

Infekcije mokraćnog sustava u djece

Urinary Tract Infections in Children

Goran Tešović¹, Danica Batinić²

¹Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

²Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Šalata 4

Sažetak Infekcije mokraćnog sustava (IMS) među najčešćim su bakterijskim infekcijama u dječjoj dobi, osobito među ženskom djecom. Vodeći uzročnici IMS u djece su enterobakterije, osobito *Escherichia coli*, koja uzrokuje 70-90% svih infekcija. Osim u neonatalnoj dobi, sve IMS u djece razvijaju se kao posljedica ascenzije uzročnika iz uretre u više dijelove urotakta. U razvoju IMS ključna je uloga virulencijskih čimbenika uropatogenih bakterija, ali i poticajna stanja domaćina, osobito postojanje anatomskih i funkcionalnih anomalija urotakta. Uobičajena je podjela IMS u djece ovisno o lokalizaciji na akutni cistitis i akutni pijelonefritis, ovisno o prisutnosti poticajnooga stanja u domaćina na nekomplicirane i komplicirane te ovisno o frekvenciji pojavljivanja na akutne i recidivne infekcije. Temelj dijagnostike, a i ispravne antimikrobne terapije IMS je bakteriološka kultura urina s određivanjem antimikrobne osjetljivosti izoliranog uzročnika. Osim etiološke dijagnostike, u obradi svake IMS u djece nužno je potrebna i slikovna dijagnostika kojoj je prvenstveni cilj otkrivanje postojanja anomalije urotakta. Iako je prognoza uroinfekcija u djece uglavnom dobra, ona ponajprije ovisi o pravodobno otpočetom liječenju. Antimikrobno liječenje u većine bolesnika s IMS izvan neonatalne dobi može se provesti u izvanbolničkim uvjetima. Samo rano otpočeta antimikrobna terapija smanjuje mogućnost trajnog oštećenja (ožiljčenja) bubrežnog parenhima u djece s pijelonefritom. U djece s anomalijama urotakta, kao i onih s recidivnim IMS važna je uloga profilaktičkog davanja antibiotika, kao i drugih profilaktičkih i korekcijskih mjera.

Ključne riječi: infekcije mokraćnog sustava, djeca, dijagnostika, terapija, prevencija

Summary Urinary tract infections belong to the most frequent bacterial infections in children, especially female children. The leading causative agents of urinary tract infections in children are enterobacteria, and primarily *Escherichia coli* that causes 70-90% of all infections. All urinary tract infections in children, other than in neonatal age result from ascension of pathogens from the urethra into upper parts of the urinary tract. The virulent factors of uropathogen bacteria play a key role in the development of urinary tract infections. The stimulating host factors, especially anatomic and functional abnormalities of the urinary tract, are also important in their development. Urinary tract infections in children are usually classified by site of the infection into acute cystitis and acute pyelonephritis, by stimulating host factors into uncomplicated and complicated, and by incidence into acute and recurrent infections. The basis of diagnosis, and of the correct antimicrobial therapy of urinary tract infections, is urine culture with antibiotic sensitivity test of the isolated pathogen. In addition to etiologic diagnosis, the analysis of any urinary tract infection in children also requires imaging diagnostics methods, primarily to determine the existence of urinary tract anomalies. Although the prognosis of urinary infections in children is generally good, it primarily depends on the timely onset of treatment. Antimicrobial treatment in the majority of patients with urinary tract infections, other than those of neonatal age, can be carried out in outpatient facilities. Only the early onset of antimicrobial therapy reduces the possibility of permanent damages (scar) of renal parenchyma in children with pyelonephritis. In children with urinary tract abnormalities, as well as in those with recurrent urinary tract infections, the prophylactic administration of antibiotics and other prophylactic and corrective measures are also important.

Key words: urinary tract infections, children, diagnostics, therapy, prevention

Epidemiologija

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) među najčešćim su bakterijskim infekcijskim bolestima u dječjoj dobi. Učestalost IMS ovisi o dobi i spolu djeteta. Oko 8% djevojčica i 1,5% dječaka barem će jednom oboljeti od IMS prije pubertetske

dobi (1). U oko polovice oboljelih razvija se pijelonefritis (1). Vjerojatnost da febrilno dijete bez vodećega simptoma bolesti boluje upravo od IMS opada s dobi djeteta. U mlađe djece učestalost IMS najveća, pa oko 5% dojenčadi koja se zbog akutno nastaloga febriliteta javlja liječniku primarne zdravstvene zaštite, ili u hitne službe bolničkih ustanova,

boluje od IMS, a u 2% djece mlađe od 5 godina uzrok akutnom febrilnom stanju je IMS (2, 3). U novorođenčadi IMS su češće među prijevremeno rođenom djecom (4). Među premturinom novorođenčadi incidencija IMS kreće se oko 3%, dok samo 0,7% donošene novorođenčadi oboli od prve IMS u novorođenačkoj dobi (4). U djece mlađe od tri mjeseca, među oboljelima od IMS dominiraju dječaci, što je osobito izraženo u bolesnika neonatalne dobi, tijekom koje muška novorođenčad obolijevaju 5 do 8 puta češće nego novorođenčad ženskoga spola (4). Nakon rane dojenačke dobi pa sve do kraja djetinjstva, među oboljelima od IMS dominiraju djevojčice koje obolijevaju 10 puta češće od dječaka (4, 5).

Sklonost recidiviranju osobina je IMS u djece, bez obzira na to imaju li ili nemaju anomaliju mokraćnoga sustava. Najveći broj recidiva nastaje unutar nekoliko mjeseci od prve IMS. Čak 75% djevojčica imat će recidiv unutar tri godine od prve IMS, dok je sklonoost pojavi recidiva u muške djece znatno manja (4).

Iako je prognoza IMS u djece u najvećem broju slučajeva dobra, ona ovisi ponajprije o pravodobno postavljenoj dijagnozi i ispravnome liječenju (3). U djece s IMS, osobito one najmlađe, opasnost od renalnoga oštećenja i ožilječenja znatno je veća nego što je to u bolesnika odrasle dobi (1, 4).

Etiologija

Enterobakterije su najčešći uzročnici nekompliciranih, kako primarnih tako i rekurentnih IMS djece u općoj populaciji (4). U 70 do 90% bakteriološki potvrđenih IMS uzročnik je *Escherichia coli* (3-6). Od ostalih enterobakterija najčešći uzročnici su pripadnici rodova *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* i *Citrobacter* (4). *Klebsiella* spp. uzrokuje oko 12% svih IMS u djece, a *Proteus* spp. oko 8% (3). *Proteus mirabilis* češći je uzročnik IMS u dječaka starijih od godinu dana (4). IMS u općoj populaciji prigodice uzrokuju i druge gram-negativne bakterije koje ne pripadaju enterobakterijama, poput *Pseudomonas aeruginosa* (1). Infekcije uzrokovane pseudomonasom čine oko 9% svih IMS u djece (3). Oko 5% od ukupnog broja bakteriološki dokazanih IMS u djece uzrokovano je gram-pozitivnim bakterijama, a među njima je daleko najčešći uzročnik *Enterococcus* spp. (4). *Staphylococcus saprophyticus*, čest uzročnik IMS u adolescenata, u manje je djece vrlo rijedak (1). Betahemolitički streptokok serološke grupe B (*Streptococcus agalactiae*) pojavljuje se kao uzročnik IMS samo u bolesnika neonatalne dobi (4).

U bolesnika u kojih se IMS razvije u nozokomijalnoj sredini najčešći uzročnici također su gram-negativne bakterije (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* i *Serratia*). Nedvojbeni rizični čimbenik za razvoj IMS u hospitalizirane djece je trajni urinarni kateter, a šansa za razvoj IMS u kateterizirane djece iznosi 3 do 5% po danu trajanja kateterizacije (1).

Gljive iznimno rijetko uzrokuju IMS u djece, i to gotovo isključivo pripadnici roda *Candida* spp. IMS uzrokovane gljivama u pravilu su povezane s instrumentacijama u po-

dručju mokraćnog i/ili spolnog sustava (4). Virusi ne uzrokuju IMS u djece i jedina je iznimka adenovirus koji u djece može uzrokovati hemoragijski cistitis (4).

Patogeneza

Osim unutar prvih 8 do 12 tjedana života kada se bolest može razviti kao posljedica hematogene diseminacije bakterija, IMS nastaju isključivo ascenzijom bakterija iz uretre u više dijelove urogenitalnoga sustava (1, 4, 5). Početno zbijanje u procesu ascenzije predstavlja kolonizacija periuretralne sluznice bakterijama koje se normalno nalaze u završnome dijelu probavne cijevi (4). Uropatogene bakterije posjeduju niz virulencijskih čimbenika koji olakšavaju kolonizaciju i infekciju mokraćnog sustava (6). Ključni čimbenik u virulenciji uropatogene *E. coli* (UPEC) jest njezina sposobnost prianjanja za uroepitelne stanice (1, 6). UPEC, kao i druge uropatogene bakterije, prianja uz uroepitelne stanice vezanjem za specifične receptore, ali isto tako i koristeći se nespecifičnim mehanizmima kao što su elektrostatske sile i hidrofobne veze (1). U procesu prianjanja UPEC za epitel urotakta, odlučujuća je uloga adhezina koji su smješteni na specijaliziranim izdancima – fimbrijama ili pilima (1, 6). Fimbrije su vlasaste organele izgrađene od proteina koje se od citoplazme protežu kroz staničnu membranu i staničnu stijenku bakterije (6). U UPEC najčešće se nalaze fimbrije tipa 1 te P i Dr fimbrije (6, 7).

Oko 80% UPEC na površini ima fimbrije tipa 1 pa se one smatraju najvažnijim bakterijskim virulencijskim čimbenikom u razvoju IMS (6). Fimbrije tipa 1, preko podjedinice FimH vežu se za manozilirane glikoproteine uroplakin Ia i Ib koji se nalaze na površini uroepitelnih stanica (6). Proces vezanja za specifične receptore preduvjet je uspješnoj subepitelnoj invaziji, a istodobno i poticanju upalnoga procesa (6). Na intenzitet upale i prisutnost općih simptoma u IMS vjerojatno utječe i činjenica da se i na mastocitima nalaze specifični receptori na koje se veže FimH te tako potiče lučenje niza inflamatornih biomedijatora (8).

Fimbrije tipa P drugi su po značenju virulencijski čimbenik UPEC, a vežu se za bubrežne glikosfingolipide preko papG adhezina, receptora koji se nalaze na uroepitelnim stanicama čitavoga mokraćnog sustava (1, 6). Fimbrije tipa P su najvažnije u procesu ascenzije bakterija u gornje dijelove mokraćnog sustava i nastanku pijelonefritisa. Među UPEC izoliranim iz urina bolesnika s pijelonefritisom, 80% izolata posjeduje P-fimbrije, dok u djece s cistitisom samo 20% izoliranih sojeva *E. coli* ima P-fimbrije (9). U eksperimentalnome majmunskom modelu pijelonefritisa pokazalo se da prisutnost P-fimbrija na UPEC ima jednaku važnost za razvoj infekcije bubrežnoga parenhima kao i vezikouretralni refluks (VUR) (6).

Sojevi UPEC koji sadržavaju Dr-fimbrije u djece izazivaju uglavnom infekcije donjega dijela mokraćnog sustava, a za uroepitelne stanice vežu se preko proteinskog receptora DAF (engl. decay accelerating factor) (6).

Osim fimbrija uropatogene bakterije posjeduju i niz drugih virulencijskih čimbenika kao što su protektini (polisaharidi

kapsule i lipopolisaharid – LPS), toksini (hemolizini i citotoksični nekrotizirajući čimbenik – engl. cytotoxic necrotizing factor, CNF) te siderofori (1, 6). Kapsularni polisaharidi štite uropatogene bakterije od fagocitoze i lize posredovane komplementom (1). LPS stimulira stanice imunskog sustava na stvaranje i otpuštanje citokina poput čimbenika tumorske nekroze (engl. tumour necrosis factor, TNF), interferona γ (IFN γ) te interleukina 1 i 8 (6). Tako pokrenut sustav endogenih biomedijatora pospješuje upalnu reakciju, nekrozu stanica, a odgovoran je i za konstitucijske simptome tijekom IMS (1, 7). Hemolizini posjeduju sposobnost stvaranja pora na membrani eritrocita, što rezultira narušavanjem transmembranskog ionskog gradijenta s posljedičnim otpuštanjem hema u izvanstanični prostor. Tako otpušteno željezo bakterije iskorištavaju preko sustava siderofora čime pospješuju svoj rast i daljnju invaziju uroepitelnih i subepitelnih stanica (6).

Osim virulencijskih čimbenika uzročnika, u obrani od infekcije, odnosno njezinu etabliranju, važne su i obrambene sposobnosti domaćina. Peristaltički valovi, posljedica kojih je, u zdravome mokraćnom sustavu, unidirekcijski tok mokraće od bubrega prema uretri, rezultiraju mehaničkim čišćenjem mokraćnoga sustava. Lučenje glikozamina iz prijelaznih stanica mokraćnoga mjehura i stvaranje mucinoznoga sloja na sluznici prevenira prianjanje bakterija za uroepitel. Niski pH, visoka osmolalnost, prisutnost organskih kiselina i ureje te enzima poput lizozima, smanjuju mogućnost preživljenja bakterija u mokraći (5, 6). Tamm-Horsfallov protein (THP), glikoprotein koji sintetiziraju epitelne stanice uzlaznog kraka Henleove petlje i distalnih zavijenih tubula, djeluje kao antiadherencijski čimbenik za UPEC koje sadržavaju fimbrije tipa 1. THP i UPEC formiraju tzv. uromukoidno-koliformni kompleks koji je avirulentan za epitelne stanice mokraćnoga sustava (6). Novija istraživanja, međutim, pokazuju da je THP protektivni čimbenik u nastanku IMS tek kada se u mokraći nalazi u koncentraciji višoj od 30 $\mu\text{g/ml}$, dok pri nižim koncentracijama čak stimulira adheziju UPEC (6). Adheziju bakterija otežava i lokalna produkcija IgA-protutijela koja se događa u uretri i mokraćnome mjehuru (6). U obrani od uropatogenih bakterija stanovitu ulogu imaju i defenzini, kationski peptidi antimikrobnoga učinka koje proizvode epitelne stanice, ali i neutrofile i makrofazi (6). Defenzini se vežu za anionske fosfolipide stanične stijenke bakterija, posljedica čega je njezina povećana permeabilnost i stanična smrt. Uz to, defenzini stimuliraju degranulaciju mastocita i djeluju kemotaktički na neutrofile te tako promoviraju upalnu reakciju i klirens uzročnika (10). Epitelne stanice mokraćnoga sustava također pokazuju antibakterijski učinak procesom internalizacije bakterija, na koji se nastavlja ubrzani proces apoptoze što rezultira otpuštanjem inficiranih stanica u urin. Na taj se način može smanjiti titar uzročnika na sluznici, što usporava proces etabliranja infekcije (6). Internalizacija bakterija u stanice uroepitela, međutim, služi i kao osnova za perzistiranje infekcije. Iako inficirane stanice brže umiru od neinficiranih i otpuštaju se s površine sluznice, uzročnici namnoženi unutar epitelne stanice invadiraju nove stanice sluznice čime se uspostavlja rezervoar intracelularnih bakterija, osobito u sluznici mokraćnog mjehura, što se smatra mogućim patogenetskim mehanizmom kroničnih, odnosno

rekurentnih IMS (11).

Sažeto, IMS u djece izvan neonatalne dobi nastaje gotovo isključivo kao posljedica ascenzije uzročnika iz uretre u mokraćni mjehur (1, 5, 6). Ascenziji prethodi periuretralna kolonizacija (4). Nakon što se razmnože u mokraćnom mjehuru UPEC koje posjeduju P-fimbrije mogu kolonizirati/inficirati ureter, posljedica čega je poremećaj normalne peristaltike uretera, zastoj mokraće i obrat normalnoga toka mokraće (1). U takvoj situaciji bakterije lako dosežu nakapnicu bubrega i bubrežni parenhim. S obzirom na to da receptori za P-fimbrije postoje na epitelnim stanicama sabirnih kanalića i na proksimalnim tubulima, dolazi do olakšane adhezije bakterija i etabliranja infekcije u bubregu (1). Opisani patogenetski mehanizam opisuje razvoj akutnog pijelonefritisa u djeteta s anatomski i funkcionalno zdravim mokraćnim sustavom. S obzirom na to da drugi uzročnici IMS nemaju toliko izražen virulencijski potencijal kao UPEC koje posjeduju P-fimbrije, oni ili češće uzrokuju infekcije donjega dijela mokraćnog sustava, ili su im za etabliranje infekcije u gornjem dijelu mokraćnog sustava potrebni dodatni predisponirajući čimbenici, kao što su vezikoureteralni refluks (VUR), opstrukcijske anomalije, fimozu u muške djece te prethodna, osobito širokospektralna antimikrobna terapija i iatrogene manipulacije u mokraćnom sustavu i oko njega (1, 12, 13).

Klinički oblici IMS u djece

Kliničke manifestacije IMS u djece vrlo su različite i kreću se od blagih, gotovo asimptomatskih oblika do slike fulminantne invazivne bakterijske bolesti, a težina i spektar kliničke slike ovise o lokalizaciji infekcije, postojanju anatomske i/ili funkcionalne anomalije mokraćnog sustava te dobi bolesnika (5, 14, 15). Uobičajena je podjela na **nekomplirane IMS** koje odlikuje odsutnost anatomske malformacije i funkcionalnih poremećaja mokraćnog sustava i **komplirane IMS** koje definira prisutnost anomalije (VUR, opstrukcijske anomalije, neurogeni mjehur), kamenca ili poremećena funkcija bubrega (15). Komplirano IMS, prema nekim autorima, može se smatrati i svaka infekcija u djece mlađe od dvije godine sve do kompletiranja slikovne obrade urotrakta, odnosno isključenja postojanja anomalije (16). S obzirom na lokalizaciju infekcije, IMS dijele u infekciju donjega dijela mokraćnog sustava – **akutni cistitis (AC)** i infekciju koja zahvaća i bubreg, tj. **akutni pijelonefritis (APN)** (1, 5, 14, 15). U djece s AC vodeći simptomi su učestalo, često i bolno mokrenje, a mokraća može biti neugodna mirisa i/ili zamućena. Vrućica, ako je uopće prisutna, nije visoka (1, 5). Djeca s APN u pravilu su visokofebrična, a porast tjelesne temperature praćen je tresavicama. Bol u trbuhu i/ili donjem dijelu leđa, povraćanje, proljev, a u starije djece i izražena glavobolja, simptomi su koji upućuju na APN (1, 5). Prema kliničkim simptomima, međutim, ni u starije se djece često ne može razlikovati AC od APN, jer je u oko 25% bolesnika sa simptomima cistitisa, upalom zahvaćen i bubreg (14). Stoga neki autori preporučuju da se svako dijete s IMS i povišenom tjelesnom temperaturom liječi kao bolesnik s APN, sve do isključenja dijagnoze slikovnim pretragama, odnosno scintigrafijom

bubrega (4). U djece mlađe od dvije godine, osobito u novorođenčadi i male dojenčadi, simptomi IMS mogu biti posve nespecifični – inapetencija, nevoljkost ili razdražljivost, a u težim oblicima bolesti konvulzije, žutica, oligurija, pa je klinička slika od male pomoći pri postavljanju dijagnoze, čime se ističe pretraga urina u sve febrilne novorođenčadi, dojenčadi i male djece kao sastavni dio evaluacije febrilnoga stanja bez vodećega simptoma (1, 4, 5, 14, 17).

S obzirom na sklonost ponavljanju IMS u neke djece, IMS se mogu podijeliti na **akutne** (inicijalne) i **recidivirajuće** infekcije, a rizični su čimbenici za nastanak recidivne IMS postojanje VUR-a, opstrukcija urotakta, disfunkcionalno mokrenje i opstipacija (14).

Poseban je klinički entitet **asimptomatska bakteriurija** (AB) koja se definira kao prisutnost bakterija u urinu bez znakova bolesti i bez piurije (1, 15). Prevalencija AB kreće se od 0,7 do 1,6% u populaciji djece, a češća je u djevojčica (1). Dok je prema jednim autorima AB benigno stanje koje ne iziskuje dodatnu dijagnostičku obradu, drugi preporučuju aparaturnu obradu urotakta radi isključenja anatomskih malformacija i ožilčenja (1, 15). I jedni i drugi slažu se da u slučaju isključenja anomalija urotakta AB ne iziskuje dodatnu obradu, kao ni specifično liječenje (1, 15).

Dijagnostička obrada u djece s IMS

Ciljevi dijagnostičke obrade IMS u djece jesu što brže postavljanje etiološke dijagnoze izolacijom uzročnika iz urina, kako bi se moglo provoditi ciljano antimikrobno liječenje te otkrivanje abnormalnosti urotakta čime se omogućuje rano otpočinjanje preventivskih mjera i sprečavanje ponavljanja IMS (14).

Pretrage urina u djece s IMS

U djece koja kontroliraju mokrenje uzorak urina za analizu uzima se metodom čistoga srednjeg mlaza mokraće. Spolovilo se prije uzimanja uzorka opere vodom i sapunom, dok uporaba dezinfekcijskih sredstava i pranje perineuma prije uzimanja uzorka nisu potrebni (1, 5, 15). Uzimanje adekvatnog uzorka urina u manje djece koja nisu uspostavila voljnu kontrolu mikcije puno je složeniji zahvat. Široko upotrebljavano uzimanje uzorka urina s pomoću plastičnoga sterilnog skupljača (vrećice) najjednostavnije je, ali u visokom postotku (do 63%) daje kontaminirani uzorak mokraće (14). Postotak kontaminacije može se donekle smanjiti promjenom skupljača svakih 30 minuta uz ponovljeno pranje spolovila (15). Adekvatniji se uzorak urina dobiva kateterizacijom mokraćnoga mjehura (1). Spolovilo djeteta opere se na isti način kao i kod uzimanja urina skupljačem, a potom se kateterizira uretra. Uretra se kateterizira urinarnim kateterom primjerene veličine ovisno o dobi djeteta, a umjesto katetera može se upotrijebiti i sterilna nazogastrična cijev (1). Nakon uvođenja katetera u mokraćni mjehur, prvih se nekoliko kapi urina baci, a ostatak se skuplja u sterilnu posudu (1). Alternativa kateterizaciji je suprapubič-

na punkcija mokraćnoga mjehura. Iako se u našoj zemlji izvodi vrlo rijetko, u pravilu kod novorođenčadi i dojenčadi mlađe od 6 mjeseci, neki je autori čak pretpostavljaju kateterizaciji, s obzirom na pouzdanost dobivenog uzorka urina i iznimno malen broj komplikacija (1, 15). Prije izvođenja punkcije koža suprapubične regije opere se antiseptičnim sredstvom i premaže jednom otopinom, a mokraćni se mjehur potom punktira oko 1 do 2 cm iznad simfize u medijalnoj liniji, uporabom igle od 22 G na koju je nastavljena štrcaljka od 2 ili 5 ml. Iгла se usmjeri kranijalno pod kutom od 20° u odnosu na okomicu (1). Postupak suprapubične punkcije dodatno se može olakšati, a uz to i izbjeći neuspješna punkcija ako se prije punkcije učini ultrazvučna pretraga mokraćnoga mjehura (15, 18). Kontraindikacija za izvođenje suprapubične punkcije je samo hemoragijska dijateza (1). Unatoč jednostavnosti i vrlo malom broju komplikacija, ovu metodu valja rabiti samo u bolničkim uvjetima.

Nedvojbeni dokaz IMS bazira se na bakteriološkoj kulturi urina, odnosno dokazu signifikantne bakteriurije (1). Signifikantnom bakteriurijom smatra se porast ≥ 100.000 bakterija (engl. colony forming units, CFU) u 1 ml urina u uzorku uzetom metodom čistoga srednjeg mlaza (1, 15, 19). Iako neki autori isti kriterij upotrebljavaju i za definiranje signifikantne bakteriurije u urinu uzetom plastičnim skupljačem, drugi preporučuju da se samo sterilan urin uzet ovom metodom smatra relevantnim nalazom za isključenje bakteriurije/IMS, dok se svaka pozitivna urinokultura mora ponoviti iz uzorka uzetoga kateterizacijom ili punkcijom mokraćnoga mjehura (15, 19). Dokazom IMS smatra se porast $\geq 10^4$ CFU u 1 ml urina dobivenog kateterizacijom, dok je porast bilo kojega broja bakterija iz urina koji je uzet suprapubičnom punkcijom dokaz infekcije (3, 19). Urin za urinokulturu trebao bi se uputiti u mikrobiološki laboratorij odmah nakon uzimanja, no ako to nije moguće, uzorak se može pospremiti na temperaturi od 4 °C najdulje 24 sata od uzimanja (4). Osim urinokulture koja je nužna za dokaz IMS i usmjeravanje antimikrobnoga liječenja, za potvrdu kliničke sumnje rabe se i brojne druge pretrage urina (tablica 1) (1, 15).

Tablica 1. Osjetljivost i specifičnost probirnih testova u pretrazi urina

Test	Osjetljivost % (raspon)	Specifičnost % (raspon)
Leukocitna esteraza	83 (67-94)	78 (64-92)
Nitriti	53 (15-82)	98 (90-100)
Leukocitna esteraza/nitriti	93 (90-100)	72 (58-91)
Mikroskopija (leukociturija)	73 (32-100)	81 (45-98)
Mikroskopija (bakteriurija)	81 (16-99)	83 (11-100)
Leukocitna esteraza/nitriti/mikroskopija	99,8 (99-100)	70 (60-92)

Pretrage urina obično počinju kemijskim probirnim testovima koji se provode s pomoću test-traka (5). Od probirnih testova u najširoj su uporabi oni kojima se dokazuje prisutnost nitrita i leukocitne esteraze u urinu (4, 15). Kumula-

tivna osjetljivost i specifičnost ovih dvaju testova viša je, a test je i mnogo jeftiniji od testova kojima se dokazuje bakterijska katalaza (20). Prisutnost nitrita s velikom vjerojatnošću (90–100%) upućuje na IMS, ali je negativni nalaz, zbog niske osjetljivosti testa (oko 50%) nikako ne isključuje (1, 15). Nitriti su u pravilu češće prisutni u prvome jutarnjem uzorku mokraće, a razlog ovomu leži u činjenici da je potrebno oko 4 sata da bi bakterije nitrata iz hrane preradile u nitrite (1). Nitriti su također češće pozitivni u IMS u starije djece koja dulje zadržavaju mokraću u mokraćnom mjehuru (1). Leukocitna je esteraza pozitivna u oko 80% djece s IMS, no specifičnost joj je znatno niža nego nitritima (72%), a razlog leži u činjenici što se i u brojnim drugim bolestima i stanjima, a ne samo u IMS, u urinu nalazi leukociturija (1, 4). Mikroskopska pretraga urina kojom se dokazuje prisutnost piurije i bakteriurije također je vrlo važna za potvrdu kliničke sumnje na IMS u djece (1). Postoje, doduše, neslaganja oko definicije mikroskopski utvrđene signifikantne piurije i bakteriurije, kao i metode izbora uzorka koji će se pretraživati mikroskopom (centrifugirana, odnosno necentrifugirana mokraća) (1, 21). Danas ipak prevladava mišljenje kako standardnu Kassovu definiciju piurije koja podrazumijeva prisutnost najmanje pet leukocita u vidnome polju (povećanje 400x) u centrifugiranome uzorku urina, zbog vrlo niske senzitivnosti i pozitivne predikcijske vrijednosti, treba odbaciti (1, 21, 22). Umjesto pretrage centrifugiranog urina, preporučuje se mikroskopski pregled necentrifugiranog uzorka mokraće, a piurija se definira prisutnošću najmanje 10 leukocita u 1 mm³ (22). Ovako definirana piurija ima osjetljivost od 91,2% i specifičnost od 96,5% u predviđanju pozitivne urinokulture ako se uzorak urina uzima kateterom (23).

Pretrage krvi i seruma

Osime pretraga urina koje su ključne u potvrđivanju kliničke sumnje i konačnom dokazu etiologije, u dijagnostici IMS rabe se i pretrage krvi/seruma s ciljem da pripomognu u dijagnosticiranju APN. C-reaktivni protein (CRP) i prokalcitonin (PCT) imaju podjednaku osjetljivost (90,7, odnosno 94,5%) u procjeni zahvaćenosti gornjega dijela urotakta u IMS (13, 24). Važniju ulogu u procjeni upalne afekcije renalnog parenhima, osobito rizika od poslijeupalnog ožiljenja mogao bi imati prokalcitonin (PCT). Prosječna osjetljivost testa u procjeni renalne lezije u IMS iznosi 79%, a specifičnost 75% (24). U radovima koji su procjenjivali pozitivnu prediktivnu vrijednost PCT-a za nastanak ožiljenja nakon APN ona se kretala od 85 do 94% (24). Koncentracija PCT-a je, također, značajno viša u bolesnika s IMS koji imaju VUR, pa će se PCT u budućnosti možda rabiti kao pomoćno sredstvo pri donošenju odluke o opsegu slikovne obrade u bolesnika dječje dobi s prvom IMS (13, 25).

Slikovne pretrage

Slikovne su pretrage obvezni dio obrade svakoga djeteta s dokazanom IMS, ali se opseg pretraga, kao i redoslijed razlikuju ovisno o dobi djeteta i uvriježenoj kliničkoj praksi u pojedinoj zemlji (15, 16, 19). Cilj slikovnih pretraga je ot-

kriti eventualne anomalije mokraćnoga sustava i procijeniti postojanje afekcije bubrežnog parenhima, odnosno procijeniti opasnost od poslijeupalnog ožiljenja bubrega (1, 14, 15). U djece mlađe od pet godina s dokazanom prvom IMS slikovne pretrage uključuju ultrazvučnu pretragu urotakta (UZ), mikcijsku cistouretografiju (MCUG) ili direktnu radionuklidnu cistografiju i renalnu kortikalnu scintigrafiju s 99mTcDMSA (DMSA scintigrafija) (7, 14, 15). U djece starije od 5 godina, a u nekim zemljama i u djece starije od 2 godine, slikovna obrada obuhvaća UZ i DMSA scintigrafiju, a MCUG se izvodi samo u djece s patološkim nalazom scintigrafije (15, 16).

UZ je u procjeni anatomije mokraćnoga sustava u cijelosti zamijenio intravensku urografiju, a danas se smatra metodom izbora u otkrivanju opstrukcijskih anomalija (1, 15). U većini slučajeva izvodi se unutar nekoliko dana od postavljanja dijagnoze IMS (1). UZ, međutim, nije dovoljno pouzdan u procjeni ima li dijete s IMS VUR – senzitivnost UZ u procjeni postojanja VUR-a iznosi manje od 20% (13). UZ s doplerom može se rabiti u procjeni ožiljenja bubrega, a iako je u jednoj studiji pokazano da ova pretraga u otkrivanju renalnog ožiljka ima pozitivnu prediktivnu vrijednost od 93%, a negativnu 95%, UZ s doplerom za sada nije prihvaćen kao standardna metoda procjene ožiljenja (26, 27).

MCUG još je uvijek metoda izbora za dokaz VUR-a, iako se može zamijeniti radionuklidnom cistografijom, a u posljednje vrijeme i UZ cistografijom (1, 14, 15). Prednost MCUG je jasniji morfološki prikaz uretre, mokraćnog mjehura, a u slučaju VUR-a i uretera te mogućnost klasifikacije VUR-a u stupnjeve, što je važno pri donošenju konačne terapijske odluke (1, 15). Radionuklidna cistografija ima lošiju rezoluciju anatomskih detalja i prednost joj se daje u praćenju djece s ranije dijagnosticiranim VUR-om (1). Osnovna prednost radionuklidne cistografije je manja količina zračenja (1, 15).

DMSA scintigrafija zlatni je standard u dijagnostici akutnih upalnih promjena bubrežnog parenhima i poslijeupalnog renalnog ožiljenja (1, 28). DMSA obilježena radioaktivnim tehnecijem izlučuje se u proksimalnim tubulima, a tako učinjen scintigram bubrega reflektira istodobno i krvni protok kroz bubreg i ekskrecijsku funkciju tubula (1, 5). U APN, scintigram bubrega pokazuje smanjeno nakupljanje radioizotopa na mjestu fokalne upale parenhima, a ispad nakupljanja 99mTcDMSA registrira se i na mjestu poslijeupalnoga ožiljka uz pridruženu izmijenjenu vanjsku konturu scintigrama (1, 28). Osjetljivost DMSA u dijagnosticiranju APN kreće se oko 90% (1).

Posljednjih se godina sve veće značenje u dijagnostici akutnih upalnih bolesti bubrega pridaje magnetskoj rezonanciji (MR) (29). MR je osobito vrijedna u dijagnostici APN i renalnoga ožiljenja, a u situacijama u kojima je ožiljak manji pa ne postoji izmjena vanjske konture bubrega, MR je uspješnija od DMSA scintigrafije u razlikovanju APN od ranije nastalog ožiljka (29). U direktnoj usporedbi s DMSA scintigrafijom kao zlatnim standardom, osjetljivost MR u procjeni postojanja ožiljenja kreće se od 77 do 100%, a specifičnost od 78 do 87% (29, 30). Iako mogućnosti MR dijagnostike bubrega obećavaju, ne samo u prikazu APN i

ožilčenja, a uz to ne postoji ni radioaktivno zračenje, širu primjenu MR za sada ograničava skupoća pretrage i potreba sedacije/opće anestezije za izvođenje pretrage u manje djece (29).

Antimikrobno liječenje IMS u djece

Glavni ciljevi antimikrobnoga liječenja (AL) IMS u djece jesu: (I) nestanak akutnih simptoma infekcije i (II) prevencija renalnoga ožilčenja i progresivnoga bubrežnog oštećenja promptnom eradikacijom bakterijskoga patogena (4). Svako odgađanje otpočinjanja AL u djece s IMS, osobito u djece novorođenačke i dojenačke dobi značajno povećava vjerojatnost renalnoga ožilčenja (4, 31). Izbor antimikrobnoga sredstva i načina liječenja IMS ovisi o težini bolesti, vjerojatnom sijelu infekcije (cistitis/APN), dobi bolesnika i poznavanju antimikrobne osjetljivosti, odnosno rezistencije najčešćih uzročnika u nekoj lokalnoj sredini (1, 14). Iako u nedostatku dovoljnog broja kontroliranih studija ne postoje nedvojbene preporuke o načinu, pa ni o trajanju antimikrobnoga liječenja IMS u djece, većina se eksperata slaže

kako su indikacije za hospitalizaciju djece s IMS i primjenu parenteralne antimikrobne terapije: (I) novorođenačka dob, (II) znatniji poremećaj općega stanja u djece izvan neonatalne dobi, koji im onemogućava adekvatnu peroralnu hidraciju i uzimanje peroralne antimikrobne terapije te (III) nesuradljivost roditelja/skrbnika djeteta (3, 12, 14, 15).

Budući da je, osobito u manje djece, teško na osnovi kliničke slike i rutinskih nalaza isključiti APN u tijeku IMS, indicirano je, u sve febrilne djece s IMS odmah nakon uzimanja materijala za bakteriološku pretragu, započeti antimikrobno liječenje (1, 14, 15, 31). Rano antimikrobno liječenje odlučujuće je u prevenciji ožilčenja bubrega u djece s APN (1, 14, 15). Liječenje se otpočinje empirijski, tj. antimikrobnim sredstvom za koje se, poznavajući lokalnu situaciju što se etiologije i rezistencije najčešćih uzročnika tiče, očekuje da dobro djeluje na potencijalnoga uzročnika IMS (1, 14). S obzirom na lokalnu situaciju u Hrvatskoj, u kojoj je najčešći uzročnik IMS u općoj populaciji *E. coli*, a rezistencija na amoksicilin i kotrimoksazol je značajna i iznosi oko 50%, odnosno 25%, empirijski se liječenje može otpočeti cefalosporinom III. generacije (rezistencija 1-3%) ili gentamicinom (rezistencija 5-8%) (tablica 2.) (14, 32).

Tablica 2. Antibiotici za empirijsko liječenje IMS u djece

Antibiotik	Doza	Opaska
ceftriakson	novorođenčad <7 dana: 50 mg/kg novorođenčad >7 dana: 50-75 mg/kg dojenčad i djeca: 50-75 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • iv., im. u jednoj dnevnoj dozi bez obzira na dob • ne preporučuje se ikteričnoj novorođenčadi • kod dugotrajnije primjene i u dozi višoj od 50 mg/kg raste rizik od pseudokolelitijaze
cefotaksim	novorođenčad <7 dana: 100 mg/kg novorođenčad >7 dana: 150 mg/kg dojenčad i djeca: 150 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • iv. • u novorođenčadi mlađe od 7 dana aplicira se u dvije, a u starije novorođenčadi, dojenčadi i djece aplicira se u tri dnevne doze
gentamicin	novorođenčad: 3 mg/kg dojenčad < 3 mjeseca: 5 mg/kg dojenčad >3 mjeseca i djeca: 5-7,5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • iv., im. • aplicira se u jednoj dnevnoj dozi • neki autori preporučuju do prispjeća nalaza urinkulture dodati amoksicilin <i>per os</i>
ko-amoksiklav	90 mg/kg	• iv., podijeljeno u tri doze
imipenem	60 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • iv., podijeljeno u tri doze • samo kod sumnje na nozokomijalnu IMS uzrokovanu rezistentnim gram-negativnim uzročnikom
meropenem	80 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • iv., podijeljeno u tri doze • samo kod sumnje na nozokomijalnu IMS uzrokovanu rezistentnim gram-negativnim uzročnikom
ciprofloksacin	20-40 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • iv., podijeljeno u dvije doze • samo kod sumnje na nozokomijalnu IMS uzrokovanu rezistentnim gram-negativnim uzročnikom
cefuroksimasetil	30 mg/kg	• po., podijeljeno u dvije doze
ceftibuten	9 mg/kg	• po., u jednoj dnevnoj dozi
cefiksim	8 mg/kg	• po., u jednoj dnevnoj dozi
ko-amoksiklav	dojenčad < 3 mjeseca: 30 mg/kg amoksicilina dojenčad >3 mjeseca i djeca: 40 mg/kg amoksicilina	• po., u dvije dnevne doze

U djece koja su dobroga općeg stanja, osobito u djece starije od godinu dana, liječenje IMS bez obzira na lokalizaciju može se od početka provoditi peroralnim putem (33). I u ovom slučaju pri odluci o izboru inicijalnoga antibiotika prednost valja dati cefalosporinu 3. generacije, cefiksimu ili ceftibutenu (33). Alternativa je otpočinjanje parenteralne terapije koja se, osim u novorođenčadi, preferira kod djece koja su toksična aspekta, odnosno kod koje postoji sumnja na bakteriemiju te kod djece koja ne podnose peroralnu medikaciju (3, 12, 14, 15). Ako se odlučimo za parenteralnu terapiju, ona se, u pravilu nakon 2 do 4 dana može također zamijeniti peroralnim antibiotikom (31, 33). Parenteralna se terapija može provoditi i u dnevnoj bolnici, a prednost se, u tom slučaju, daje antibiotiku koji se aplicira u jednoj dnevnoj dozi (31). Ishod liječenja, odnosno rizik od poslijeupalnog ožiljenja bubrega u djece koja su liječena kombinacijom parenteralne i peroralne antimikrobne terapije, kao i u onih koji su liječeni isključivo peroralnim antibiotikom, nije veći u odnosu na djecu koja čitavo vrijeme primaju parenteralni antibiotik (33). Nakon prispjeća nalaza urinokulture, odnosno testova antimikrobne osjetljivosti, antimikrobno se liječenje može promijeniti, odnosno nastaviti ako empirijski odabran antibiotik pokazuje dobar učinak na izoliranog uzročnika. U potonjem slučaju ne mora se 24 sata nakon otpočinjanja empirijskoga liječenja ponavljati uzorkovanje mokraće za urinokulturu (1). Ukupno trajanje antimikrobnoga liječenja IMS u djece nije precizno definirano, no APN u dječjoj dobi u pravilu se liječi 7 do 14 dana, dok se u neonatalnoj dobi kao minimalno trajanje liječenja preporučuje 10 dana (1, 14, 15). U djece koja se liječe samo peroralnim antibiotikom ukupno je trajanje liječenja jednako dugo kao i kod kombinirane, odnosno samo parenteralne terapije (31, 33). U djece u koje je infekcija lokalizirana samo na donji dio urotrakta antimikrobno liječenje ne treba trajati dulje od 7 dana. Iako postoje izvještaji o jednakoj učinkovitosti kratkotrajnijih terapijskih režima u kojima je cistitis uspješno liječen 2 do 4, odnosno 5 dana, to se još ne može prihvatiti kao preporuka (13).

Profilaksa IMS u djece

Uobičajene indikacije za profilaktičku primjenu antibiotika u djece s IMS jesu: (I) nastavak liječenja akutne IMS do kompletiranja dijagnostičkih pretraga, (II) djeca s dokazanim VUR ili drugom anomalijom urotrakta i (III) recidivne IMS definirane kao više od tri recidiva simptomatske IMS unutar 6 mjeseci (4, 15). Za antimikrobnu se profilaksu rabi polovina ili četvrtina uobičajene doze antibiotika, a profilaksa se najčešće provodi nitrofurantoinom i kotrimoksazolom u djece starije od 3 mjeseca, dok se u novorođenčadi i male dojenčadi profilaksa provodi amoksicilinom ili cefalosporinom (cefaklor, cefiksim), također u reduciranoj dozi (4, 14, 34). Dugotrajna primjena nitrofurantoina i kotrimoksazola koja je u odraslih bolesnika često komplicirana neželjenim nuspojavama, u djece je sigurna, a nuspojave su znatno rjeđe i blaže nego u odraslih bolesnika te u pravilu potpuno nestaju nakon diskontinuiranja terapije (34). Iako je profilaktička primjena antibiotika u pedijatrijskoj nefrologiji općeprihvaćena i u širokoj uporabi, posljednjih se godina sve učestalije javljaju radovi koji ovu uobičajenu praksu dovode u sumnju (4, 14, 33).

Prevenција recidivnih uroinfekcija ne bazira se samo na kemoprofilaksi u djece s dokazanim anatomskim anomalijama urotrakta. Budući da su rizični čimbenici za nastanak recidivne IMS uz VUR i opstrukcijske anomalije urotrakta, još i disfunkcionalno mokrenje i opstipacija, prevencija se sastoji i od higijenskih i dijetalnih mjera, promjena uobičajenih obrazaca mokrenja te eventualnih kirurških zahvata (1, 4, 14, 26). Iako postoji niz radova koji zagovaraju cirkumciziju kao zahvat koji prevenira pojavu prve IMS tijekom novorođenačke dobi, a smanjuje i incidenciju recidiva IMS u muške djece, ovaj zahvat nije općeprihvaćen kao univerzalni profilaktički postupak (4, 35). Činjenica da je u nekim zemljama (Danska, Švedska) incidencija IMS u neobrezane muške djece niža nego incidencija među obrezanom djecom u SAD-u, dodatno potkrepljuje sumnju u opravdanost cirkumcizije kao univerzalno indiciranog zahvata u sve muške novorođenčadi (4).

Literatura

1. WALD ER. Cystitis and pyelonephritis. U: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, ur. Textbook of pediatric infectious diseases, 5. izd. Philadelphia: Saunders; 2004:541-5.
2. LANGLEY JM. Defining urinary tract infection in the critically ill child. *Pediatr Crit Care* 2005;6Suppl:S25-9.
3. MARCUS N, ASHKENAZI S, YAARI A, SAMRA Z, LIVNI G. Non-*Escherichia coli* versus *Escherichia coli* community-acquired urinary tract infections in children hospitalized in a tertiary center. Relative frequency, risk factors, antimicrobial resistance and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:581-5.
4. SCHLAGER T. Urinary tract infections in children younger than 5 years of age. *Pediatr Drugs* 2001;3:219-27.
5. BATINIĆ D. Bolesti mokraćnih i spolnih organa. U: Mardešić D, ur. *Pedijatrija*, 6. izd. Zagreb, Školska knjiga; 2000:901-57.
6. KUCHERIA R, DASGUPTA P, SACKS SH, KHAN MS, SHEERIN NS. Urinary tract infections: new insights into a common problem. *Postgrad Med J* 2005;81:83-6.
7. GRADY R, KRIEGER J. Urinary tract infection in children. *Curr Opin Urol* 2001;11:61-5.
8. ABRAHAM SN, SHIN JS, MALAVIYA R. Type 1 fimbriated *Escherichia coli* – mast cells interactions in cystitis. *J Infect Dis* 2001;183:S51-5.
9. PLOS K, CANNELL H, JODAL U. Intestinal carriage of P fimbriated *E. coli* and the susceptibility to urinary tract infection in young children. *J Infect Dis* 1995;171:625-31.
10. GANZ T. Defensins: Antimicrobial peptides of innate immunity. *Nature Rev Immunol* 2003;3:710-20.
11. MULVEY MA, JOEL SD, HULTGREN SJ. Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun* 2001;69:4572-9.
12. KOYLE MA, BARQAWI A, WILD J, PASSAMANECK M, FURNESS PD. Pediatric urinary tract infections: the role of fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:1133-7.
13. HELLERSTEIN S. Acute urinary tract infection – evaluation and treatment. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:134-8.
14. ŠKERK V, KRHEN I, KALENIĆ S i sur. Smjernice antimikrobna liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava. *Liječ Vjesn* 2004;126:169-81.
15. ŠUBAT-DEŽULOVIĆ M. Urinarna infekcija u djece: Postupnici za dijagnozu, liječenje i slkovnu obradu. 6. simpozij preventivne i socijalne pedijatrije, Skrad 2005, str. 23-38.
16. 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. *Acta Paediatr Suppl.* 1999; 88 (431):87-9.
17. GARCIA FJ, NAGER AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics* 2001;109:846-51.
18. GOCHMAN RF, KARASIC RB, HELLER MB. Use of portable ultrasound to assist urine collection by suprapubic aspiration. *Ann Emerg Med* 1991;28:631-5.
19. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection: Practice parameter. The diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;103:843-53.
20. WAISMAN Y, ZEREM E, AMIR L, MIMOUNI M. The validity of the Uriscreeen test for early detection of urinary tract infection in children. *Pediatrics* 1999;104:41-4.
21. LIN DS, HUANG FY, CHIU NC i sur. Comparison of hemocytometer leukocyte counts and standard urinalyses for predicting urinary tract infections in febrile infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:223-7.
22. HUICHO L, CAMPOS-SANCHEZ M, ALAMO C. Metaanalysis of urine screening tests for determining the risk of urinary tract infection in children *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1-11.
23. HOBERMAN A, WALD ER, REYNOLDS EA, PENCHANSKY L, CHARON M. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr* 1994;124:513-9.
24. PECILE P, ROMANELLO C. Procalcitonin and pyelonephritis in children. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:83-7.
25. LEROY S, ADAMSBAUM C, MARC E i sur. Procalcitonin as a predictor of vesicoureteral reflux in children with first febrile urinary tract infection. *Pediatrics* 2005;115:e706-9.
26. RICCABONA M. Management of recurrent urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *Curr Opin Urol* 2000;10:25-8.
27. BARRY B, HALL N, CORNFORD E, BRODERICK N, SOMERS J, ROSE D. Improved ultrasound detection of renal scarring in children following urinary tract infection. *Clin Radiol* 1998;53:747-51.
28. PIEPSZ A. Child-adult interface. Cortical scintigraphy and urinary tract infection in children. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:560-2.
29. KIRSCH AJ, GRATTAN-SMITH JD, MOLITIERNO JA. The role of magnetic resonance imaging in pediatric urology. *Curr Opin Urol* 2006;16:283-90.
30. KAVANAGH EC, RYAN S, AWAN A, McCOURBREY S, O'CONNOR R, DONOHUE V. Can MRI replace DMSA in the detection of renal parenchymal defects in children with urinary tract infection? *Ped Radiol* 2005;35:275-81.
31. GAUTHIER M, CHEVALIER I, STERESCU A, BERGERON S, BRUNET S, TADDEO D. Treatment of urinary tract infections among febrile young children with daily intravenous antibiotic therapy at a day treatment center. *Pediatrics* 2004;114:469-76.
32. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2005. godini. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2006.
33. ROBERTS KB. Urinary tract infection treatment and evaluation. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1163-4.
34. KARPAN E, KURZROCK EA. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. *J Urol* 2004;172:448-53.
35. ALANIS MC, LUCIDI RS. Neonatal circumcision: A review of the world oldest and most controversial operation. *Obst Gynecol Surv* 2004;59:379-95.