, arterijskom hipertenzijom i bubrežnim zatajenjem. Iako su od tada do danas provedene brojne studije, mnoga pitanja su i danas nerazjašnjena te su predmet istraživanja generacija pedijatarata, nefrologa, urologa i kirurga, koji se još uvijek ne mogu složiti oko ispravnog pristupa bolesniku s VUR-om (6).

### 1.2. Epidemiologija

U većini preglednih radova navodi se učestalost VUR-a od oko 1% u djece, premda primarne studije pokazuju veliku heterogenost (2). Tako je, primjerice, intrigantna njemačka studija iz 1967. godine, u kojoj su ispitanici bila djeca bez urološke patologije, pokazala da preko 60% dojenčadi mlađe od 6 mjeseci ima prisutan VUR te da prevalencija VUR-a dramatično opada s porastom dobi, budući da je prisutan u tek 5% djece u dobi od 4 godine (7). Nažalost, učestalost VUR-a u općoj populaciji ne može se sa sigurnošću odrediti zbog neetičnosti izlaganja asimptomatske djece invazivnim i radiološkim pretragama (2). Međutim, pretpostavlja se da stvarna prevalencija VUR-a iznosi oko 9% (8). Prevalencija VUR-a ovisi o dobi, spolu i

kliničkoj prezentaciji što je detaljno prikazano u tablici 1. Tako se kod ženske djece VUR dominantno ustanovi prilikom evaluacije UTI-ja tijekom djetinjstva, dok se kod muške djece VUR češće ustanovi prilikom evaluacije prenatalne hidronefroze ili akutnog pijelonefritisa u dojenačkoj dobi (6). VUR se dijagnosticira u otprilike 30% djece s UTI-jem i podjednako je prevalentan kod muške i ženske djece (8).

**Tablica 1:** Prevalencija VUR-a ovisno o indikaciji za MCUG. Prilagođeno prema Sargent MA. (8)

<b>Indikacija za MCUG</b>	<b>Prevalencija VUR-a (%)</b>	<b>95%-tni interval pouzdanosti (%)</b>	<b>Broj bolesnika kojima je dijagnosticiran VUR naspram ukupnog broja bolesnika s tom indikacijom</b>
<b>Asimptomatska djeca</b>	9,0	6,0 - 12,0	31/344
<b>Svi UTI-ji</b>	31,1	29,8 - 32,4	1527/4914
<b>Akutni pijelonefritis</b>	31,5	26,7 - 36,3	114/362
<b>Simptomatski UTI</b>	29,0	25,3 - 32,6	170/587
<b>Asimptomatska bakteriurija</b>	29,8	25,3-34,4	114/382
<b>UTI &lt;1 godine</b>	31,0	26,6 - 35,4	133/429
<b>UTI &lt;5 godina</b>	31,6	28,9 - 34,3	371/1174
<b>UTI &gt;5 godina</b>	30,3	26,5 - 34,2	165/544
<b>UTI muška djeca</b>	30,0	26,2 - 33,8	166/553
<b>UTI ženska djeca</b>	33,1	30,9 - 35,3	600/1813
<b>Probir brata/sestre bolesnika</b>	33,4	31,3 -35,6	547/1637
<b>Anorektalne malformacije</b>	30,6	24,4 - 36,7	66/216
<b>PUV</b>	59,6	53,1 - 66,1	130/218
<b>Kloaka</b>	60,0	48,6 -73,4	39/65
<b>Anomalije bubrega</b>	23,7	21,3 - 26,9	215/909
<b>Prenatalna hidronefroza</b>	20,5	18,6 - 22,4	349/1702

\* UTI = infekcija mokraćnog sustava, PUV = valvula stražnje uretre

Prevalencija VUR-a kod braće i sestara djece s VUR-om je visoka i iznosi između 30% i 50%, što upućuje na nasljednu komponentu u razvoju VUR-a (9,10). Postoje razlike u prevalenciji VUR-a kada se uzme u obzir i rasna pripadnost. Tako je američka studija na preko 15 000 ispitanika ukazala da djeca crne rase imaju tri puta manju vjerojatnost da će razviti VUR nego djeca bijele rase te da uz to imaju i blaže oblike VUR-a (11). Velik utjecaj na epidemiološke podatke o VUR-u ima i praksa obrezivanja muške djece u različitim populacijama. Naime, za razliku od Sjedinjenih Američkih Država (SAD) s visokom prevalencijom (71,2%), Tajvan spada u zemlje s

relativno niskom prevalencijom obrezane muške djece (1,3%) (12). Tako su Chang i sur. (13) pokazali da u tajvanskoj populaciji muška djeca imaju veću incidenciju UTI-ja i VUR-a nego ženska djeca što je u suprotnosti s istraživanjima u zapadnim zemljama poput SAD-a. Međutim, u navedenoj studiji dominantno se radilo o dojenčadi starosti od svega nekoliko mjeseci i VUR-u nižeg stupnja koji ima upitan zdravstveni značaj i veliku vjerojatnost spontane rezolucije (8,13).

### 1.3. Embriologija, anatomija i fiziologija vezikoureteralnog spoja

Ureter je mišićna cjevasta struktura koja omogućuje jednosmjerni tok urina od bubrega prema mokraćnom mjehuru. Ureteri se razvijaju iz tzv. ureteralnog pupoljka koji nastaje u 5. tjednu embrijskog razvoja, kada izrasta iz donjeg dijela Wolffovog kanala. Ureteralni pupoljak se tijekom daljnjeg razvoja produžuje i širi te zajedno s metanefrogenim tkivom do 32. tjedna embrijskog razvoja formira konačni bubreg i kanalni sustav bubrega (14). Proksimalno se ureter nastavlja na bubrežnu nakapnicu, dok distalno ulazi u zid mokraćnog mjehura pod kosim kutom te unutar njega formira kosi tunel, koji se naziva intramuralni, odnosno intravezikalni dio uretera (15).

Anatomski spoj uretera i mokraćnog mjehura naziva se ureterovezikalni spoj (UVS). On je temeljna struktura mokraćnog sustava koja štiti gornji dio mokraćnog sustava od intermitentnog povišenja tlaka u mokraćnom mjehuru tijekom mokrenja i posljedičnog retrogradnog toka mokraće. Za okluziju UVS-a tijekom mokrenja potrebna je adekvatna duljina intravezikalnog dijela uretera, kosi kut prodora uretera u mjehur te primjereno razvijeni mišićni sloj i ekstracelularni matriks (16). Približni omjer duljine i promjera intravezikalnog dijela uretera trebao bi biti 5:1 prema pretpostavci Paquina (17), premda novije studije smatraju da se radi o precijenjenoj vrijednosti. Naime, pokazalo se da omjer duljine i promjera intravezikalnog dijela uretera nije konstantan, već nego se smanjuje s punjenjem mjehura te je i manji omjer od predloženog dovoljan za adekvatnu okluziju UVS-a (18). Iako se smatra da je antirefluksni mehanizam primarno pasivan proces, postoje naznake aktivne komponente. Naime, u završnom dijelu uretera mišićni sloj sadrži brojne tzv. 'pacemaker' stanice koje pospješuju peristaltiku urina prema mokraćnom mjehuru, a čija se disfunkcija povezuje s VUR-om (19,20). Nadalje, u svom završnom dijelu ureter se sastoji samo od longitudinalnih mišićnih vlakana, ne i cirkularnih, te se njima pričvršćuje za mukozni sloj mokraćnog mjehura. Premda nema anatomskog supstrata koji ukazuje na postojanje pravog sfinktera, složeni položaj mišićnih

vlakana kod UVS-a sugerira postojanje aktivne zaštite od refluksa (21). Postojanju aktivnog mehanizma ide u prilog i povezanost brojnih promjena u ekstracelularnom matriksu, mišićnim stanicama i njihovoj inervaciji s nastankom VUR-a. Stoga, osim važnosti pasivnog mehanizma, gdje se zatvaranje ureteralnih ušća ostvaruje kompresijom svoda intravezikalnog dijela uretera, smatra se da i funkcionalna i strukturna zrelost ureteralnih završetaka ima značajnu ulogu u antirefluksnom mehanizmu (22).

#### 1.4. Genetika

Primarni VUR uzrokovan je poremećajem razvoja mokraćnog sustava na više mogućih razina: djelovanjem na procese ureteralnog pupanja, diferencijacije i elongacije uretera, peristaltike, formacije UVS-a i razvoja mokraćnog mjehura i uretre (23). Genetičke studije VUR-a značajno su unaprijedile naše razumijevanje njegove patogeneze, identificirajući različite genske mutacije povezane s ovim poremećajem (24). Dokazi o genskoj podlozi VUR-a počeli su se pojavljivati sredinom 20. stoljeća kada se otkrilo kako se VUR češće javlja unutar istih obitelji (25). Ulogu gena dodatno su potvrdili podaci iz studija na blizancima. Naime, Kaefer i sur. (26) su pronašli da blizanci 80% monozigotnih te 35% dizigotnih blizanaca s VUR-om i sami razvijaju VUR. Uz to podaci iz navedene studije snažno podupiru tezu autosomno dominantnog prijenosa s varijabilnom penetracijom. Modeli na životinjama pokazali su da specifične genske promjene mogu rezultirati refluksu podložnom UVS-u (27). Traženje predisponirajućih gena (engl. *candidate gene*), studije na bolesnicima s VUR-om i kromosomskim abnormalnostima, studije bolesnika s rijetkim sindromima, koji uz druge kongenitalne anomalije imaju i VUR, te cjelogenomske studije povezanosti (engl. *genome-wide association studies*), glavne su metode kojima se pokušala rasvijetliti genska podloga VUR-a (28). Identificirano je više predisponirajućih gena za razvoj VUR-a. Primjerice relativno visoka učestalost varijacija gena ROBO2 (5,1%) bila je prisutna u obiteljima s VUR-om, a poznata je njegova ključna uloga u formiranju ureteralnog pupoljka (29). U studiji Yang i sur. (30) 83 od 118 bolesnika s VUR-om nosilo je specifičan polimorfizam jednog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphism*), što je rezultiralo promjenom RET gena koji ima bitnu ulogu u signalnim putevima i razvoju VUR-a. Ostali geni povezani s razvojem VUR-a uključuju uroplakinske gene UPK2 i UPK3 (31), gen za transkripcijski faktor PAX2 (32) i gen za angiotenzinski receptor AGTR2 (33), koji su

također bitni u razvoju mokraćnog sustava. Više cjelogenomskih asocijacijskih istraživanja pronašlo je brojne lokuse i s njima povezane gene koji su dovedeni u vezu s VUR-om (34,35). S druge strane studije koje su nastojale replicirati takve pronalaskе načelno nisu bile uspješne, što govori u prilog genske heterogenosti (engl. *genetic heterogeneity*) VUR-a (36). Studije na životinjama pokazale su ulogu genske podloge domaćina u imunološkom odgovoru na infekciju. Miševi s mutacijama TLR4 gena bili su podložniji dugotrajnom UTI-ju i asimptomatskoj bakterijuriji, ističući važnost domaćinovog imunološkog odgovora u patofiziologiji UTI-ja (37,38). Mutacije kodirajućeg dijela TLR4 gena nisu pronađene u djece s UTI-jem, no pronađene su mutacije promotora tog istog gena. Posljedično toj mutaciji, djeca imaju nižu ekspresiju TLR4 gena i sklonija su asimptomatskoj bakterijuriji (39,40). Druge studije pokazale su da su mutacije gena za kemokinske i interleukinske receptore povezane s predispozicijom za razvoj akutnog pijelonefritisa u djece (41). Ova otkrića naglašavaju važnost razumijevanja povezanosti genske pozadine (engl. *genetic background*) i rizika od UTI-ja te bubrežnog ožiljkavanja kod djece s VUR-om (42). Ipak, unatoč jasnoj genskoj podlozi, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se dodatno rasvijetlila uloga gena u razvoju VUR-a (23,24).

### 1.5. Klasifikacija i klinička prezentacija

VUR se javlja u mnogim oblicima i kombinacijama, kao izolirani primarni ili sekundarni VUR, zajedno s drugim malformacijama UVS-a ili pak kao dio multiorganskih malformacijskih sindroma. Sekundarni VUR je posljedica anatomskih anomalija mokraćnog sustava, od kojih su najznačajnije stražnja uretralna valvula, ureterokela i neurogeni mjehur. Kongenitalne abnormalnosti bubrega i urinarnog trakta (engl. *congenital anomalies of kidney and urinary tract*, CAKUT) naziv je za sindromsku povezanost kongenitalnih abnormalnosti razvoja bubrega i mokraćnog sustava, gdje je VUR najčešća prisutna abnormalnost (43). Fenotipskoj raznolikosti pridonosi i različita težina samog refluksa, koji se dijeli u pet stupnjeva prema klasifikaciji Internacionalne studije VUR-a u djece (engl. *International reflux study in children*, IRSC), gdje je prvi stupanj najblaži oblik refluksa, a peti stupanj najteži (tablica 2).

**Tablica 2:** Klasifikacija težine VUR-a prema IRSC-u. Prilagođeno prema Lebowitz RL i sur. (44)

stupanj VUR-a	opis stupnja
I	Refluks pristuan samo u ureteru.
II	Refluks pristuan u ureteru, nakapnici i vrčevima. Bez prisustva dilatacije kanalnog sustava. Uredni forniksi.
III	Blaga do umjerena dilatacija i/ili tortuozitet uretera s blagom do umjerenom dilatacijom nakapnice. Bez ili s blagim zaravnjanjem forniksa.
IV	Umjerena dilatacija i/ili tortuozitet uretera s umjerenom dilatacijom nakapnice i vrčeva. Potpuno zaravnjanje vrčeva uz opstanak papilarnih impresija u više od polovice vrčeva.
V	Potpuno dilatiran i tortuozan ureter, kao i nakapnica i vrčevi. Papilarne impresije nisu vidljive u većini vrčeva.

Prema toj klasifikaciji, stupanj VUR-a određen je temeljem izgleda refluksa tijekom mikcijske cistouretrografije (MCUG). Gleda se visina retrogradnog toka te izgled uretera i nakapnice, odnosno prisutnost dilatacije ili tortuoziteta (engl. *tortuosity*) navedenih struktura, a ocjenjuje se uvijek najizraženiji prikaz refluksa koji obično koincidira s činom mokrenja (44). VUR se najčešće dijagnosticira tijekom obrade djeteta s UTI-jem, no postoje dvije specifične prezentacije djece s VUR-om. Kod prve se VUR prezentira UTI-jem tijekom dojenačke dobi ili ranog djetinjstva i češće se javlja u ženske djece, dok druga grupa češće ima obostrani VUR i javlja se dominantno u dječaka i najčešće se nađe u sklopu obrade prenatalne hidronefroze (45). Djeca s prenatalnom hidronefrozom u pravilu imaju refluks visokog stupnja, no unatoč tome imaju i visoku stopu spontane rezolucije VUR-a, 59% do 4. godine (46). Kad se nađe ožiljkavanje bubrega kod djece s prenatalnom hidronefrozom, ono je globalnog karaktera, što je vjerojatno odraz abnormalnog razvoja bubrega, a ne izravnog utjecaja VUR-a ili UTI-ja (47). Rjeđe, djeci se nađe VUR tijekom obrade hipertenzije, proteinurije ili bubrežnog zatajenja. Može se otkriti i probirom asimptomatske djece koja imaju oboljelu braću i sestre (43). Na kraju, neka su djeca posve asimptomatska te im nikad ne bude dijagnosticiran VUR (8).

## 1.6. Dijagnostika

Zlatni standard za dijagnozu i stupnjevanje VUR-a je MCUG (48). Već spomenuti IRSC je standardizirao stupnjevanje težine VUR-a, ali i samu proceduru izvođenja MCUG-a kako bi se nalazi VUR-a mogli vjerno uspoređivati (44). MCUG omogućuje

dobru anatomsku razlučivost detalja i prikaz muške uretre tijekom mokrenja. Danas se koristi isključivo dijaskopski oblik MCUG-a kako bi se minimaliziralo izlaganje djeteta rendgenskom zračenju, što je uz invazivnost postupka glavni nedostatak ove metode. Pogotovo zbog relativno velike doze zračenja za spolne žlijezde, što nažalost nije moguće izbjeći. Tijekom snimanja treba biti prikazan cijeli mokraćni sustav. VUR dokumentiramo uzastopnim snimkama mokraćnog sustava u četiri faze: tijekom nepotpuno napunjenog mjehura, punog mjehura, tijekom mokrenja te odmah nakon mokrenja (49). Anamnestički podatak o alergiji na kontrastno sredstvo je kontraindikacija za ovu pretragu (50). Zbog potrebe za kateterizacijom, postoji rizik od jatrogenih infekcija i traume mokraćne cijevi, premda su ti rizici niski (51). Osim toga, mnogoj djeci i obiteljima kateterizacija je zastrašujuće i emocionalno traumatično iskustvo. Sedacija midazolamom pokazala se sigurnom i učinkovitom, premda može utjecati na rezultate pretrage (52). Izravna i neizravna radionuklidna cistografija pružaju približno jednaku dijagnostičku vrijednost kao MCUG, no s mnogo manjom dozom zračenja za osjetljive spolne žlijezde. Primarni nedostatak je slabiji anatomski prikaz struktura, kao i slabija pouzdanost i dostupnost (53). Kao alternative radioloških pretraga izdvajaju se kontrastna mikcijska urosonografija (engl. *contrast enhanced voiding urosonography*, ceVUS) i mikcijska cistouretrografija magnetnom rezonancom (engl. *magnetic resonance voiding cystourethrography*, MRMCUG) (54). Ultrazvučne tehnike B-mod prikaza ili doppler tehnike brzo su napuštene u dijagnostici VUR-a zbog niske osjetljivosti i specifičnosti (55,56). Preokret u ultrazvučnoj dijagnostici je bilo otkriće tzv. ultrazvučnih kontrastnih sredstava (engl. *ultrasound contrast agents*, UCA) sredinom 1990-ih, a SonoVue®, kao predstavnik druge generacije UCA-a, službeno je odobren od Europske agencije za lijekove tek 2017. godine za ceVUS. Najnovije studije ističu veliku dijagnostičku vrijednost i usporedivost ceVUS-a s MCUG-om uz odličan sigurnosni profil. Ističe se potencijal ceVUS-a za komplementarnu upotrebu ili čak potpunu zamjenu MCUG-a. Glavno ograničenje metode je nemogućnost istovremenog prikaza uretre i bubrežnog kanalnog sustava tijekom mokrenja te nepostojanje standardiziranosti postupka (57). MRMCUG omogućuje prikaz cijelog mokraćnog i spolnog sustava te evaluaciju VUR-a i refluksne nefropatije (RN). Uz to, radi se o neinvazivnoj pretrazi bez zračenja. Međutim, riječ je o relativno nedostupnoj i skupoj pretrazi, a uz to djecu obično treba sedirati kako bi bila mirna tijekom pretrage (58).

## 1.7. Prirodni tijek

VUR ima tendenciju spontane rezolucije s vremenom (59), a predviđanje daljnjeg kliničkog tijeka, odnosno mogućnost spontane rezolucije utječe na kliničku odluku koga i na koji način liječiti. Spontana rezolucija je u istraživanjima najčešće definirana kao negativan nalaz na MCUG-u nakon prethodno pozitivnog nalaza, premda se mogu koristiti i druge slikovne metode za evaluaciju prisustva VUR-a (60). Poznato je nekoliko čimbenika kojima procjenjujemo vjerojatnost spontane rezolucije: dob prezentacije, spol, rasna pripadnost, zahvaćenost (jednostrana ili obostrana), stupanj refluksa, prisutnost drugih anatomskih anomalija, prisutnost disfunkcije mokraćnog mjehura i crijeva (engl. *bowel bladder disorder*, BBD) te oblik kliničke prezentacije (59,60). Naime, uočeno je da mlađa djeca imaju bolje ishode te da se po dobi prezentacije bolesnici mogu podijeliti na one starije i mlađe od godinu dana, gdje potonji imaju značajno veće izgleda spontane rezolucije. Također, djeca koja su se prezentirala prenatalnom hidronefrozom ili im je VUR otkriven probirom zbog oboljele braće i sestara, imala su bolje izgleda za rezoluciju nego djeca koja su se prezentirala s UTI-jem. Naravno, viši stupanj refluksa te prisutnost obostrane zahvaćenosti imaju negativnu prognostičku vrijednost (61). Kao dodatan prediktivni čimbenik ranije spontane rezolucije pokazao se volumen mjehura tijekom punjenja kontrastom prilikom izvođenja MCUG-a. Djeca s 50% ili više ispunjenim očekivanim kapacitetom mjehura imala su raniju rezoluciju (60). Sudeći po rezultatima prospektivne studije, koja je pratila 226 djece u vremenskom rasponu od 10 do 41 godinu, rezoluciju refluksa postigne 61% djece (62). Na navedene prediktivne čimbenike ne možemo utjecati i tako promijeniti ili ubrzati proces spontane rezolucije VUR-a. Jedini čimbenik na koji možemo utjecati jest BBD (59).



## 2. POVEZANOST S BUBREŽNIM OŽILJKAVANJEM

### 2.1. Refluksna nefropatija

RN je pojam koji koristimo za nalaz bubrežnog ožiljkavanja, odnosno oštećenja bubrežnog parenhima u bolesnika s VUR-om, koje po patogenetskom mehanizmu može biti kongenitalno ili stečeno. Kod kongenitalne refluksne nefropatije (KRN) bubrežno ožiljkavanje nastaje tijekom samog razvoja mokraćnog sustava prenatalno. S druge strane, stečena refluksna nefropatija (SRN) nastaje zaživotno posljedično UTI-ju (63). Pitanje povezanosti bubrežnog ožiljkavanja i VUR-a je još uvijek kontroverzno, djelomice jer je većina bubrežnog ožiljkavanja prisutna kod inicijalne evaluacije djeteta s VUR-om. Ženska djeca češće razviju bubrežno ožiljkavanje tijekom praćenja, nego muška djeca. Muška djeca, s druge strane, češće imaju prisutno bubrežno ožiljkavanje tijekom inicijalne evaluacije. To može biti odraz češće zastupljenosti muške djece među djecom s prenatalnom hidronefrozom i KRN-om, dok ženska djeca češće imaju rUTI-je za koje se smatra da su glavni patogenetski mehanizam SRN-a (64). Osim tih razlika, djeca s KRN-om obično imaju visoki stupanj refluksa, dok djeca sa SRN-om imaju varijabilan stupanj refluksa (65). Bubrežno ožiljkavanje dijagnosticiramo scintigrafijom bubrega pomoću dimerkaptosukcinske kiseline (DMSA scintigrafija). Radi se o radionuklidnoj pretrazi koja je zlatni standard za otkrivanje bubrežnog ožiljkavanja. Budući da DMSA scintigrafija detektira i akutne reverzibilne promjene koje se ne mogu razlučiti od kroničnih, preporuke su da se pretraga napravi barem šest mjeseci nakon UTI-ja (66). DMSA scintigrafija je znatno osjetljivija metoda od intravenske pijelografije, ali i ultrazvuka bubrega koji ima osjetljivost od samo 36% (67). No isto tako, potrebna je veća standardizacija postupka DMSA scintigrafije kako bi tumačenje nalaza bilo pouzdanije. Naime, u RIVUR studiji pokazana je iznimna varijabilnost u tumačenju abnormalnih nalaza DMSA scintigrafije, pri čemu su se specijalisti nuklearne medicine međusobno slagali tek u 19% slučajeva tumačenja abnormalnih nalaza pretrage (68).

### 2.2. Patofiziologija ožiljkavanja

Kako je već navedeno, razlikujemo dva različita mehanizma nastanka bubrežnog ožiljkavanja. Smatra se da je jedan od njih, KRN, posljedica bubrežne displazije u sklopu anomalne diferencijacije metanefrosa, pri čemu je VUR samo jedna

komponenta razvojne anomalije. Postoje indikacije da VUR može i izravno doprinijeti razvoju KRN-a kod djece s visokim stupnjem refluksa i dilatacijom gornjeg dijela mokraćnog sustava (69). S druge strane, SRN je posljedica jedne ili više epizoda akutnog pijelonefritisa. Imunološki odgovor domaćina zaslužen je za kontrolu i eradikaciju infektivnog uzročnika, no upravo taj upalni odgovor zaslužen je i za ožiljkavanje infekcijom zahvaćenog bubrega (70). Dolaskom na mjesto infekcije, neutrofilni se aktiviraju i postaju fagociti. Komplement oblaže bakterije i pokreće proces fagocitoze, tijekom koje fagociti proizvode i ispuštaju reaktivne radikale poput vodikova peroksida i hidroksilnog radikala, koji između ostalog, oštećuju bubrežno tkivo i naposljetku dovode do ožiljkavanja. Studije na životinjama pokazale su da se suzbijanjem imunološkog odgovora može spriječiti razvoj ožiljkavanja bubrega (71). Tipični patohistološki nalazi kod SRN-a uključuju intersticijski infiltrat upalnih stanica, zadebljanje tubularne bazalne membrane, atrofiju epitelnih stanica, zadebljanje medije i intime arteriola, periglomerularnu sklerozu, hijalinizaciju glomerularnih klupka te hipertrofiju susjednog neozlijeđenog tkiva (70).

### 2.3. Rizični čimbenici za razvoj refluksne nefropatije

Otkako se VUR povezuje s bubrežnim ožiljkavanjem, mnoge su studije nastojale odgovoriti koji su rizični čimbenici za razvoj bubrežnog ožiljkavanja (tablica 3). Tako se danas u literaturi navode prisutnost VUR-a, prisutnost VUR-a visokog stupnja, rUTI, odgađanje antimikrobne terapije u djeteta s UTI-jem, prisustvo mikroorganizama koji nisu *Escherichia coli*, dob, spol i mnogi drugi (72–75).

**Tablica 3:** Rizični čimbenici za razvoj refluksne nefropatije (73,76,78).

Rizični čimbenik	Relativni rizik
VUR stupnja I/II	1,82
VUR stupnja III	3,56
VUR stupnja IV/V	22,48
ponavljajuće infekcije mokraćnog sustava	11,8
odgađanje antimikrobne terapije	1,47
prisustvo mikroorganizama koji nisu <i>E. coli</i>	2,20
povišena razina CRP-a u krvi iznad 40 mg/L	3,01

\*VUR = vezikoureteralni refluks, CRP = C reaktivni protein

### 2.3.1. Prisustvo vezikoureteralnog refluksa

Sustavne analize slažu se da djeca s VUR-om imaju statistički značajnu veću učestalost bubrežnog ožiljkavanja nego djeca bez VUR-a (72,75). Nadalje, djeca s VUR-om imaju 2,6 puta veći rizik od razvoja bubrežnog ožiljkavanja nego djeca bez VUR-a, pri čemu djeca s VUR-om višeg stupnja (III-V) imaju 2,1 puta veći rizik naspram djece s VUR-om nižeg stupnja (I,II) (72). Analiza RIVUR studije pokazala je da djeca s višim stupnjem refluksa imaju značajno veći rizik za razvoj novog bubrežnog ožiljkavanja nego djeca s nižim stupnjem (74).

### 2.3.2. Ponavljajuće infekcije mokraćnog sustava

Shaikh i sur. pronašli su da su djeca s VUR-om i rUTI-jima imala značajno veći rizik od razvoja bubrežnog ožiljkavanja nego djeca koja su imala samo jedan UTI. Konkretno, djeca s prisustvom dva UTI-ja imala su čak 11,8 puta veći rizik za razvoj bubrežnog ožiljkavanja naspram djece s jednim UTI-jem, dok su djeca s tri ili više UTI-ja imala 13,7 puta veći rizik nego djece s jednim UTI-jem (76). Nedavna studija na životinjskim modelima pokazala je da UTI uzrokovan s *E. coli* može imati dugoročni učinak na mokraćni sustav, stvarajući predispoziciju za rUTI-je (77). Premda nije jasan mehanizam kojim bi rUTI-ji tako dramatično povećali rizik za bubrežno ožiljkavanje, moguće je da upravo promjene sluznice na molekularnoj i staničnoj razini uzrokovane UTI-jem (engl. *mucosal imprint*) dovode do lošijih ishoda (76,77).

### 2.3.3. Odgađanje antimikrobne terapije

Odgađanje antimikrobne terapije obično se definira kao vrijeme proteklo od početka epizode povišene tjelesne temperature do početka primjene terapije (78). Više studija dovodi u vezu odgađanje s početkom antimikrobne terapije i bubrežno ožiljkavanje (79–81). Retrospektivna kohortna studija koja je proučavala podatke dobivene iz dvije veće prospektivne studije, RIVUR i CUTIE, pronašla je da odgađanje započinjanja s antimikrobnom terapijom dulje od 48 sati povećava rizik od novog bubrežnog ožiljkavanja za 47%. Odgađanje antimikrobne terapije ostalo je značajno povezano s novim bubrežnim ožiljkavanjem i kada se uzmu u obzir čimbenici zabune (engl. *confounders*). Nadalje, pokazalo se da rizik za novo bubrežno ožiljkavanje raste za 0,8% sa svakim satom odgode početka terapije (78).

#### 2.3.4. Drugi čimbenici rizika

Uz već navedene čimbenike rizika, metaanaliza podataka iz devet studija koja je obuhvatila 1280 bolesnika iznjedrila je i nekoliko dodatnih. To su povišena tjelesna temperatura iznad 39°C, povišena razina C reaktivnog proteina u krvi iznad 40 mg/L, udio polimorfonuklearnih leukocita viši od 60%, prisustvo mikroorganizama koji nisu *E. coli* i abnormalni nalaz bubrežnog ultrazvuka (73). Iako su neke ranije studije tvrdile da su muški spol i mlađa dob prezentacije povezani s bubrežnim ožiljkavanjem (82,83), navedena metaanaliza pokazala je da nisu povezani, što je vjerojatno posljedica drugačijih kriterija uključivanja u ranije provedenim studijama (73).

#### 2.4. Komplikacije bubrežnog ožiljkavanja

Komplikacije RN-a su poznate, no često neprepoznate zbog njihovog neprimjetnog i sporog nastupa. Najčešće bolesnici s RN-om razviju hipertenziju i proteinuriju, a rjeđe acidozu i hiperkalemiju. Na koncu jedan dio bolesnika razvije kroničnu bubrežnu bolest (KBB) i bubrežno zatajenje s potrebom za bubrežnom nadomjesnom terapijom (65). Djeca s VUR-om izrazito rijetko razviju hipertenziju prije puberteta, a procjena je da 5-27% bolesnika s RN-om konačno razvije hipertenziju (84). Tendencija pojave hipertenzije javlja se u odrasloj dobi s prosjekom dobi od 34,2 godine (85). Retrospektivna kohortna studija koja je analizirala ishode 664 bolesnika ukazala je da vjerojatnost hipertenzije s navršenom 21 godinom iznosi 15% za bolesnike s jednostranim refluksom te 21% za bolesnike s obostranim refluksom. Nadalje, bolesnici bez prisustva RN-a imali su vjerojatnost od 0% za razvoj hipertenzije s navršenom 21 godinom u navedenoj studiji, dok je u bolesnika s jednostranim RN-om iznosila 15%, a u bolesnika s obostranim RN-om 45%, što jasno ukazuje na povezanost RN-a i hipertenzije (84). Zhang i sur. su pokazali da proteinurija, također, ima tendenciju pojave u odrasloj dobi kod bolesnika s RN-om, gdje je 31% njih imalo proteinuriju i bila je značajno češća u bolesnika s teškim obostranim VUR-om (85). Mikroalbuminurija, kao rani pokazatelj bubrežnog oštećenja, javlja se u 51% bolesnika pedijatrijske dobi s prisutnim bubrežnim ožiljkavanjem. Izraženije bubrežno ožiljkavanje rezultira izraženijom mikroalbuminurijom, no nije nađena povezanost između stupnja VUR-a i veličine mikroalbuminurije (86). Iako i do polovice djece s VUR-om ima neku vrstu bubrežnog ožiljkavanja vidljivog na DMSA scintigrafiji bubrega, samo manji dio razvije KBB. U

provedenoj prospektivnoj studiji procjena je da bolesnici po postavljanju dijagnoze imaju 5%-tnu desetogodišnju vjerojatnost za razvoj KBB-a (87). Unatoč relativno dobroj prognozi većine bolesnika, jedna američka studija pokazala je da je RN četvrti po učestalosti uzrok KBB-a kod djece koja trebaju bubrežnu nadomjesnu terapiju, s udjelom od 5,2% (88). Silva i sur. (89) su pronašli da dob pri dijagnozi veća od 24 mjeseca te odgoda dijagnoze VUR-a predstavljaju rizične čimbenike za razvoj KBB-a. Djeca mlađa od 24 mjeseca pri dijagnozi imala su 3%-tnu desetogodišnju vjerojatnost razvoja KBB-a, dok ona starija 26%. Također su pronašli da su djeca kojoj je VUR dijagnosticiran nakon 1990. godine imala puno bolje ishode. Rizik razvoja KBB-a kod te djece je bio pet puta manji nego kod djece kojoj je VUR dijagnosticiran prije 1990. godine, što je vjerojatno neizravan dokaz kvalitetnijeg zbrinjavanja djece s VUR-om. U odrasloj dobi komplikacije RN-a se prezentiraju različito ovisno o spolu, pri čemu se muškarci obično prezentiraju s hipertenzijom, proteinurijom i KBB-om, dok se žene obično prezentiraju s UTI-jima i komplikacijama povezanim s trudnoćom. Muškarci imaju lošije ishode, što je moguće rezultat veće učestalosti KRN-a kod te populacije (65). Komplikacije trudnica s RN-om proučavane su u studiji u kojoj je obuhvaćeno 137 trudnica, a koje su ostvarile 345 trudnoća. Maternalne komplikacije su uključivale UTI, hipertenziju, proteinuriju, edeme, pogoršanje bubrežne funkcije koje je razvilo 39% trudnica. K tomu, incidencija preeklampsije je bila viša u žena s obostranim RN-om (24%) nego u žena s jednostranim RN-om (7%), no s druge strane, incidencija gubitka ploda bila je podjednaka u obje skupine (90).

### 3. PRISTUP DJETETU S VEZIKOURETERALNIM REFLUKSOM

Kako bi što kvalitetnije pristupili problemu VUR-a, razna liječnička društva diljem svijeta osmislila su brojne smjernice pristupa djeci s VUR-om. Prve značajne kliničke smjernice pojavile su se 1997. godine pod pokroviteljstvom Američkog urološkog udruženja (engl. *American Urological Association*,) (91). Od tada do danas AUA je još jednom izdao svoje smjernice, 2010. godine, koje su posljednji put ažurirane 2017. godine (92). Potaknuti američkim primjerom Europsko udruženje urologa (engl. *European Association of Urology*) objavilo je svoje smjernice u 2012. godini (93). Kako je UTI često razlog detaljnije obrade djece i potrage za VUR-om, bitno je i istaknuti postojanje smjernica pristupa djeci s UTI-jem poput smjernica Nacionalnog instituta za zdravlje Ujedinjenog Kraljevstva (engl. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) i Američkog udruženja pedijatarata (engl. *American Academy of Pediatrics*) (94,95). U tim smjernicama navodi se kada je i na koji način opravdano djecu s UTI-jem podvrgnuti daljnjoj dijagnostici. Postoje i švedske, švicarske, talijanske i druge smjernice pristupa djetetu s VUR-om i UTI-jem (96–98).

#### 3.1. Inicijalna evaluacija

Prema smjernicama AUA, standard njege (engl. *standard of care*) je svakom djetetu s dijagnozom VUR-a provjeriti opće zdravstveno stanje i bubrežnu funkciju. Tako se od biokemijskih metoda preporučuju pretrage urina te određivanje bazalnog eGFR-a (engl. *estimated glomerular filtration rate*), radi buduće usporedbe, a od slikovnih metoda preporučuje se napraviti ultrazvuk bubrega radi evaluacije gornjeg dijela mokraćnog sustava. Dodatno se može razmotriti napraviti DMSA scintigrafiju bubrega kako bi istražili prisutnost bubrežnog ožiljkavanja. Neophodno je educirati roditelje i dijete o značaju VUR-a, mogućim komplikacijama te objasniti svrhu liječenja. Pritom treba navesti sve adekvatne opcije, uvažiti mišljenje roditelja te procijeniti vjerojatnost suradnje. Liječenje i pristup ovise o kliničkim osobitostima bolesnika i preferencijama roditelja, odnosno djeteta, no u svakog bolesnika s VUR-om tri su temeljna cilja: prevencija rUTI-ja, prevencija novog bubrežnog ožiljkavanja te uz to svesti na najmanju moguću mjeru morbiditet liječenja i dugoročnog praćenja (92).

### 3.2. Prisustvo disfunkcije mokraćnog mjehura i crijeva

BBD je čest poremećaj u djece i povezuje se s UTI-jem i VUR-om (99). Pod navedenim nazivom krije se čitav spektar funkcionalnih poremećaja donjeg dijela mokraćnog sustava uz prisustvo konstipacije ili enkopreze. Simptomi donjeg dijela mokraćnog sustava (engl. *lower urinary tract symptoms*), koji se mogu javiti kod BBD-a najčešće su dizurija, urgencija, učestalo mokrenje, enureza, naprezanje pri mokrenju (engl. *straining*), odgoda mokrenja (engl. *voiding postponement*) i zadržavanje mokraće (engl. *urinary retention*) (100). Prevalencija BBD-a u djece s VUR-om koja se prezentiraju UTI-jem iznosi 49% i nešto je veća u ženske djece (53%), nego u muške djece (44%). K tomu, djeca s VUR-om i BBD-om imaju dvostruko veći rizik od rUTI-ja nego djeca s VUR-om bez BBD-a (101). Dijagnoza se postavlja na temelju detaljne anamneze i pregleda, pri čemu treba isključiti postojanje neurološke ili neuromuskularne podloge. Dodatnu dijagnostičku vrijednost nose validirani upitnici, poput najčešće korištenog upitnika o disfunkcionalnom mokrenju (engl. *dysfunctional voiding scoring system*, DVSS) prikazanog u tablici 4, zatim analiza urina, ultrazvuk mjehura, mikciometrija (engl. *uroflowmetry*) te MCUG (100). Po daljnjoj procjeni moguće je korištenje i invazivnih urodinamskih i videourodinamskih istraživanja koje nam daju detaljan uvid u kapacitet mokraćnog mjehura, intravezikalne tlakove te funkciju detruzora i sfinktera (99). Evaluacija prisutnosti i liječenje BBD-a u djece s VUR-om važno je iz više razloga, a najviše stoga što BBD smanjuje uspješnost endoskopskog liječenja, smanjuje šansu spontane rezolucije VUR-a te predisponira rUTI-jima. Iako ne utječe na uspješnost otvorenog kirurškog pristupa, BBD povećava vjerojatnost postoperativnih UTI-ja. Stoga se preporučuje profilaktična primjena antibiotika (engl. *continuous antibiotic prophylaxis*, CAP) svoj djeci s VUR-om i BBD-om zbog povećanog rizika od rUTI-ja te obrada i liječenje BBD-a, prije bilo kakvog kirurškog zbrinjavanja VUR-a (103). Uroterapija (engl. *urotherapy*) i zbrinjavanje konstipacije (engl. *constipation management*) čine osnovu zbrinjavanja BBD-a. Uroterapija se sastoji od edukacije djeteta i njegovog skrbnika, odnosno provođenja biheviornalnih metoda i vježbi kako bi postigli promjene obrasca mokrenja i defekacije. Tempirano i potpuno mokrenje svakih dva do tri sata neizostavan je dio uspješne terapije (100). Bolesnici koji ne postignu poboljšanje na osnovnoj terapiji zahtijevaju kompleksniji pristup. To obično

uključuje urodinamska istraživanja, primjenu farmakološke terapije antikolinergicima, korištenje metode 'biofeedback' te pružanje psihološke podrške (104).

**Tablica 4:** DVSS upitnik za kvalitativnu i kvantitativnu evaluaciju simptoma BBD-a. Prilagođeno prema Farhat W i sur. (102)

<i>U zadnjih mjesec dana:</i>	gotovo nikad	manje od polovice vremena	otprilike polovicu vremena	skoro svaki dan	ne znam
<i>1. Imao sam mokru odjeću ili mokro donje rublje tijekom dana</i>	0	1	2	3	x
<i>2. Kada sam se pomokrio u donje rublje, donje rublje je bilo jako mokro</i>	0	1	2	3	x
<i>3. Nisam imao stolicu svaki dan</i>	0	1	2	3	x
<i>4. Morao sam se naprezati kako bih izbacio stolicu</i>	0	1	2	3	x
<i>5. Morao sam se naprezati kako bih se pomokrio</i>	0	1	2	3	x
<i>6. Mokrio sam jednom do dvaput na dan</i>	0	1	2	3	x
<i>7. Mogao sam zadržati mokraću tako što sam prekrižio noge, čučnuo ili izvodio tzv. ples zadržavanja mokraće</i>	0	1	2	3	x
<i>8. Nisam mogao čekati kada sam imao potrebu mokriti</i>	0	1	2	3	x
<i>9. Boljelo me prilikom mokrenja</i>	0	1	2	3	x
<i>10. Pitanje za roditelje. Je li vaše dijete doživjelo stresan događaj u proteklih mjesec dana? To uključuje događaje poput: prinova u obitelji, selidba, promjena škole, poteškoće u školi, nasilje nad djetetom, problemi kod kuće.</i>					
<i>Ukupno bodova</i>		NE(0)		DA(3)	

### 3.3. Probir braće, sestara i potomaka bolesnika s refluksum

Kako je već navedeno, postoji snažna nasljedna komponenta u etiopatogenzi VUR-a (26), zbog čega se nameće pitanje probira asimptomatske djece, koja su u bliskom srodstvu s bolesnikom. Prevalencija VUR-a među braćom i sestrama djece s VUR-om iznosi 27,4%, a među potomstvom 35,7%. Zastupljenost VUR-a jednaka je po spolovima i većinom se nađe VUR niskog stupnja (I i II). Premda je prevalencija RN-a u asimptomatske djece podvrgnute probiru 14,4%, postoji nedostatak kliničkih studija koje bi pružile dokaze o opravdanosti probira asimptomatske djece (105). Stoga su preporuke upoznati obitelj bolesnika s mogućnošću probira te predstaviti njegove



koristi i mane, kako bi obitelj mogla donijeti informiranu odluku (92). Ako se obitelj odluči za probir, preporuka je prvo napraviti ultrazvuk bubrega. Ukoliko postoje pokazatelji RN-a na ultrazvuku bubrega ili postoji povijest UTI-ja u djeteta preporučuje se napraviti daljnju dijagnostičku obradu (93).

#### 3.4. Dugoročno praćenje bolesnika

Sve bolesnike s VUR-om, neovisno o njihovoj dobi, treba pratiti i minimalno jednom godišnje evaluirati opće zdravstveno stanje, koje uključuje mjerenje visine, težine i krvnog tlaka. Specifične mjere ovise o kliničkoj situaciji i vjerojatnosti progresije oštećenja bubrežne funkcije i mogućim komplikacijama. Standardne slikovne pretrage koje se koriste za praćenje bolesnika s VUR-om uključuju ultrazvuk bubrega, DMSA scintigrafiju i MCUG, no u praksi se često koriste i druge slikovne metode poput ceVUS-a. Ultrazvuk bubrega preporučuje se napraviti svakih 12 mjeseci radi praćenja rasta bubrega i prisustva bubrežnog ožiljkavanja. Ukoliko postoje znaci bubrežnog oštećenja na ultrazvuku kao što su stanjen bubrežni korteks te smanjen i skvrčen bubreg s hiperehogenim područjima koji upućuju na ožiljkavanje, preporučuje se dodatno napraviti DMSA scintigrafiju (103,106).

#### 3.5. Terapijske opcije

Dva su glavna pristupa liječenju VUR-a u djece, kirurški i konzervativni. Kirurškim liječenjem želi se postići korekcija refluksa i na taj način spriječiti sve negativne zdravstvene posljedice VUR-a. Konzervativnim metodama ne vršimo korekciju refluksa, nego na osnovi velike vjerojatnosti spontane rezolucije, nastojimo u razdoblju do spontane rezolucije spriječiti pojavu novih UTI-ja i njegovih posljedica pomoću CAP-a. Shodno tomu, CAP se načelno primjenjuje u djece s visokom vjerojatnošću spontane rezolucije, dok su kirurške metode većinom rezervirane za djecu s niskom vjerojatnošću spontane rezolucije. U konzervativne metode ubraja se i opservacija, odnosno pomno praćenje bolesnika bez CAP-a, koja se često koristi kod djece s niskom vjerojatnošću razvoja RN-a, zbog nejasne koristi od intervencija (93). Korištenje probiotika, soka od brusnice ili obrezivanje muške djece također se spominju kao metode prevencije UTI-ja kod djece s VUR-om, no zasada bez uvjerljivih dokaza koji bi opravdali njihovu upotrebu (107).

### 3.6. Kirurško liječenje

Kirurško zbrinjavanje VUR-a u praksu je 1952. godine uveo američki urolog John Hutch, a naknadno su kreirane još mnoge uspješne kirurške metode. Razlikujemo kirurške metode reimplantacije uretera i endoskopske metode injekcije specifičnih materijala kod UVS-a (108).

#### 3.6.1. Otvorene i laparoskopske kirurške metode

Uspješnost kirurške reimplantacije uretera u skoro svim studijama iznosi više od 95% u djece s VUR-om stupnja I-IV, dok je uspješnost nešto niža u djece s VUR-om stupnja V (109). Razlikujemo otvoreni i laparoskopski pristup s brojnim dostupnim i uspješnim metodama. Svaka metoda ima određene prednosti i mane, a sve dijele zajednički princip produljenja intramuralnog dijela uretera. Ovisno o načinu pristupa ureteru, kod otvorenog pristupa dodatno razlikujemo ekstravezikalne, intravezikalne i kombinirane metode (108). Cohenova intravezikalna metoda jedna je od najpopularnijih metoda, jer je jednostavna za savladati uz odličan uspjeh. Nedostatak intravezikalnog pristupa je potreba za cistotomijom, odnosno otvaranjem mokraćnog mjehura, što nerijetko rezultira postoperativnom hematurijom, koja obično traje dva do četiri dana. Drugi nedostaci ove metode jesu izražena postoperativna bol, dulji bolnički boravak, produljena kateterizacija mjehura i stvaranje otežanih uvjeta za eventualni budući endoskopski pristup (110). Ekstravezikalni pristup više je uvriježen u Europi, nego u SAD-u, a glavna je prednost izostanak cistotomije. Stoga djeca liječena ovom metodom nemaju postoperativnu hematuriju i posljedične komplikacije. Među njima, daleko najpopularnija je metoda po Lich-Gregoiru koja ima značajno kraće vrijeme operacije od intravezikalnih metoda. Dodatna komparativna prednost je manji intenzitet postoperativne boli i spazma mokraćnog mjehura (111). Glavni nedostatak je povećani rizik od postoperativne akutne retencije mokraće. Naime, mjesto disekcije kod ekstravezikalnog pristupa nalazi se blizu parasimpatičke inervacije detruzora, što može rezultirati ozljedom i kljenuti živaca. Ova komplikacija posebno je izražena kod obostrane reimplantacije uretera (110). Laparoskopski pristup uveden je sredinom 90-ih godina prošlog stoljeća. Ovim pristupom, koji je manje invazivan od otvorenog pristupa, cilj je bio polučiti jednaki uspjeh uz značajno brži oporavak i kraće vrijeme bolničkog boravka te uz manju upotrebu postoperativne analgezije. Kod laparskopskog pristupa moguće je koristiti i intravezikalni pristup

ureteru, no ekstravezikalni pristup se puno češće prakticira. Iako je uspješnost metode usporediva s otvorenim pristupom i iznosi, ovisno o studiji, 88-100%, radi se o tehnički i vremenski puno zahtjevnijem postupku. Uz to veća učestalost komplikacija, koje uključuju ozljede uretera i posljedičnu opstrukciju, curenje ili fistulu spriječile su širu upotrebu ovog pristupa (108). U upotrebi je i laparoskopjska operacija uz pomoć robota, koja se pokazala jednako uspješna, no potrebne su daljnje analize ishoda i financijskih troškova, kako bi se ustanovile prednosti ovog pristupa naspram otvorenog pristupa (112).

### 3.6.2. Endoskopsko liječenje

Endoskopsko liječenje VUR-a započelo je 1981. godine opisom endoskopskog transuretralnog pristupa i injekcije teflonskog materijala u području ureteralnog ušća. (113,114). Ubrzo su uslijedili brojni drugi radovi koji su iskazivali uspješnost nove tehnike te se subureteralna tehnika injekcije teflona (engl. *subureteric Teflon injection*, STING) etablirala kao moguća nova tehnika liječenja VUR-a. U potrazi za novim rješenjima i boljim ishodima liječnici su tragali za brojnim novim materijalima koje bi mogli koristiti (113). Idealni materijal bi trebao biti izdržljiv, inertan, jednostavan za aplikaciju, biokompatibilan i siguran (108). Brojni materijali su predloženi za upotrebu u endoskopskom liječenju. Već spomenuti teflon, odnosno politetrafluoroetilen, premda često korišten i široko dostupan, sastoji se od malih molekula veličine 4 do 100 mikrona, koje imaju veliki potencijal širenja izvan mjesta upotrebe (115). Iako kliničke studije nisu pronašle dokaze o štetnom neurološkom utjecaju, eksperimentalni pokusi su pokazali da se čestice teflona mogu pronaći u moždanom tkivu i dovesti do opstrukcije mikrocirkulacije (116). Goveđi kolagen se inicijalno pokazao kao obećavajući materijal, jer je uspješnost liječenja bila visoka uz odličan sigurnosni profil. No ubrzo se uvidjelo da uspješnost liječenja VUR-a po dugoročnom praćenju strahovito opada. Nakon 37 mjeseci praćenja tek 9% bolesnika je bilo bez VUR-a, što je bila posljedica kontrakcije volumena injektiranog kolagena. Uz navedeno, postoje navodi o povezanosti s razvojem bolesti vezivnog tkiva (115,117). Polidimetilsiloksan je čvrsta, silikonska i visoko viskozna tvar koja za potrebe injekcije treba poseban uređaj koji može izdržati visoki pritisak (118). U studijama na životinjama pokazano je da materijal migrira lokalno i sustavno te da silikonske čestice mogu uzrokovati neuropatiju. Zbog tih značajnih nuspojava nije u upotrebi (115). Od autolognih hondrocita brzo se odustalo zbog tehničke složenosti

izvođenja i visoke stope neuspjeha liječenja nakon dugoročnog praćenja (119). Kalcijev hidroksiapatit također se pokazao kao loše dugoročno rješenje zbog visoke stope rekurencije VUR-a (120). Jedini materijal koji je odobren od Agencije za lijekove i hranu (engl. *Food and Drug Administration*) i koji se danas dominantno u cijelom svijetu koristi jest Deflux®. Uveden je u upotrebu 1995., a radi se o složenoj smjesi dekstranomonomera i hijaluronske kiseline. Radi se o biorazgradivom materijalu koji dovodi do lokalnog odgovora fibroblasta na mjestu injekcije. Čestice su veličine više od 80 mikrona koje imaju nizak potencijal od udaljenog širenja (115). Uspjeh liječenja je relativno dobar, tako da 68% bolesnika ima inicijalno pozitivan odgovor na liječenje. Uspjeh ovisi i o stupnju refluksa s lošijim rezultatima za više stupnjeva refluksa. Tako su djeca s refluksom stupnja III po IRCS-u imali 73% uspješnost, a djeca sa stupnjem IV 59% (121). Neuspjehu se može doskočiti ponavljanjem endoskopskog liječenja nakon kojeg se uspješnost penje na sveukupnih 87%. Ukoliko druga injekcija nije postigla uspjeh, ne preporučuje se treći pokušaj, zbog znatno niže stope uspješnosti od samo 34% (109). Stope dugoročnog neuspjeha liječenja su niske te su rezultati pokazali, ako je dijete bilo bez refluksa nakon 12 do 18 mjeseci iza liječenja, da je dugoročna vjerojatnost recidiva refluksa izrazito mala. Uz efikasnost, ističe se i sigurnost metode s niskom vjerojatnosti komplikacija i incidencijom postoperativnog UTI-ja (121). Injekcija Defluxa® danas se izvodi se tzv. dvostrukom HIT (engl. *hydrodistention implantation technique*) metodom koja je pokazala bolje rezultate naspram tradicionalnog STING-a. Tom metodom igla za injekciju se postavi u submukozni tunel pomoću metode hidrodistenzije i umjesto jedne, vrše se dvije tadmenske injekcije Deflux® materijala. Injekcijom materijala postižemo dulji intramuralni tijek refluktirajućeg uretera (115). Prednost endoskopskog liječenja jest manja invazivnost naspram otvorenog i laparoskopskog kirurškog pristupa i dobra učinkovitost, pogotovo za niže stupnjeve refluksa. Također, bolesnici imaju brži oporavak te kraće vrijeme provode u bolnici, što rezultira i nižim troškovima liječenja (115). Glavni nedostatak je lošija uspješnost u liječenju refluksa višeg stupnja (121).

#### 4. PROFILAKTIČNA PRIMJENA ANTIBIOTIKA

CAP je prepoznat kao metoda intervencije u djece s VUR-om već početkom 1960-ih. Tada su Normand i Smelie među prvima objavili rezultate svoje prospektivne studije u kojoj su djeci s UTI-jem davali CAP minimalno šest mjeseci. Koristili su pretežito sulfonamidske antibiotike te su pokazali da je CAP značajno smanjio incidenciju rUTI-ja u djece s VUR-om (122). CAP se preporučivao kao inicijalna terapija kod većine djece s VUR-om, na temelju mišljenja da CAP učinkovito prevenira rUTI-je i posljedično RN. Tadašnje preporuke oslanjale su se više na ekspertno mišljenje, nego na objektivne dokaze (91). U međuvremenu su se pojavile brojne studije sa znatno boljom metodologijom koje su proučavale učinkovitost CAP-a u prevenciji rUTI-ja, učinkovitost u sprječavanju novog bubrežnog ožiljkavanja kod djece s VUR-om te učinak CAP-a na pojavu antibiotske rezistencije i drugih neželjenih pojava (123). Osim toga, uspoređivane su dostupne intervencije kod djece s VUR-om, odnosno istraživalo se koje su prednosti i mane CAP-a naspram kirurškog liječenja ili opservacijskog pristupa (107).

##### 4.1. Učinkovitost u prevenciji ponavljajućih infekcija mokraćnog sustava

Craig i sur. (124) proveli su dvostruko slijepu i placebom kontroliranu studiju na 576-ero djece. Studija je imala sve značajke dobro dizajnirane studije te su procesom randomizacije dobili dvije podjednake skupine s prosječnom starosti od 14 mjeseci, gdje je većina (64%) djece bilo ženskog spola. Autori su pronašli da dugoročna (12 mjeseci) primjena male doze kombinacije trimetoprima i sulfometaksazola (TMP/SMX) umjereno smanjuje rizik od rUTI-ja. Omjer ugroženosti (engl. *hazard ratio*, HR) iznosio je 0,61, a 95%-tni interval pouzdanosti (engl. *95% confidence interval* (95%CI) 0,4-0,93. Navedeni rezultat znači da bi 14-ero djece trebalo primati CAP kako bi se prevenirao jedan UTI. Nadalje, autori su pronašli da je najveća korist CAP-a bila tijekom prvih šest mjeseci primjene, kada je bila najveća šansa za rUTI. RIVUR studija (125) također je primjer odlično dizajnirane studije. Ispitanici navedene studije su bili samo djeca s VUR-om, prosječne starosti 12 mjeseci, ali se radilo gotovo isključivo o ženskoj djeci (91,9% ispitanika). Ispitanike su pratili 24 mjeseca te su pronašli da je rizik rUTI-ja upola manji kod djece na CAP-u naspram djece koja su primala placebo (HR = 0,50, 95%CI = 0,34-0,74). Stoga bi osmero djece trebalo primati CAP dvije godine kako bi se prevenirao jedan simptomatski UTI. Djeca s

BBD-om (HR = 0,21, 95%CI = 0,08-0,58) i djeca koja su imala febrilnu epizodu rUTI-ja (HR = 0,41, 95%CI = 0,26-0,64) imali su još značajniju korist od CAP-a. S druge strane nekoliko drugih studija (126–131) nisu dobile statistički značajne podatke koje bi išle u prilog učinkovitosti CAP-a u prevenciji rUTI-ja. Štoviše, Garin i sur. (131) su proveli randomiziranu kontroliranu studiju (engl. *randomised controlled trial*, RCT), gdje su djeca s VUR-om na CAP-u imali statistički značajno veću incidenciju akutnog pijelonefritisa naspram djece koja nisu dobivala CAP. Međutim, zajedničko svim navedenim studijama jest manjkavost dizajna studije, gdje većina studija nije imala dovoljno velik broj ispitanika ili je izostalo zasljepljenje ispitanika i ispitivača, a neka nisu provela ni randomizaciju ispitanika. Cochrane-ovom sustavnom analizom (107) pronađeno je 12 studija koje su ispitivale učinkovitost CAP-a u prevenciji rUTI-ja u djece s VUR-om. Metaanalizom podataka pronašli su da CAP ima minimalan do nezamjetan doprinos prevenciji rUTI-ja s niskom pouzdanošću (relativni rizik (engl. *relative risk*, RR) = 0,77, 95%CI = 0,54-1,07). No metaanalizom dviju dobro dizajniranih studija (124,125), pokazalo se da djeca s VUR-om imaju značajnu korist od CAP-a u prevenciji rUTI-ja (omjer izgleda (engl. *odds ratio*) = 0,52, 95%CI = 0,35-0,73) (132). Nedavni europski RCT (133), koji nije bio obuhvaćen gore navedenim sustavnim analizama, također je pokazao korist CAP-a u prevenciji UTI-ja (HR = 0,55, 95%CI = 0,35-0,86). Međutim, ova se studija razlikuje u mnogim karakteristikama ispitanika od prethodnih, pa su tako djeca bila starosti od 1 do 5 mjeseci, većinom muška (77,7%), te su isključivo imala VUR višeg stupnja što odgovara populaciji djece s CAKUT-om. Navedene varijacije u ishodima studija govore u prilog varijabilnosti korištene metodologije. Ipak, valja istaknuti kako dvije studije koje su odličnog dizajna i s niskom vjerojatnošću od prisutnosti sustavnih greški idu u prilog korisnosti CAP-a u prevenciji rUTI-ja (124,125).

#### 4.2. Učinkovitost u prevenciji novog ožiljkavanja

Iako prevencija rUTI-ja može biti cilj sama po sebi, još nam je važnije spriječiti nastanak novog ožiljkavanja (92). Premda provedene studije idu u prilog tome da CAP pruža određenu zaštitu od rUTI-ja, nisu pokazale djelotvornost CAP-a u prevenciji novog ožiljkavanja (132). Tako su u RIVUR studiji (125) obje skupine ispitanika, neovisno o tome jesu li primale CAP ili placebo, imale jednaku učestalost novog bubrežnog ožiljkavanja (tablica 5).

**Tablica 5:** CAP i novo bubrežno ožiljkavanje. Prilagođeno prema Hoberman A i sur. (125)

Status	CAP skupina	Placebo skupina	Statistička značajnost
<b>Učestalost novog bubrežnog ožiljkavanja po bolesniku</b>			
ukupan broj bolesnika	298	301	
s novim bubrežnim ožiljkavanjem	19 (6%)	21 (7%)	p=0.77
bez novog bubrežnog ožiljkavanja	279 (94%)	280 (93%)	
<b>Učestalost novog bubrežnog ožiljkavanja po bubregu</b>			
ukupan broj bubrega	596	601	
s novim bubrežnim ožiljkavanjem	21 (4%)	22 (4%)	p=0.90
bez novog bubrežnog ožiljkavanja	575 (96%)	579 (96%)	

\* CAP = profilaktična primjena antibiotika

Sustavna analiza (107) potvrđuje beznačajan učinak CAP-a u prevenciji novog bubrežnog ožiljkavanja, premda sugerira postojanje zaštitnog učinka (RR = 0,73, 95%CI = 0,33-1,61). Međutim ove rezultate treba tumačiti s oprezom. Naime, nijednoj od studija, uključujući i RIVUR studiji, nije kao primaran ishod studije bilo novo bubrežno ožiljkavanje, nego su dizajnirane da ustvrde učinkovitost prevencije rUTI-ja. Nadalje, incidencija novog bubrežnog ožiljkavanja je u svim studijama bila niska, što može značiti da jednogodišnje ili dvogodišnje praćenje ispitanika, koliko je obično iznosilo, nije dovoljno dugo da bi se primjereno procijenila učinkovitost CAP-a u prevenciji novog bubrežnog ožiljkavanja. Također učinak CAP-a je vrlo vjerojatno mogao biti umanjen zbog povećane pripravnosti svih sudionika studija i posljedične brže intervencije kod pojave UTI-ja (74). S obzirom na činjenicu da rUTI-ji, pogotovo febrilni rUTI-ji, značajno povećavaju rizik od RN-a, CAP bi mogao biti pogotovo koristan u populaciji djece s rizikom od razvoja istih. Stoga su potrebna dodatna istraživanja i pronalazak biomarkera pomoću kojih bi na neinvazivan način mogli identificirati djecu s rizikom od razvoja febrilnih rUTI-ja (76).

#### 4.3. Profilaktična primjena antibiotika i antimikrobna rezistencija

Zbog dugotrajne terapije antibioticima djeca su pod povećanim rizikom od razvoja rezistentnih infekcija (134,135). U većini RCT-ova autori su objavili podatke o

povezanosti CAP-a i pojave antimikrobne rezistencije (124,125,130,136,137). Te studije se slažu da CAP povećava rizik od pojave antimikrobne rezistencije (tablica 6)

**Tablica 6:** povezanost CAP-a i antimikrobne rezistencije. Prilagođeno prema Williams G i sur. (107)

Studija	Relativni rizik	Interval pouzdanosti
RIVUR 2008	2,82	1,76-4,52
Roussey-Kesler 2008	2,09	1,08-4,04
PRIVENT 2009	3,90	1,27-11,99
Brandström 2010	2,22	1,21-4,08
Hari 2015	4,2	0,67-26,3

Kad se sve studije zajedno uzmu u obzir, djeca koja primaju CAP imaju skoro tri puta (RR = 2,76, 95%CI = 1,85-4,00) veći rizik od razvoja antimikrobne rezistencije naspram djece koja su primala placebo, odnosno nisu primala nikakvu terapiju (107). Nadalje, antibiotska profilaksa dovodi do ubrzanog razvoja multirezistentnih bakterijskih sojeva (138,139), kao i do poremećaja u ravnoteži bakterijske crijevne mikroflore, tzv. crijevne disbioze (engl. *gut dysbiosis*), te posljedično povećanog rizika za razvoj brojnih infektivnih i imunološki posredovanih bolesti (140,141). Shaikh i sur. (142) su identificirali prognostičke čimbenike za rezistentni UTI kod djece s VUR-om među kojima su neobrezanost muške djece, prisutnost BBD-a i pripadnost hispanoameričkoj zajednici. Poznavanje prediktivnih čimbenika poput ovih moglo bi pomoć pri kliničkoj odluci izbora antibiotika.

#### 4.4. Izbor antibiotika, doza i duljina trajanja profilaktične primjene antibiotika

Optimalan antibiotik za profilaktičnu primjenu bi trebao biti učinkovit protiv većine uropatogena (engl. *uropathogens*), uzrokovati minimalno ozbiljnih nuspojava, uzrokovati minimalnu antimikrobnu rezistenciju i ostavljati minimalan trag na ravnotežu bakterijske crijevne mikroflore (143). TMP/SMX i nitrofurantoin su najčešće upotrebljavani antibiotici u svrhu CAP-a u djece s VUR-om, premda neke zemlje preferiraju cefalosporine (144). Nitrofurantoin se pokazao učinkovitiji u prevenciji rUTI-ja nego TMP/SMX, no isto tako povezan je učestalijim nuspojavama gastrointestinalne naravi (mučnina, povraćanje, bol u trbuhu) (145,146). Smatra se da navedeni štetni učinci nitrofurantoina nadilaze njegovu korisnost u prevenciji rUTI-



ja (123). Cefiksim je potencijalno učinkovitiji od nitrofurantoina (147), dok se cefadroksil pokazao učinkovitiji od cefprozila i TMP/SMX u jednoj studiji (148). Doza izabranog antibiotika varira između ispitivanja te ne postoji određena optimalna doza (123), no smjernice Europskog urološkog društva preporučuju primjenu 1/3 terapijske doze za UTI (93). Samo je jedna studija uspoređivala učinak doze antibiotika na ishod rUTI-ja. U provedenoj studiji na samo 33 ispitanika s neadekvatnom metodologijom nije nađena razlika između različitih doza cefadroksila (149). Što se tiče optimalne duljine trajanja CAP-a, ona nije strogo određena. No, načelno se preporučuje nastavak terapije sve dok postoji povećani rizik od rUTI-ja i RN-a, odnosno do spontane rezolucije VUR-a (143). NICE smjernice sugeriraju evaluaciju CAP-a svakih 6 mjeseci (150).

#### 4.5. Usporedba profilaktične primjene antibiotika s kirurškim liječenjem

Dvije studije na američkoj i europskoj populaciji (151,152) uspoređivale su ishode kirurškog liječenja s CAP-om. Skupina ispitanika podvrgnuta kirurškom liječenju imala je 57% nižu incidenciju (RR = 0,43, 95%CI = 0,27-0,70) febrilnih UTI-ja nakon pet godina praćenja. S druge strane, skupine su imale podjednaku incidenciju novog bubrežnog ožiljkavanja nakon dvije godine praćenja (RR = 1,06, 95%CI = 0,33-3,42) i nakon četiri, odnosno pet godina praćenja (RR = 1,09, 95%CI = 0,79-1,49) (107). Uz to, kirurško liječenje nije postiglo značajne razlike u ishodima liječenja u usporedbi s CAP-om, uključujući utjecaj na bubrežni rast i opći rast djeteta, incidenciju hipertenzije i incidenciju KBB-a. (152–154) Dvije švedske studije (137,155), koje su uspoređivale ishode liječenja CAP-a s endoskopskim liječenjem VUR-a, nisu pokazale značajnu razliku u sniženju incidencije rUTI-ja ili novog bubrežnog ožiljkavanja. Međutim radilo se o malom broju ispitanika pa su dobiveni rezultati relativno neprecizni.

#### 4.6. Analiza troška i koristi

Analiza troška i koristi je od pomoći kako bi odvagali između koristi i rizika profilaktične primjene antibiotika. Palmer i sur. (156) pronašli su da je CAP granično povezan s većim troškovima naspram placeba, odnosno opservacije, te su zaključili da je CAP isplativiji kada se uzme u obzir zaštitni učinak koji CAP pruža. S druge strane, Shaikh i sur. (157) su pronašli da je CAP isplativiji od placeba, odnosno opservacije, samo u djece s VUR-om IV stupnja. Naspram toga, kod djece s VUR-om

nižeg stupnja (I-III) nije dokazana isplativost CAP-a. Ove rezultate vrijedi razmotriti u svjetlu naravi da je VUR u djece većinom nižeg stupnja.

## 5. ZAKLJUČAK

VUR je česta pojava u djece koja se povezuje s povećanim rizikom od rUTI-ja i bubrežnog ožiljkavanja. Tijekom zadnjih 20 godina stajalište kako pristupiti djetetu s VUR-om značajno se promijenilo. U prošlosti se CAP rutinski preporučivao svojoj djeci s VUR-om na temelju ekspertnog mišljenja, a u izostanku objektivnih dokaza. Međutim, pokazalo se da neka djeca unatoč CAP-u razvijaju rUTI-je, dok kod druge nema rUTI-ja čak niti ako se profilaksa uzima neredovito. Ipak, veće, multicentrične i dobro dizajnirane kliničke studije pružaju dokaze o značajnoj koristi CAP-a u prevenciji rUTI-ja. Nadalje, CAP je imao još izraženiju učinkovitost u prevenciji rUTI-ja kod djece s BBD-om. BBD smanjuje uspješnost endoskopskog liječenja te se povezuje s povećanim rizikom od rUTI-ja i manjom vjerojatnošću spontane rezolucije VUR-a. Zbog svega navedenog, evaluacija BBD-a nužna je u sve djece s VUR-om te se kod prisustva istog savjetuje CAP. Također, smatra se da sva djeca s povećanim rizikom od febrilnih rUTI-ja imaju značajniju korist od CAP-a, međutim izostaju pouzdani biomarkeri pomoću kojih bi identificirali tu djecu. S druge strane, studije nisu pokazale učinkovitost CAP-a u sprječavanju novog bubrežnog ožiljkavanja. Ipak, treba napomenuti da nijedna od tih studija nije imala novo bubrežno ožiljkavanje kao primarni ishod studije, zbog čega je preuranjeno donositi zaključak o učinkovitosti CAP-a u prevenciji novog ožiljkavanja. Ni izbor antibiotika, ni doza nisu značajni čimbenici u učinkovitosti CAP-a, premda se najčešće koriste niske doze TMP/SMX-a, nitrofurantoina ili cefalosporina. Studije koje su uspoređivale CAP s otvorenim kirurškim i endoskopskim liječenjem VUR-a nisu pronašle značajnu razliku u ishodima nakon dugoročnog praćenja. Važno je napomenuti kako pri korištenju CAP-a treba uzeti u obzir i negativne strane. Naime, primjenom CAP-a postoji rizik pojave antimikrobne rezistencije, multirezistentnih mikroorganizama i crijevne disbioze te posljedično povećanog rizika za razvoj brojnih infektivnih i imunološki posredovanih bolesti. Dodatno, analize troška i koristi pokazale su da je isplativost CAP-a upitna u djece s nižim stupnjevima VUR-a (I-III), koja čine najveći dio populacije djece s VUR-om. Zaključno, dostupni dokazi opravdavaju CAP prvenstveno u djece s BBD-om i izraženim rizičnim čimbenicima za rUTI i RN, dok trenutne smjernice naglašavaju važnost individualiziranog pristupa bolesniku i informiranja roditelja i/ili skrbnika prilikom donošenja odluke o najboljem pristupu.

## **6. ZAHVALE**

Mnogima dugujem zahvale za pomoć pri izradi ovog rada, kao i za pomoć i podršku tijekom cijelog studiranja.

Ponajprije zahvaljujem svom mentoru, dr.sc. Lovri Lamotu, dr.med., koji mi je omogućio da istražim ovu zaista zanimljivu temu te pružio svesrdnu podršku i pomoć kada sam je zatrebao.

Zahvaljujem i Ivi Sorić-Hosman, dr.med., na svim uputama i pomoći pri pisanju.

Premda sam zahvalan svima na svakom obliku pružene pomoći i podrške, posebno želim istaknuti svoju dragu i veliku obitelj i drage prijatelje, bez čije podrške sigurno ne bih mogao sve ovo ostvariti.

## 7. LITERATURA

1. Chertin B, Puri P. Familial vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2003 May;169(5):1804–8.
2. Williams G, Fletcher JT, Alexander SI, Craig JC. Vesicoureteral Reflux. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008 May;19(5):847.
3. Nakai H, Hyuga T, Kawai S, Kubo T, Nakamura S. Aggressive diagnosis and treatment for posterior urethral valve as an etiology for vesicoureteral reflux or urge incontinence in children. *Investig Clin Urol*. 2017 Jun;58(Suppl 1):S46–53.
4. Hidas G, Nam A, Soltani T, Pribish M, Watts B, Khoury AE. Primary vesico-ureteric reflux: The need for individualised risk stratification. *Arab J Urol*. 2013 Mar;11(1):8–12.
5. Kari JA, El-Desoky SM, Basnawi F, Bahrawi O. Vesicoureteric reflux in children. *Urol Ann*. 2013;5(4):232–6.
6. Batinić D. Vezikoureteralni refluks-stara i nova tema. *Paediatr Croat*. 2002;46(Suppl 1):47–62.
7. Köllermann MW, Ludwig H. [On vesico-ureteral reflux in normal infants and children]. *Z Kinderheilkd*. 1967;100(3):185–91.
8. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol*. 2000 Sep;30(9):587–93.
9. Tombesi M, Ferrari CM, Bertolotti JJ. Renal damage in refluxing and non-refluxing siblings of index children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2005 Aug;20(8):1201–2.
10. Ataei N, Madani A, Esfahani ST, Kejbafzadeh A, Ghaderi O, Jalili S, i sur. Screening for vesicoureteral reflux and renal scars in siblings of children with known reflux. *Pediatr Nephrol*. 2004 Oct;19(10):1127–31.
11. 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 Oct;170(4 Pt 2):1548–50.
12. Morris BJ, Wamai RG, Henebeng EB, Tobian AA, Klausner JD, Banerjee J, i sur. Estimation of country-specific and global prevalence of male circumcision. *Popul Health Metr*. 2016 Mar 1;14:4.
13. Chang JW, Liu CS, Tsai HL. Vesicoureteral Reflux in Children with Urinary Tract Infections in the Inpatient Setting in Taiwan. *Clin Epidemiol*. 2022 Mar 12;14:299–307.
14. Ludwig KS, Landmann L. Early development of the human mesonephros. *Anat Embryol (Berl)*. 2005 Jul;209(6):439–47.

15. Stephens FD, Lenaghan D. The anatomical basis and dynamics of vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1962 May;87:669–80.
16. Tokhmafshan F, Brophy PD, Gbadegesin RA, Gupta IR. Vesicoureteral reflux and the extracellular matrix connection. *Pediatr Nephrol*. 2017 Apr;32(4):565–76.
17. Paquin AJ. Ureterovesical anastomosis: the description and evaluation of a technique. *J Urol*. 1959 Nov;82:573–83.
18. Kalayeh K, Brian Fowlkes J, Schultz WW, Sack BS. The 5:1 rule overestimates the needed tunnel length during ureteral reimplantation. *Neurourol Urodyn*. 2021 Jan;40(1):85–94.
19. Fillion ML, Watt CL, Gupta IR. Vesicoureteric reflux and reflux nephropathy: from mouse models to childhood disease. *Pediatr Nephrol*. 2014 Apr;29(4):757–66.
20. Feeney MM, Rosenblum ND. Urinary tract pacemaker cells: current knowledge and insights from nonrenal pacemaker cells provide a basis for future discovery. *Pediatr Nephrol*. 2014 Apr;29(4):629–35.
21. Noordzij JW, Dabhoiwala NF. A view on the anatomy of the ureterovesical junction. *Scand J Urol Nephrol*. 1993;27(3):371–80.
22. Arena S, Iacona R, Impellizzeri P, Russo T, Marseglia L, Gitto E, i sur. Physiopathology of vesico-ureteral reflux. *Ital J Pediatr*. 2016 Nov 29;42:103.
23. Lee KH, Gee HY, Shin JI. Genetics of vesicoureteral reflux and congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Investig Clin Urol*. 2017 Jun;58(Suppl 1):S4–13.
24. Ninoa F, Ilaria M, Noviello C, Santoro L, Rättsch IM, Martino A, i sur. Genetics of Vesicoureteral Reflux. *Curr Genomics*. 2016 Feb;17(1):70–9.
25. Chapman CJ, Bailey RR, Janus ED, Abbott GD, Lynn KL. Vesicoureteric reflux: segregation analysis. *Am J Med Genet*. 1985 Apr;20(4):577–84.
26. Kaefer M, Curran M, Treves ST, Bauer S, Hendren WH, Peters CA, i sur. Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. *Pediatrics*. 2000 Apr;105(4 Pt 1):800–4.
27. Bowen SE, Watt CL, Murawski IJ, Gupta IR, Abraham SN. Interplay between vesicoureteric reflux and kidney infection in the development of reflux nephropathy in mice. *Dis Model Mech*. 2013 Jul;6(4):934–41.
28. Murawski IJ, Watt CL, Gupta IR. Vesico-ureteric reflux: using mouse models to understand a common congenital urinary tract defect. *Pediatr Nephrol*. 2011 Sep;26(9):1513–22.
29. Bertoli-Avella AM, Conte ML, Punzo F, de Graaf BM, Lama G, La Manna A, i sur. ROBO2 gene variants are associated with familial vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Apr;19(4):825–31.

30. Yang Y, Houle AM, Letendre J, Richter A. RET Gly691Ser mutation is associated with primary vesicoureteral reflux in the French-Canadian population from Quebec. *Hum Mutat.* 2008 May;29(5):695–702.
31. Jenkins D, Bitner-Glindzicz M, Malcolm S, Allison J, de Bruyn R, Flanagan S, i sur. Mutation analyses of Uroplakin II in children with renal tract malformations. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Dec;21(12):3415–21.
32. Sanyanusin P, Schimmenti LA, McNoe LA, Ward TA, Pierpont ME, Sullivan MJ, i sur. Mutation of the PAX2 gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nat Genet.* 1995 Apr;9(4):358–64.
33. Rigoli L, Chimenz R, di Bella C, Cavallaro E, Caruso R, Briuglia S, i sur. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin type 2 receptor gene genotype distributions in Italian children with congenital uropathies. *Pediatr Res.* 2004 Dec;56(6):988–93.
34. Cordell HJ, Darlay R, Charoen P, Stewart A, Gullett AM, Lambert HJ, i sur. Whole-genome linkage and association scan in primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Jan;21(1):113–23.
35. Darlow JM, Darlay R, Dobson MG, Stewart A, Charoen P, Southgate J, i sur. Genome-wide linkage and association study implicates the 10q26 region as a major genetic contributor to primary nonsyndromic vesicoureteric reflux. *Sci Rep.* 2017 Nov 6;7(1):14595.
36. van Eerde AM, Koeleman BPC, van de Kamp JM, de Jong TPVM, Wijmenga C, Giltay JC. Linkage study of 14 candidate genes and loci in four large Dutch families with vesico-ureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2007 Aug;22(8):1129–33.
37. Hopkins WJ, Gendron-Fitzpatrick A, Balish E, Uehling DT. Time course and host responses to *Escherichia coli* urinary tract infection in genetically distinct mouse strains. *Infect Immun.* 1998 Jun;66(6):2798–802.
38. Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, Sanjo H, Ogawa T, Takeda Y, i sur. Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product. *J Immunol.* 1999 Apr 1;162(7):3749–52.
39. Ragnarsdóttir B, Samuelsson M, Gustafsson MCU, Leijonhufvud I, Karpman D, Svanborg C. Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis.* 2007 Aug 1;196(3):475–84.
40. Ragnarsdóttir B, Jönsson K, Urbano A, Grönberg-Hernandez J, Lutay N, Tammi M, i sur. Toll-like receptor 4 promoter polymorphisms: common TLR4 variants may protect against severe urinary tract infection. *PLoS One.* 2010 May 20;5(5):e10734.
41. Svensson M, Yadav M, Holmqvist B, Lutay N, Svanborg C, Godaly G. Acute pyelonephritis and renal scarring are caused by dysfunctional innate immunity in mCxc2 heterozygous mice. *Kidney Int.* 2011 Nov;80(10):1064–72.

42. Schwartz L, de Dios Ruiz-Rosado J, Stonebrook E, Becknell B, Spencer JD. Uropathogen and host responses in pyelonephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2023 Oct;19(10):658–71.
43. Kliegman R, Behrman RE, Nelson WE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. Edition 20. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 2 p.
44. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *International Reflux Study in Children*. *Pediatr Radiol*. 1985;15(2):105–9.
45. Greenbaum LA, Mesrobian HGO. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am*. 2006 Jun;53(3):413–27, vi.
46. Upadhyay J, McLorie GA, Bolduc S, Bägli DJ, Khoury AE, Farhat W. Natural history of neonatal reflux associated with prenatal hydronephrosis: long-term results of a prospective study. *J Urol*. 2003 May;169(5):1837–41; discussion 1841; author reply 1841.
47. Marra G, Barbieri G, Dell’Agnola CA, Caccamo ML, Castellani MR, Assael BM. Congenital renal damage associated with primary vesicoureteral reflux detected prenatally in male infants. *J Pediatr*. 1994 May;124(5 Pt 1):726–30.
48. Marschner CA, Schwarze V, Stredle R, Froelich MF, Rübenthaler J, Geyer T, i sur. Evaluation of the Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Voiding Urosonography with Regard to the Further Therapy Regime and Patient Outcome—A Single-Center Experience in an Interdisciplinary Uroradiological Setting. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jan 9;57(1):56.
49. Cvitković Roić A, Palčić I, Jaklin Kekez A, Roić G. Kontrastni ultrazvuk u dijagnostici intrarenalnog refluksa u djece. *Liječnički vjesnik*. 2021 Mar 12;143(1–2):35–41.
50. Weese DL, Greenberg HM, Zimmern PE. Contrast media reactions during voiding cystourethrography or retrograde pyelography. *Urology*. 1993 Jan;41(1):81–4.
51. Vates TS, Shull MJ, Underberg-Davis SJ, Fleisher MH. Complications of voiding cystourethrography in the evaluation of infants with prenatally detected hydronephrosis. *J Urol*. 1999 Sep;162(3 Pt 2):1221–3.
52. Ljungman G, Kreuger A, Andréasson S, Gordh T, Sörensen S. Midazolam nasal spray reduces procedural anxiety in children. *Pediatrics*. 2000 Jan;105(1 Pt 1):73–8.
53. Likartsis C, Printza N, Notopoulos A. Radionuclide techniques for the detection of vesicoureteral reflux and their clinical significance. *Hell J Nucl Med*. 2020;23(2):180–7.
54. Snow BW, Taylor MB. Non-invasive vesicoureteral reflux imaging. *J Pediatr Urol*. 2010 Dec;6(6):543–9.



55. Jequier S, Paltiel H, Lafortune M. Ureterovesical jets in infants and children: duplex and color Doppler US studies. *Radiology*. 1990 May;175(2):349–53.
56. Evans ED, Meyer JS, Harty MP, Bellah RD. Assessment of increase in renal pelvic size on post-void sonography as a predictor of vesicoureteral reflux. *Pediatr Radiol*. 1999 Apr;29(4):291–4.
57. Ren J, Ma T, Huang S, Chen G, Dietrich CF, Peng Y, i sur. A narrative review on the applications of intracavitary contrast-enhanced ultrasonography in pediatric lower genitourinary anomalies. *Front Pediatr*. 2023;11:984643.
58. Kirsch AJ, Grattan-Smith JD, Moliterno JA. The role of magnetic resonance imaging in pediatric urology. *Curr Opin Urol*. 2006 Jul;16(4):283–90.
59. Silva JMP, Diniz JSS, Lima EM, Vergara RM, Oliveira EA. Predictive factors of resolution of primary vesico-ureteric reflux: a multivariate analysis. *BJU Int*. 2006 May;97(5):1063–8.
60. Knudson MJ, Austin JC, McMillan ZM, Hawtrey CE, Cooper CS. Predictive factors of early spontaneous resolution in children with primary vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2007 Oct;178(4 Pt 2):1684–8.
61. Estrada CR, Passerotti CC, Graham DA, Peters CA, Bauer SB, Diamond DA, i sur. Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children. *J Urol*. 2009 Oct;182(4):1535–41.
62. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol*. 1998 Nov;12(9):727–36.
63. Peters C, Rushton HG. Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J Urol*. 2010 Jul;184(1):265–73.
64. Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr*. 2000 Jan;136(1):30–4.
65. Mattoo TK. Vesicoureteral Reflux and Reflux Nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011 Sep;18(5):348–54.
66. Supavekin S, Surapaitoolkorn W, Pravisithikul N, Kutanavanishapong S, Chiewvit S. The role of DMSA renal scintigraphy in the first episode of urinary tract infection in childhood. *Ann Nucl Med*. 2013 Feb;27(2):170–6.
67. Ahmed M, Eggleston D, Kapur G, Jain A, Valentini RP, Mattoo TK. Dimercaptosuccinic acid (DMSA) renal scan in the evaluation of hypertension in children. *Pediatr Nephrol*. 2008 Mar;23(3):435–8.
68. Mattoo TK, Skoog SJ, Gravens-Mueller L, Chesney RW, Hoberman A, Mathews R, i sur. Interobserver variability for interpretation of DMSA scans in the RIVUR trial. *J Pediatr Urol*. 2017 Dec;13(6):616.e1-616.e6.

69. Risdon RA. The small scarred kidney of childhood. A congenital or an acquired lesion? *Pediatr Nephrol*. 1987 Oct;1(4):632–7.
70. Goonasekera CDA, Abeysekera CK. Vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. *Indian J Pediatr*. 2003 Mar;70(3):241–9.
71. Roberts JA. Etiology and pathophysiology of pyelonephritis. *Am J Kidney Dis*. 1991 Jan;17(1):1–9.
72. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2010 Dec;126(6):1084–91.
73. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A, i sur. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr*. 2014 Oct;168(10):893–900.
74. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, Hoberman A, Keren R, Mathews R, i sur. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Jan 7;11(1):54–61.
75. Faust WC, Diaz M, Pohl HG. Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature. *J Urol*. 2009 Jan;181(1):290–7; discussion 297-298.
76. Shaikh N, Haralam MA, Kurs-Lasky M, Hoberman A. Association of Renal Scarring With Number of Febrile Urinary Tract Infections in Children. *JAMA Pediatr*. 2019 Oct 1;173(10):949–52.
77. O'Brien VP, Hannan TJ, Yu L, Livny J, Roberson EDO, Schwartz DJ, i sur. A mucosal imprint left by prior *Escherichia coli* bladder infection sensitizes to recurrent disease. *Nat Microbiol*. 2016 Oct 31;2:16196.
78. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, Ivanova A, Cui G, Moxey-Mims M, i sur. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *JAMA Pediatr*. 2016 Sep 1;170(9):848–54.
79. Coulthard MG, Lambert HJ, Vernon SJ, Hunter EW, Keir MJ, Matthews JNS. Does prompt treatment of urinary tract infection in preschool children prevent renal scarring: mixed retrospective and prospective audits. *Arch Dis Child*. 2014 Apr;99(4):342–7.
80. Oh MM, Kim JW, Park MG, Kim JJ, Yoo KH, Moon DG. The impact of therapeutic delay time on acute scintigraphic lesion and ultimate scar formation in children with first febrile UTI. *Eur J Pediatr*. 2012 Mar;171(3):565–70.
81. Smellie JM, Poulton A, Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *BMJ*. 1994 May 7;308(6938):1193–6.

82. Pylkkänen J, Vilks J, Koskimies O. The value of level diagnosis of childhood urinary tract infection in predicting renal injury. *Acta Paediatr Scand*. 1981 Nov;70(6):879–83.
83. Berg UB, Johansson SB. Age as a main determinant of renal functional damage in urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 1983 Dec;58(12):963–9.
84. Simoes e Silva AC, Silva JMP, Diniz JSS, Pinheiro SVB, Lima EM, Vasconcelos MA, i sur. Risk of hypertension in primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2007 Mar;22(3):459–62.
85. Zhang Y, Bailey RR. A long term follow up of adults with reflux nephropathy. *N Z Med J*. 1995 Apr 26;108(998):142–4.
86. Karlén J, Linné T, Wikstad I, Aperia A. Incidence of microalbuminuria in children with pyelonephritic scarring. *Pediatr Nephrol*. 1996 Dec;10(6):705–8.
87. Silva JMP, Santos Diniz JS, Marino VSP, Lima EM, Cardoso LSB, Vasconcelos MA, i sur. Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2006 Jul;21(7):981–8.
88. Smith JM, Stablein DM, Munoz R, Hebert D, McDonald RA. Contributions of the Transplant Registry: The 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Pediatr Transplant*. 2007 Jun;11(4):366–73.
89. Silva JMP, Diniz JSS, Silva ACS, Azevedo MV, Pimenta MR, Oliveira EA. Predictive factors of chronic kidney disease in severe vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2006 Sep;21(9):1285–92.
90. el-Khatib M, Packham DK, Becker GJ, Kincaid-Smith P. Pregnancy-related complications in women with reflux nephropathy. *Clin Nephrol*. 1994 Jan;41(1):50–5.
91. 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. *Journal of Urology*. 1997 May;157(5):1846–51.
92. Peters C, Skoog S, Arant B. Vesicoureteral Reflux Guideline - American Urological Association [Internet]. [cited 2024 Mar 19]. Available from: <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/vesicoureteral-reflux-guideline>
93. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebcke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, i sur. EAU Guidelines on Vesicoureteral Reflux in Children. *European Urology*. 2012 Sep 1;62(3):534–42.
94. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management [Internet]. 2023 [cited 2024 May 28]. Report No.: NICE guideline [NG224]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng224>

95. Roberts KB, Subcommittee on Urinary Tract Infection SC on QI and M. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics*. 2011 Sep 1;128(3):595–610.
96. Jodal U, Lindberg U. Guidelines for management of children with urinary tract infection and vesico-ureteric reflux. Recommendations from a Swedish state-of-the-art conference. Swedish Medical Research Council. *Acta Paediatr Suppl*. 1999 Nov;88(431):87–9.
97. Buettcher M, Trueck J, Niederer-Loher A, Heininger U, Agyeman P, Asner S, i sur. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children. *Eur J Pediatr*. 2021 Mar;180(3):663–74.
98. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, Chimenz R, Guarino S, La Manna A, i sur. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatr*. 2020 Feb;109(2):236–47.
99. Cvitkovic Roic A, Palcic I, Jaklin Kekez A, Roic G. Videourodynamics combined with contrast-enhanced voiding urosonography – a new method in pediatric nephro-urology. *Paediatr Croat*. 2016 Jun 27;60(2):64–9.
100. Santos JD, Lopes RI, Koyle MA. Bladder and bowel dysfunction in children: An update on the diagnosis and treatment of a common, but underdiagnosed pediatric problem. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(1-2Suppl1):S64–72.
101. Meena J, Mathew G, Hari P, Sinha A, Bagga A. Prevalence of Bladder and Bowel Dysfunction in Toilet-Trained Children With Urinary Tract Infection and/or Primary Vesicoureteral Reflux: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2020;8:84.
102. Farhat W, Bägli DJ, Capolicchio G, O'Reilly S, Merguerian PA, Khoury A, i sur. The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol*. 2000 Sep;164(3 Pt 2):1011–5.
103. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, i sur. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol*. 2010 Sep;184(3):1134–44.
104. Schulman SL, Quinn CK, Plachter N, Kodman-Jones C. Comprehensive management of dysfunctional voiding. *Pediatrics*. 1999 Mar;103(3):E31.
105. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS, 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 Sep;184(3):1145–51.
106. Hansen KL, Nielsen MB, Ewertsen C. Ultrasonography of the Kidney: A Pictorial Review. *Diagnostics (Basel)*. 2015 Dec 23;6(1):2..

107. Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019 [cited 2024 May 22];(2). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001532.pub5/full>
108. Sung J, Skoog S. Surgical management of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Nephrol*. 2012 Apr;27(4):551–61.
109. Austin JC, Cooper CS. Vesicoureteral reflux: who benefits from correction. *Urol Clin North Am*. 2010 May;37(2):243–52.
110. Law ZW, Ong CCP, Yap TL, Loh AHP, Joseph U, Sim SW, i sur. Extravesical vs. intravesical ureteric reimplantation for primary vesicoureteral reflux: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2022 Oct 21;10:935082.
111. Schwentner C, Oswald J, Lunacek A, Deibl M, Koerner I, Bartsch G, i sur. Lich-Gregoir reimplantation causes less discomfort than Politano-Leadbetter technique: Results of a prospective, randomized, pain scale-oriented study in a pediatric population. *Eur Urol*. 2006 Feb;49(2):388–95.
112. Marchini GS, Hong YK, Minnillo BJ, Diamond DA, Houck CS, Meier PM, i sur. Robotic assisted laparoscopic ureteral reimplantation in children: case matched comparative study with open surgical approach. *J Urol*. 2011 May;185(5):1870–5.
113. Okawada M, Esposito C, Escolino M, Farina A, Cerulo M, Turrà F, i sur. Treatment of vesico-ureteral reflux in infants and children using endoscopic approaches. *Transl Pediatr*. 2016 Oct;5(4):282–90.
114. Matouschek E. [Treatment of vesicorenal reflux by transurethral teflon-injection (author's transl)]. *Urologe A*. 1981 Sep;20(5):263–4.
115. Kim JW, Oh MM. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in pediatric patients. *Korean J Pediatr*. 2013 Apr;56(4):145–50.
116. Aaronson IA, Rames RA, Greene WB, Walsh LG, Hasal UA, Garen PD. Endoscopic treatment of reflux: migration of Teflon to the lungs and brain. *Eur Urol*. 1993;23(3):394–9.
117. Haferkamp A, Contractor H, Möhring K, Staehler G, Dörsam J. Failure of subureteral bovine collagen injection for the endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux in long-term follow-up. *Urology*. 2000 May;55(5):759–63.
118. Smith DP, Kaplan WE, Oyasu R. Evaluation of polydimethylsiloxane as an alternative in the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1994 Oct;152(4):1221–4.
119. Caldamone AA, Diamond DA. Long-term results of the endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using autologous chondrocytes. *J Urol*. 2001 Jun;165(6 Pt 2):2224–7.

120. Tarcan T, Tinay I, Temiz Y, Simşek F. Long-term results of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with the sub-ureteric injection of calcium hydroxyapatite. *Int Urol Nephrol*. 2007;39(4):1011–4.
121. Läckgren G, Wåhlin N, Sköldenberg E, Stenberg A. Long-term followup of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2001 Nov;166(5):1887–92.
122. Normand IC, Smellie JM. PROLONGED MAINTENANCE CHEMOTHERAPY IN THE MANAGEMENT OF URINARY INFECTION IN CHILDHOOD. *Br Med J*. 1965 Apr 17;1(5441):1023–6.
123. Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 1;4(4):CD001534.
124. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ, i sur. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med*. 2009 Oct 29;361(18):1748–59.
125. RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, i sur. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2014 Jun 19;370(25):2367–76.
126. Smellie JM, Katz G, Grüneberg RN. Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary-tract infection. *Lancet*. 1978 Jul 22;2(8082):175–8.
127. Liern M, Maldonado L, Jordán P, Vallejo G. Infecciones urinarias recurrentes: Factores predisponentes y profilaxis antibiótica. *Revista de nefrología, diálisis y transplante*. 2011;31(1):22–9.
128. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, i sur. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008 Nov;122(5):1064–71.
129. Lohr JA, Nunley DH, Howards SS, Ford RF. Prevention of recurrent urinary tract infections in girls. *Pediatrics*. 1977 Apr;59(4):562–5.
130. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair MD, i sur. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol*. 2008 Feb;179(2):674–9; discussion 679.
131. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*. 2006 Mar;117(3):626–32.
132. Wang HHS, Gbadegesin RA, Foreman JW, Nagaraj SK, Wigfall DR, Wiener JS, i sur. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2015 Mar;193(3):963–9.

133. Morello W, Baskin E, Jankauskiene A, Yalcinkaya F, Zurowska A, Puccio G, i sur. Antibiotic Prophylaxis in Infants with Grade III, IV, or V Vesicoureteral Reflux. *N Engl J Med*. 2023 Sep 14;389(11):987–97.
134. Cheng CH, Tsai MH, Huang YC, Su LH, Tsau YK, Lin CJ, i sur. Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics*. 2008 Dec;122(6):1212–7.
135. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA*. 2007 Jul 11;298(2):179–86.
136. Hari P, Hari S, Sinha A, Kumar R, Kapil A, Pandey RM, i sur. Antibiotic prophylaxis in the management of vesicoureteric reflux: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 2015 Mar;30(3):479–86.
137. Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol*. 2010 Jul;184(1):286–91.
138. Suh W, Kim BN, Kang HM, Yang EA, Rhim JW, Lee KY. Febrile urinary tract infection in children: changes in epidemiology, etiology, and antibiotic resistance patterns over a decade. *Clin Exp Pediatr*. 2021 Jun;64(6):293–300.
139. Selekman RE, Shapiro DJ, Boscardin J, Williams G, Craig JC, Brandström P, i sur. Uropathogen Resistance and Antibiotic Prophylaxis: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018 Jul;142(1):e20180119.
140. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe*. 2015 May 13;17(5):553–64.
141. Shekhar S, Petersen FC. The Dark Side of Antibiotics: Adverse Effects on the Infant Immune Defense Against Infection. *Front Pediatr*. 2020;8:544460.
142. Shaikh N, Hoberman A, Keren R, Ivanova A, Gotman N, Chesney RW, i sur. Predictors of Antimicrobial Resistance among Pathogens Causing Urinary Tract Infection in Children. *J Pediatr*. 2016 Apr;171:116–21.
143. Beetz R. May we go on with antibacterial prophylaxis for urinary tract infections? *Pediatr Nephrol*. 2006 Jan;21(1):5–13.
144. Kaneko K, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro Y, Yamataka A, Miyano T. Antibiotic prophylaxis by low-dose cefaclor in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2003 May;18(5):468–70.
145. Falakaflaki B, Fallah R, Jamshidi MR, Moezi F, Torabi Z. Comparison of Nitrofurantoin and Trimethoprim-Sulphamethoxazole for Long-Term Prophylaxis in Children with Recurrent Urinary Tract Infections. *International Journal of Pharmacology*. 3(2):179–82.

146. Brendstrup L, Hjelt K, Petersen KE, Petersen S, Andersen EA, Daugbjerg PS, i sur. Nitrofurantoin versus trimethoprim prophylaxis in recurrent urinary tract infection in children. A randomized, double-blind study. *Acta Paediatr Scand*. 1990 Dec;79(12):1225–34.
147. Lettgen B, Tröster K. [Prophylaxis of recurrent urinary tract infections in children. Results of an open, controlled and randomized study about the efficacy and tolerance of cefixime compared to nitrofurantoin]. *Klin Padiatr*. 2002;214(6):353–8.
148. Belet N, İşlek I, Belet U, Sunter AT, Küçüködük S. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole, cephadroxil and cefprozil as prophylaxis for recurrent urinary tract infections in children. *J Chemother*. 2004 Feb;16(1):77–81.
149. Baciulis V, Eitutiene G, Cerkauskiene R, Baciuliene E, Jankauskiene A, Mieliauskaite E. [Long-term Cefadroxil prophylaxis in children with recurrent urinary tract infections]. *Medicina (Kaunas)*. 2003;39 Suppl 1:59–63.
150. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing [Internet]. NICE guideline; 2018 Oct [cited 2024 May 28]. Report No.: NICE guideline [NG112]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng112>
151. Duckett JW, Walker RD, Weiss R. Surgical results: International Reflux Study in Children--United States branch. *J Urol*. 1992 Nov;148(5 Pt 2):1674–5.
152. Hjälmsås K, Löhr G, Tamminen-Möbius T, Seppänen J, Olbing H, Wikström S. Surgical results in the International Reflux Study in Children (Europe). *J Urol*. 1992 Nov;148(5 Pt 2):1657–61.
153. Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, Gordon I, Prescod NP, Ransley PG, i sur. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Apr 28;357(9265):1329–33.
154. A prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesico-ureteric reflux: 2 years' observation in 96 children. The Birmingham Reflux Study Group. *Contrib Nephrol*. 1984;39:169–85.
155. Nordenström J, Sjöström S, Sillén U, Sixt R, Brandström P. The Swedish infant high-grade reflux trial: UTI and renal damage. *J Pediatr Urol*. 2017 Apr;13(2):146–54.
156. Palmer LS, Seideman CA, Lotan Y. Cost-effectiveness of antimicrobial prophylaxis for children in the RIVUR trial. *World J Urol*. 2018 Sep;36(9):1441–7.
157. Shaikh N, Rajakumar V, Peterson CG, Gorski J, Ivanova A, Gravens Muller L, i sur. Cost-Utility of Antimicrobial Prophylaxis for Treatment of Children With Vesicoureteral Reflux. *Front Pediatr*. 2020 Jan 10;7:530.



## 8. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 5.8.1998. u Zagrebu, gdje sam i odrastao. Nakon završetka III. gimnazije u Zagrebu ostvarujem odličan uspjeh na državnoj maturi te uz uspješno položen prijemni ispit upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2017. godine.

Tijekom studija bio sam demonstrator iz fizike i kliničke propedeutike te aktivni član Sekcije za pedijatriju i studentske udruge CroMSIC. Također, sudjelovao sam u izvedbi projekta Bolnica za medvjediće i javnozdravstvenog projekta Budi mRAK te sam tijekom studija stekao afinitet prema radu s djecom i pedijatriji, kamo ću se, nadam se, dalje profesionalno usmjeriti.