

# Trudnoća i urološke bolesti

---

Ilovača, Doris

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:215440>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Doris Ilovača  
TRUDNOĆA I UROLOŠKE BOLESTI  
Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Doris Ilovača  
TRUDNOĆA I UROLOŠKE BOLESTI  
Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor rada: Izv.prof.dr.sc. Dean Markić, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv.prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med.
2. Izv.prof.dr.sc. Romano Oguić, dr.med.
3. Doc.dr.sc. Stanislav Sotošek, dr.med.

Rad sadrži 42 stranice, 2 slike, 2 tablice, 42 literaturna navoda.

*Prije svega želim se zahvaliti svom mentoru izv.prof.prim.dr.sc. Deanu Markiću, dr.med. što je prije svega veliki čovjek, vrhunski stručnjak i najbolji mentor. Njegova organizacija, profesionalnost i podučavanje uvelike mi je pomogla za izradu diplomskog rada, ali i za ostale kolegije pod njegovim vodstvom.*

*Hvala svoj mojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj ljubavi i podršci tijekom studiranja. Najveće hvala mom ocu Borisu, majci Mirjani, sestri Heleni i dečku Ivanu bez kojih sve ovo ne bi bilo moguće. Uvelike su mi olakšali fakultetski put i oblikovali me u sretnu i zadovoljnu osobu.*

*Posebno se želim zahvaliti svojoj baki Mariji zbog koje sam odlučila upisati medicinu. Nažalost ona više nije sa nama, ali zato njoj i posvećujem ovaj diplomski rad. Neka joj je vječna hvala i slava.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1 TRUDNOĆA .....	2
1.2 ANATOMSKE I FIZIOLOŠKE PROMJENE MOKRAĆNOG SUSTAVA U TRUDNOĆI.....	3
2. SVRHA RADA.....	7
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	8
3.1 URINARNE INFEKCIJE U TRUDNOĆI .....	8
3.1.1 ASIMPTOMATSKA BAKTERIURIJA .....	9
3.1.2 AKUTNI CISTITIS.....	14
3.1.3 PIJELONEFRITIS .....	16
3.2 UROLITIJAZA U TRUDNOĆI.....	19
3.3 TUMOR BUBREGA U TRUDNOĆI.....	28
4. RASPRAVA .....	32
5. ZAKLJUČAK .....	33
6. SAŽETAK .....	34
7. SUMMARY.....	35
8. LITERATURA .....	36
9. ŽIVOTOPIS.....	42

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

cm- centimetar

mg/dL- miligram na decilitar

mGy- miligrej

mL- mililitar

mm<sup>3</sup>- kubični milimetar

npr.- naprimjer

ARDS- akutni respiratorni distress sindrom

AVP- engl. *arginine vasopressin*

CT- kompjuterizirana tomografija

E. coli- lat. *Escherichia coli*

ESWL- vantjelesno mrvljenje kamenaca šoknim valovima

FDA- engl. *Food and Drug Administration*

GFR- glomerularna filtracija

G6PD- glukoza-6-fosfat dehidrogenaza

IQ- kvocijent inteligencije

ISKRA- Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike

IVP- intravenska pijelografija

IVU- intravenska urografija

MCHC- prosječna koncentracija hemoglobina u krvi

MCV- prosječni volumen eritrocita

MRI- magnetna rezonanca

NO- dušikov oksid

pH- lat. *potentia hydrogenii*

PNL- perkutana nefrolitotripsija

RAAS- renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

RCC- engl. *renal cell carcinoma*

RI- engl. *resistance index*

URS- ureterorenoskopija

UTZ- ultrazvuk



## 1. UVOD

U trudnoći nastaju brojne anatomske i fiziološke promjene raznih sustava cijelog tijela s ciljem prilagodbe ženina organizma na trudnoću i dobiti ishoda same trudnoće. Upravo tako i mokraćni sustav podliježe brojnim promjenama, koje su prvenstveno posljedica povećanog intersticijskog i intravaskularnog volumena čime se povećava glomerularna filtracija (GFR), veličina i masa samog bubrega. Ponajviše pod utjecajem progesterona i prostaglandina nastaje dilatacija kanalnog sustava, ali i relaksacija glatke muskulature cijelog mokraćnog sustava što uz pojačan mehanički pritisak povećane maternice može uzrokovati niz uroloških bolesti tijekom trudnoće (1). Brojni su urološki problemi u trudnoći, posebno urinarne infekcije, urolitijaza, urinarna inkontinencija te rjeđe tumori bubrega u trudnoći. Urološka stanja u trudnoći predstavljaju veliki dijagnostički i terapijski izazov (2). Potencijalni štetni učinci anestezije, zračenja i lijekova na fetus često kompliciraju uobičajene mjere dijagnostike i liječenja ovih stanja (3).

## 1.1 TRUDNOĆA

Ljubojević definira trudnoću kao „ razdoblje u ženinu životu tijekom kojega ona nosi oplođeno jajašce (plod)“(4). Trudnoća traje oko 280 dana tj. deset lunarnih mjeseci ili devet kalendarskih mjeseci, odnosno 40 tjedana. Naravno da veliki broj žena ne može sa sigurnošću odrediti trenutak oplodnje, zato se ginekolozi služe raznim pravilima i kliničkim metodama kako bi što preciznije odredili termin poroda (4). Trudnoća započinje oplodnjom (fertilizacijom) jajne stanice. Šimunić navodi: „Oplodnja je kraj složenog procesa ulaska jednog spermija u jajnu stanicu, tj. spajanje gameta.“ (5). Isto tako proces oplodnje možemo shvatiti i kao početak stvaranja novog života. Oplodnja, ali i cjelokupna trudnoća jedan je od najsloženijih međudjelovanja koja su determinirana slijedom, uvjetima okoliša i endokrinim i parakrinim mehanizmima. To je dinamičko i anabolično stanje gdje ne samo da nastaje novi život, već nastaje i posteljica kao potpuno novi organ kojim se ostvaruje komunikacija između majke i djeteta preko posteljičnih nutritivnih, endokrinih i hemostatskih funkcija. Sa sigurnošću možemo reći kako je trudnoća „drugo stanje“ jer tijekom trudnoće žena doživljava niz psiholoških i fizioloških promjena koje omogućuju prilagodbu njezina organizma trudnoći, rast i razvoj djeteta, pripremu za porođaj i tijek porođaja i dojenje. Najznačajnije fiziološke promjene vidimo kao prilagodbu hematopoetskoga sustava, prilagodbu bubrežne funkcije, prilagodbu kardiocirkulacijskog sustava, prilagodbu dišnog sustava te brojne metaboličke prilagodbe (6). Brojne su promjene u ženinu organizmu, nekada je vrlo teško razlučiti i od moguće patologije trudnoće, ali i bolesnih stanja same trudnice. Vrlo kompleksno, ali i zanimljivo stanje koje od pamtivijeka budi znatiželju u mnogima.

## 1.2 ANATOMSKE I FIZIOLOŠKE PROMJENE MOKRAĆNOG SUSTAVA U TRUDNOĆI

Trudnoća nosi brojne fiziološke promjene koje započinju nakon začeća i utječu na svaki organski sustav u tijelu trudnice, a neophodne su za uspješni razvoj ploda. Kod većine trudnica, nakon poroda promjene ubrzo nestaju uz minimalne rezidualne učinke (7). Tijekom trudnoće postoje fiziološke i anatomske promjene mokraćnog sustava. Funkcionalni utjecaj trudnoće na fiziologiju bubrega je široko rasprostranjen i uključuje gotovo sve aspekte bubrežne funkcije (8). Anatomski, bubrezi se povećavaju za oko jedan centimetar, zbog povećanja vaskularizacije bubrega i intersticijskog prostora tijekom trudnoće. Značajna dilatacija gornjih mokraćnih puteva izvanredna je promjena u trudnoći i događa se oko sedmog tjedna trudnoće kod oko 90% trudnica te traje do šest tjedana nakon porođaja. Ta "fiziološka" hidronefroza proizlazi iz hormonalnih i mehaničkih čimbenika, a izraženija je s desne strane. Hidronefroza pojačava mokraćni zastoj, djelujući kao glavni faktor rizika za nefrolitijazu i urinarne infekcije (9).

Povećava se i srčani minutni volumen u trudnoći, što uzrokuje povišenje brzine GFR za 40% do 65%. Povećanje GFR rezultira smanjenjem serumskog kreatinina koji može doseći 0,5 mg/dL, ali i promjenama u bubrežnom izlučivanju elektrolita. Normalne vrijednosti ureje i kreatinina niže su tijekom trudnoće, a klirens kreatinina je tijekom trudnoće oko 50% viši no izvan nje. Što se tiče litogenih urinarnih parametara, promjene se događaju u različitim smjerovima. S jedne strane, postoji hiperkalciurija uslijed povećane GF kalcija povezane i s crijevnom hiperapsorpcijom kalcija zbog placentalne proizvodnje 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamina D. Svaka nadopuna kalcija tijekom trudnoće može pridonijeti povećanju daljnjeg izlučivanje kalcija iz urina. Suprotno tome, na strani protektivnih faktora tijekom trudnoće postoji značajan porast pH urina, porast bubrežne ekskrecije citrata, magnezija, uromodulina, nefrokalcina i glikoproteina koji su inhibitorni čimbenici kristalizacije mokraće i stvaranja

kamenaca (1, 9). Upravo je to razlog slične stope učestalosti urolitijaze u trudnica i žena koje nisu trudne. Razlika koja je uočena zbog fizioloških promjena u trudnoći i čimbenika koji povećavaju fiziološku povišenost majčinog izlučivanja kalcija i pH je u sastavu kamenaca. U istraživanju u kojem su procijenjena 244 kamenca izvađena iz trudnica autori su izvijestili o znatno većem udjelu kamenaca kalcijevog fosfata kod trudnica. Kalcijev fosfat, uglavnom u obliku karbapatita, bio je glavna komponenta kamenaca u 65,6% trudnica u usporedbi s 31,4% u žena koje nisu trudne (10).

Gestacijska „fiziološka“ hidronefroza javlja se u 80-90% trudnica. Kapacitet mokraćovoda i bubrežnog pijelona naraste 25 puta. Tomu uvelike pridonose i hormonalni i mehanički faktori. Visoka razina progesterona u serumu uzrokuje opuštanje glatkih mišića uretera i posljedično smanjenje peristaltike i dilataciju uretera. Hipomotilitet je posredovan vjerojatno naraslim koncentracijama prostaglandina E. Uz to, mehanička kompresija uretera gravidnom maternicom također je faktor koji doprinosi hidroureterima. Desni ureter pokazuje veći stupanj dilatacije, vjerojatno zbog otprije poznatih anatomskih razlika između desnog i lijevog uretera (6,7). Fiziološka dilatacija dovodi do učestalog mokrenja i potiče kristalizaciju. Uz to, povišen bubrežni zdjelični tlak povećava vjerojatnost migracije mogućih kamenaca, ali i jako pridonosi pojavi urinarnih infekcija (11).

Tijekom trudnoće promjene mokraćnog sustava predisponiraju žene za uroinfekciju. Posljedično dilataciji i opstrukciji, kao i povećanom vezikoureteralnom refluksu i zastoju mokraće pojavljuju se i infekcije. Hormonski učinci progesterona uzrokuju opuštanje glatkih mišića što dovodi do dilatacije i zastoja mokraće, a povećava se i vezikoureteralni refluks. Organizmi koji u trudnoći uzrokuju infekcije urinarnog sustava isti su uropatogeni koji se vide i kod osoba koje nisu trudne. Kateterizacija mokraće, koja se često provodi tijekom porođaja, može uvesti bakterije koje vode u infekciju. Uroinfekcije česte su i postpartalno. Mogu nastati zbog kateterizacije u porođaju, retencije urina, hipotonije mokraćnoga mjehura, atonije

detruzorate te oštećenja zdjeličnoga dna (6,12). Trudnoća je stanje relativne imunokompromitiranosti što može biti još jedan razlog za pojačanu učestalost uroinfekcija opaženih u trudnoći (12).

Povećanje GFR pripisuje se učincima povećane srčane mase, smanjenog sistemskog vaskularnog otpora, povećanoj razini natriuretičkih hormona u cirkulaciji, kao što su progesteron, aldosteron, deoksikortizon i humani korionski gonadotropin, te povišeno izlučivanje urina osmotski aktivnim metabolitima poput glukoze, aminokiselina, proteina i vitamina. Hemodinamske promjene kulminiraju povećanim filtriranim opterećenjima kalcija, natrija i mokraćne kiseline (11).

Volumen plazme postepeno raste tijekom normalne trudnoće. Većina tog porasta od 50% nastaje nakon 34. tjedna trudnoće i proporcionalna je težini djeteta. Kako je ekspanzija volumena plazme veća od povećanja mase crvenih krvnih stanica, dolazi do pada koncentracije hemoglobina, hematokrita i broja eritrocita. Usprkos toj hemodiluciji, obično nema promjena u prosječnom volumenu eritrocita (MCV) niti u prosječnoj koncentraciji hemoglobina u krvi (MCHC) (7).

Mnogo je hormona i faktora koji se u novijoj literaturi istražuju i povezuju sa trudnoćom. Relaksin, peptidni hormon koji proizvodi žuto tijelo, decidua i placenta, ima važnu ulogu u regulaciji hemodinamskog sustava i metabolizma vode tijekom trudnoće. Serumske koncentracije relaksina, već povišene u lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa, nakon začeća porastu do vrhunca na kraju prvog tromjesečja i padaju do srednje vrijednosti tijekom drugog i trećeg tromjesečja. Relaksin potiče stvaranje endotelina, koji zauzvrat posreduje vazodilataciju bubrežnih arterija sintezom dušičnog oksida (NO) (13). Unatoč aktiviranju sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) u ranoj trudnoći, razvija se istodobna relativna rezistencija na angiotenzin II, što uravnotežuje vazokonstriktivni učinak i omogućava duboku

vazodilataciju. Ova neosjetljivost na angiotenzin II može se objasniti učincima progesterona i vaskularnog endotelnog faktora rasta uslijed proizvodnje prostaciklina, kao i modifikacije receptora za angiotenzin I tijekom trudnoće. Vaskularna refraktornost na angiotenzin II može se dijeliti i s drugim vazokonstriktorima poput adrenergičkih agonista i arginin vazopresina (AVP). Moguće je da su u drugoj polovici trudnoće, placentalni vazodilatatori značajniji za održavanje vazodilatatornog stanja (7).

## 2. SVRHA RADA

Svrha ovog diplomskog rada je pregledni prikaz uzroka, dijagnostike i liječenja najčešćih uroloških stanja kod trudnica. Iako je trudnoća fiziološki, normalan proces, vrlo često može biti predisponirajući čimbenik nekim oboljenjima. Isto tako, trudnoća je posebno stanje kada više ne vrijede uobičajena postupanja pri rješavanju određene bolesti. Potaknuta oskudnim literaturnim prikazima i rješenjima u takvim slučajevima, odlučila sam prikazati jednu od najčešćih skupina komplikacija u trudnica. Posebice je naglasak u ovom radu na dijagnostici i liječenju uroloških stanja u trudnica gdje ću vrlo precizno pokušati prikazati najnovija saznanja te problematike. Cilj ovog diplomskog rada je prikazati urološke bolesti u trudnoći povezivanjem saznanja iz dviju značajnih i različitih medicinskih grana, opstetricije i urologije.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1 URINARNE INFEKCIJE U TRUDNOĆI

Infekcije mokraćnog sustava najčešće su bakterijske infekcije u trudnoći. Time se znatno ugrožava uredni tijek trudnoće kako za majku tako i za samo novorođenče povećavajući rizik od morbiditeta. Trudnoća povećava rizik od uroinfekcija. Otprilike u 6. tjednu trudnoće, zbog fizioloških promjena trudnoće, ureteri se počinju dilatirati. To je također poznato kao "hidronefroza trudnoće", koja doseže vrhunac u razdoblju od 22. do 26. tjedana i nastavlja trajati sve do porođaja. I razina progesterona i estrogena povećava se tijekom trudnoće, što će dovesti do smanjenja tonusa mokraćne cijevi i mokraćnog mjehura. Povećani volumen plazme tijekom trudnoće dovodi do smanjenja koncentracije urina i povećanog volumena mokraćnog mjehura. Kombinacija svih ovih čimbenika dovodi do zastoja urina i vezikoureteralnog refluksa. Glikozurija u trudnoći također je još jedan poznati predisponirajući faktor majke za uroinfekciju (14). Spektar ovih infekcija kreće se od bolesti donjih mokraćnih putova do bolesti gornjih mokraćnih putova te ih dijelimo na asimptomatsku bakteriuriju, akutni cistitis te pijelonefritis. *Escherichia coli* najčešći je uzročnik simptomatske i asimptomatske bakteriurije. U trudnica je vrlo važno prepoznati i liječiti asimptomatsku bakteriuriju jer ako se ne liječi i do 40% trudnica razvije akutni pijelonefritis, što onda uvelike nosi rizik od komplikacija poput preeklampsije, prijevremenog poroda, intrauterinog zastoja rasta, male porođajne težine, veće stope neonatalnog mortaliteta. Anatomske i funkcionalne promjene mokraćnog sustava u trudnoći dovode do značajno bržeg napredovanje infekcije od asimptomatske bakteriurije do stadija akutnog pijelonefritisa. Infekcije urinarnog sustava čest su, ali preventabilni uzrok komplikacija u trudnoći pa se time još više stavlja naglasak na njihovu pravovremenu dijagnostiku u cilju što bolje antenatalne skrbi trudnica. Stoga se radi probir na bakteriuriju u trudnica, a ako je nalaz pozitivan, obavezno je liječiti ovu bakteriuriju. Odabir odgovarajućeg antimikrobnog sredstva za



liječenje infekcije mokraćnog sustava u trudnoći ograničen je sigurnošću određenog lijeka ne samo za ženu, već posebno za plod (15,16).

### 3.1.1 ASIMPTOMATSKA BAKTERIURIJA

Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske inicirala je razvoj nacionalnih smjernica antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava kojima se treba voditi u liječenju oboljelih od infekcija mokraćnog sustava. Asimptomatsku bakteriuriju karakterizira nalaz  $\geq 10$  leukocita/mm<sup>3</sup> ili za žene  $\geq 10^5$  bakterija/mL istog bakterijskog soja u dvije uzastopne urinokulture srednjeg mlaza urina uzete u razmaku  $\geq 24$  sata ili za muškarce  $\geq 10^5$  bakterija/mL u jednoj kulturi srednjeg mlaza urina, uz odsustvo urinarnih simptoma. U zdravih pojedinaca kao i u osoba sa urinarnim funkcionalnim i strukturnim abnormalnostima te posebno u starijih osoba, asimptomatska bakteriurija vrlo je često stanje i ne treba ga liječiti. Po ISKRA smjernicama jedino se u trudnica i bolesnika s invazivnim urološkim intervencijama preporuča liječenje asimptomatske bakteriurije jer su u visokom riziku za razvoj infekcije s teškim ishodom. Probir na asimptomatsku bakteriuriju u trudnica ( $\geq 10^5$  bakterija/mL u dvije uzastopne kulture srednjeg mlaza urina, u razmaku  $\geq 24$  sata) treba napraviti u prvom tromjesečju trudnoće. Ako trudnica otprije ima poznate infekcije mokraćnog sustava ili asimptomatsku bakteriuriju, prilikom svake posjete liječniku potrebno je napraviti urinokulturu pa sve do poroda. „Trudnice koje nemaju pozitivnu urinokulturu prilikom probira u prvom tromjesečju trudnoće, ne moraju ponoviti urinokulturu“ (17). Za liječenje asimptomatske bakteriurije preporuča se nitrofurantoin 7 dana, u prvom i drugom tromjesečju trudnoće ili u obzir mogu doći i drugi antibiotici, ovisno o nalazu antibiograma (17). U terapiji se mogu dati i amoksisilin, ampicilin te cefalosporin tijekom 3 do 7 dana (6). Provedene su i neke studije o duljini terapijskog liječenja antibioticima, no ni jedna nema čvrsti dokaz te nisu uočene značajnije razlike niti se je opovrgnula djelotvornost u

jednodnevnoj naspram četverodnevnoj ili sedmodnevnoj terapiji. Isto tako, iako u većini drugih zemalja postoji probir na asimptomatsku bakteriuriju u trudnica, sve je više studija koje govore o upitnosti tog probira i djelotvornosti samog antimikrobnog liječenja. Kazemier i suradnici navode kako probir i liječenje asimptomatske bakteriurije kod niskorizičnih trudnica nije korisno jer su zaključili da "niskorizične trudnice s asimptomatskom bakteriurijom nisu pod povećanim rizikom od prijevremenog poroda ili zastoja rasta" te da iako trudnice sa asimptomatskom bakteriurijom imaju povećani rizik od pijelonefritisa, „apsolutni rizik je vrlo nizak i većina žena s pijelonefritisom nema asimptomatsku bakteriuriju“. (18)

Iako asimptomatska bakteriurija označava značajan kvantitativni broj bakterija u urinu, pacijenti su bez simptoma infekcije donjeg ili gornjeg mokraćnog sustava. Prevalencija asimptomatske bakteriurije u trudnoći je 2-15% (19). Niže razine interleukina 6 i slabiji odgovor antitijela na antigene E. coli koji se javljaju u trudnoći povezani su s povećanom učestalošću asimptomatske bakteriurije u trudnoći (14). Neonatalne komplikacije koje su povezane s asimptomatskom bakteriurijom uključuju intrauterini zastoj rasta, nisku porodnu težinu i preuranjeno puknuće plodovih ovoja. Majčine komplikacije koje su povezane s asimptomatskom bakteriurijom su pijelonefritis, hipertenzija, preeklampsija i anemija majke. Bez liječenja ovo stanje dovodi do simptomatskog cistitisa kod oko 30% trudnica od kojih oko 50% će s vremenom razviti akutni pijelonefritis (14). Utvrđeni su brojni faktori rizika za asimptomatsku bakteriuriju u trudnoći (npr. nizak socioekonomski status, viši paritet, povijest rekurentnih infekcija urinarnog sustava, dijabetes i anatomske nepravilnosti mokraćnog sustava) (19). Asimptomatska bakteriurija češća je u trudnica koje boluju od dijabetesa, hipertenzije, anomalija mokraćnog sustava te tada takve trudnice spadaju u visokorizičnu skupinu (6).

Iako pijelonefritis obično zahtijeva hospitalizaciju i ponekad dovodi do ozbiljnih komplikacija, kao što su sepsa i respiratorni problemi, prijevremeni porod je glavni faktor smrtnosti i smrtnosti dojenčadi. Stoga većina smjernica kliničke prakse preporučuje probir i antibiotsko liječenje asimptomatske bakteriurije u trudnoći. Kuvačić navodi kako se „asimptomatska bakteriurija u trudnoći mora liječiti, jer se, u suprotnom, u do 40% bolesnica razvije simptomatska infekcija“ (6). Ipak, oko 2% trudnica s negativnom urinokulturom razvije simptomatsku uroinfekciju te one čine 30% slučajeva akutnih uroinfekcija tijekom trudnoće (6). U većini zdravstvenih sustava probirni program za ovo stanje dugo je bio dio rutinske skrbi majke. Angelescu i suradnici u svom su radu upravo željeli pronaći studije koje govore o korist probira na asimptomatsku bakteriuriju u odnosu na nepotrebnost probira (20). Podaci u tri studije prikupljeni prije više od 50 godina ukazuju na smanjenje rizika od pijelonefritisa kod žena koje su primale antibiotsko liječenje, dok nedavni rezultati visokokvalitetne randomizirane studije nisu pokazali statistički značajnu razliku. Nedosljedni rezultati i činjenica da su tri studije provedene više od 50 godina ranije od najnovije studije postavljaju pitanje primjenjivosti njihovih nalaza. Stoga, autori su mišljenja da se korist liječenja asimptomatske bakteriurije u prevenciji infekcija gornjeg i donjeg mokraćnog sustava ne dokazuje. Slijedom toga, Angelescu i suradnici nisu uspjeli izvući zaključak prevladava li korist od probira ili potencijalne štete. Međutim, oni smatraju da niti jedan pouzdan dokaz ne podupire rutinski skrining na asimptomatsku bakteriuriju kod svih trudnica (20). Žene s dijabetesom, ponavljajućim infekcijama mokraćnih putova, policističnim bubrezima, drugim kongenitalnim bubrežnim anomalijama i bolestima srpastih stanica izložene su većem riziku od asimptomatske bakteriurije i pridruženih komplikacija u trudnoći. Pijelonefritis je povezan sa majčinom bakterijom, bubrežnom disfunkcijom i anemijom, kao i s nepovoljnim ishodom na sami plod, poput male tjelesne težine i prijevremenog rođenja. Suprotno tome, imamo nedavnu studiju koja je pokazala da

asimptomatska bakteriurija nije povezana s prijevremenim rođenjem. Dakle, veza između asimptomatske bakteriurije i komplikacija trudnoće nije sigurna. Moore i suradnici isto su tako istraživali ovu problematiku ističući kako se probir na asimptomatsku bakteriuriju vrši se s namjerom liječenja antibioticima kada se utvrdi bakteriurija (21). Probir za asimptomatsku bakteriuriju mora uzeti u obzir i potencijalne koristi i moguće štete od liječenja antibioticima u trudnoći. Međutim, randomizirana kontrolirana ispitivanja liječenja antibioticima za asimptomatsku bakteriuriju u trudnoći kritizirana su zbog lošeg prijavljivanja štetnih događaja uzrokovanim antibioticima i zbog drugih izvora pristranosti. Godine 1994., kanadska radna skupina za periodično zdravstveno ispitivanje zaključila je da postoje dobri dokazi koji podupiru preporuku u korist probira na asimptomatsku bakteriuriju u ranoj trudnoći (12.-16. tjedan) korištenjem urinokulture. Trenutačna radna skupina uočila je potrebu za ažuriranom smjernicom koja razmatra dokaze o potencijalnim štetama i prednostima probira na asimptomatsku bakteriuriju u trudnoći te također uzima u obzir vrijednosti trudnice i sklonosti same trudnice u pogledu probira i rezultata. U njihovim sustavnim pregledima nisu zabilježene ozbiljne štete od antibiotika, iako su moguće (21).

Ova preporuka u korist pregleda na asimptomatsku bakteriuriju u trudnoći prepoznaje da neke žene koje nisu u povećanom riziku od asimptomatske bakteriurije u trudnoći i više su zabrinute zbog potencijalnih štetih učinaka antibiotika, mogu odabrati da se ne pregledavaju ili ne liječe zbog asimptomatske bakteriurije. U takvim okolnostima, potencijalna je vrijednost za raspravu između kliničara i pacijenata kako bi se donijela ispravna odluka. Ova se smjernica ne primjenjuje na žene s povećanim rizikom od asimptomatske bakteriurije u trudnoći koje bi trebale slijediti upute za populaciju visokog rizika. Sveukupno, pronađeni su vrlo nekvalitetni dokazi o koristima i štetama probira na asimptomatsku bakteriuriju u trudnoći. Dokazi niske kvalitete sugeriraju da liječenje skromno smanjuje učestalost pijelonefritisa i broj novorođenčadi s malom težinom. U svijetu je dugogodišnja praksa pružiti

rutinski probir i liječenje asimptomatske bakteriurije u trudnoći, a to može doprinijeti naizgled niskoj prevalenciji pijelonefritisa među trudnicama. Stoga Moore i suradnici zaključuju da prema prosudbi radne skupine, potencijalne prednosti probira nadmašuju moguće štete, a preporuka u korist probira je opravdana. Ova preporuka daje relativno veći prioritet maloj, ali neizvjesnoj dobrobiti probira na asimptomatsku bakteriuriju i relativno nižem prioritetu nedostatku dokaza o ozbiljnim štetnostima povezanim s primjenom antibiotika za trudnice i njihove bebe. Preporuka je slaba zbog nesigurnosti u pogledu prednosti probira, kao i različitih sklonosti žena u odnosu na liječenje antibioticima u trudnoći. Trebala bi se napraviti veća razlika između niskorizičnih i visokorizičnih trudnica i u takvim okolnostima onda postoji potencijalna vrijednost za raspravu između kliničara i pacijenata kako bi se donijele odluke utemeljene na dokazima koji su u skladu s vrijednostima i sklonostima pacijenata. (21).

Rezavand i suradnici istražili su i moguću povezanost između preeklampsije i asimptomatske bakteriurije (22). Istraživanja provedena posljednjih godina u pronalaženju faktora odgovornih za preeklampsiju pokazala su da primarne infekcije tijekom trudnoće povećavaju šansu za preeklampsiju. Piurija i bakteriurija bile su značajno češće u preeklampsiji nego u kontrolnoj skupini. Rezultati su pokazali da postoji značajna povezanost između asimptomatske bakteriurije i preeklampsije. Stopa asimptomatske bakteriurije bila je 6,8 puta veća kod žena s preeklampsijom u usporedbi s onima bez preeklampsije. Potrebne su daljnje studije za bolje razjašnjenje povezanosti između asimptomatske bakteriurije i preeklampsije kao i nekih drugih mogućih bolesnih stanja trudnice (22).

Iako znanstvenici pokušavaju pronaći razne dokaze za i protiv probira, trenutno je pravilo struke kako se asimptomatska bakteriurija u trudnoći mora liječiti. Nakon završene terapije za 1-2 tjedna potrebno je ponovno uzeti uzorak za urinokulturu jer i oko „15% pacijenata ima reinfekciju ili ne odgovara na primijenjenu terapiju koja se onda modificira prema

antibiogramu“ (6). Ako bolesnica uporno i dalje ima pozitivnu urinokulturu u vidu perzistirajuće bakteriurije, preporučena je profilaksa nitrofurantoinom od 100 mg svaku večer do kraja trudnoće radi postizanja što boljeg ishoda trudnoće kako za majku tako i za dijete (6).

### 3.1.2 AKUTNI CISTITIS

Infekcije mokraćnog sustava ostaju vodeći uzrok obolijevanja i izdataka za zdravstvenu zaštitu u svim dobnim skupinama. Čine oko 10% konzultacija primarne njege trudnica, a zabilježeno je da će do 15% žena imati jednu epizoda uroinfekcije u neko vrijeme tijekom njihova života. Učestalost uroinfekcija prijavljena kod trudnica je oko 8% (14). Anatomski se infekcije mokraćnog sustava mogu svrstati u infekcije donjeg mokraćnog sustava koji uključuje mokraćni mjehur i uretru te infekcije gornjih mokraćnih putova koji uključuju bubreg i ureter. Većina tih infekcija događa se zbog ascendentne infekcije. Akutni cistitis odnosi se na akutnu upalu mokraćnog mjehura (6). Vrlo često je i uretra zaražena te tada govorimo o akutnom uretritisu, tj. akutnom uretralnom sindromu. Glavna karakteristika akutnog cistitisa, za razliku od asimptomatske bakteriurije, je prisutnost simptoma. Najčešće prisutni simptomi su disurija, urgencija i učestalo mokrenje, no znaju biti prisutne i piurija, bakteriurija te mikrohematurija (6). Obično pacijent ostane afebilan. Ozbiljni sistemni simptomi kao što su mučnina, povraćanje, visoka temperatura i tresavica obično su odsutni, a kada se jave znak su ascenzije infekcije na gornje mokraćne puteve. Većina majki možda nije niti svjesna da ima infekciju jer su urgencija i učestalost mokrenja uobičajeni simptomi u normalnoj trudnoći. (14) *Escherichia coli* je glavni etiološki uzročnik uroinfekcija, koji čini čak 90% slučajeva. *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, enterokoki, *Gardnerella vaginalis* i *Ureaplasma urealyticum* su rjeđi uzrok infekcija. Gram-pozitivni organizmi se još rjeđe izoliraju, kod kojih su streptokok iz grupe B, *Staphylococcus saprophyticus* i *Staphylococcus heemolyticus* prepoznati kao mogući uzročnici (23).

U trudnica, simptomatske infekcije mokraćnog sustava većinom se prezentiraju kao akutni cistitis. ISKRA smjernice predlažu korištenje betalaktamskih antibiotika i to 7 dana za cistitis, a 14 dana za pijelonefritis, budući da su učinkoviti u liječenju uroinfekcija i sigurni za korištenje u trudnoći. „Kinoloni, tetracikini i trimetoprim/sulfametoksazol u trudnoći se ne smiju primjenjivati“ (17). Nitrofurantoin se može koristiti u liječenju cistitisa i asimptomatske bakteriurije 7 dana, ali samo u prvom i drugom tromjesečju trudnoće (17).

Izbor antibiotika trebao bi biti siguran i za majku i za dijete (Tablica 1.). Amoksicilin je siguran izbor, ali posljednjih godina *E. coli* postaje sve otpornija na amoksicilin. U Republici Hrvatskoj standardna je primjena amoksicilin + klavulanska kiselina 2x1 gram dnevno. Alternativni lijekovi se sada koriste kao tretman prve linije. Cefalosporini i nitrofurantoin sigurni su za trudnice, jer oboje imaju visoku mokraćnu koncentraciju i učinkoviti su protiv *E. coli*. Nema dovoljno podataka koji bi preporučili točno određeni tip liječenja kod simptomatske uroinfekcije u trudnoći. Uobičajeni antibiotici poput nitrofurantoina i cefuroksima djelotvorni su, a komplikacije su rijetke. Prednost nitrofurantoina je što štedi poremećaj normalne vaginalne flore, ali treba ga izbjegavati u trećem tromjesečju trudnoće zbog potencijalnog rizika od hemolize ako fetus boluje od nedostatka glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD). Loh i Sivalingam napominju da se sulfonamidi mogu koristiti u prvom i drugom tromjesečju, ali ih je najbolje izbjegavati u trećem tromjesečju jer se natječu za mjesta koja vežu bilirubin na albuminu u fetusu i uzrokuju jaku žuticu i kernikterus, osobito u prijevremeno rođene djece (14). Time se to saznanje malo razlikuje od ISKRA smjernica. Kinoloni i tetraciklini imaju moguće toksične učinke na fetus i ovi lijekovi su kontraindicirani u trudnoći. Peroralna antibiotska terapija u trajanju od 7 do 10 dana obično je dovoljna i brzo postaje učinkovita u većini slučajeva asimptomatske bakteriurije i akutnog cistitisa. Bolesnike treba savjetovati da dođu na ponovnu kontrolu urinokulture 1-2 tjedna

nakon uzimanja antibiotika. Trudnice koje se vremenski kraće liječe su vjerojatno pod većim rizikom od recidiva i to može dovesti do ozbiljnih posljedica (14).

Tablica 1. Izbor antibiotika za liječenje infekcije mokraćnog sustava u trudnoći (14)

Antibiotik	Preporučena doza	Kategorija rizika
Nitrofurantoin	50 do 100 mg svakih 6 sati	B
Cefaleksin	250 mg svakih 6 sati	B
Ampicilin	250 mg svakih 6 sati	B
Amoksicilin + klavulanska kiselina	250 mg svakih 6 sati	B
Amoksicilin	500 mg svakih 8 sati	B
Trimetoprim-sulfametoksazol	160 mg svakih 12 sati	C

mg- miligram, B- Studije na životinjama nisu pokazale rizik za fetus, ali nema kontroliranih studija u žena, C- Studije na životinjama pokazale su teratogeni učinak, nema kontroliranih studija u žena, lijek dati samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus.

### 3.1.3 PIJELONEFRITIS

Učestalost pijelonefritisa u trudnoći je 1-2% (6) . Jedan je od najčešćih uzroka sepse u trudnica te treći vodeći uzrok smrtnosti trudnica u svijetu (24). „Najčešći je neopstetrički uzrok hospitalizacije trudnica i značajan je uzrok morbiditeta majke“ (6). Unatoč intervencijama za smanjenje pijelonefritisa u trudnoći, kao što je probir na asimptomatsku bakteriuriju, prevalencija pijelonefritisa je i dalje visoka. Akutni pijelonefritis povezan je s značajnim morbiditetima majke i fetusa s komplikacijama, uključujući prijevremeni porođaj, prijevremeno puknuće plodovih ovoja, fetalnu smrt, intrauterini zastoj u rastu, akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), sepsu, akutno zatajenje bubrega i smrt majke (25).



Incidencija komplikacija znatno se smanjuje primjenom antibiotske terapije (6). Terapija je ista kao i kod akutnog cistitisa samo što je kod pijelonefritisa potrebna parenteralna primjena. Infekcije mokraćnog sustava imaju veliki značaj u trudnoći, posebno pijelonefritis, koji je jedan od najčešćih uzroka hospitalizacije tijekom prenatalnog razdoblja. Unatoč smanjenju učestalosti pijelonefritisa posljednjih godina zbog poboljšanog praćenja tijekom prenatalne njege, razvoj otpornosti na antibiotike i drugi čimbenici mogu utjecati na njegovu dijagnozu i liječenje. Postoji predispozicija za pijelonefritis u gestacijskom razdoblju i to uglavnom zbog fizioloških promjena koje se događaju tijekom trudnoće. Od 12. tjedna trudnoće moguće je promatrati dilataciju uretera i bubrežnih čašica uzrokovanu relaksacijom mišića zbog utjecaja progesterona. Stoga dolazi do smanjenja peristaltike uretera, što zajedno s povećanjem mehaničkog pritiska kao i kompresijom mokraćnog mjehura sa posljedičnim gubitkom kapaciteta pražnjenja te povećane količine urina, može pridonijeti zastoju urina (25). Simptomi pijelonefritisa su disurične tegobe nekoliko dana prije pojave vrućice, vrućica naglog nastupa sa zimicom i tresavicom, akutna i tupa bol u donjem dijelu trbuha koja se širi duž uretera prema lumbalnim ložama (pozitivna lumbalna sukusija), mučnina i povraćanje (6,24). Sediment urina pokazuje brojne leukocite i bakterije, dok je u krvnoj slici povišen broj leukocita s pomakom ulijevo te su povišeni i ostali upalni parametri (6). Identifikacija patogena za dijagnozu i planiranje liječenja vrši se kulturom urina. Najčešći uropatogen u uzorcima urina je *E. coli*, prisutna u oko 95% trudnica s pijelonefritisom. Ostali mikroorganizmi mogu se naći u manjem opsegu, kao što su: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* i Streptococcus grupe B (25).

Trudnice kojima je dijagnosticiran pijelonefritis treba u početku hospitalizirati radi empirijskog liječenja, sve dok se urokulturom ne utvrdi patogen i antibiogramom ne dokaže osjetljivost na određeni antibiotik. Empirijska parenteralna terapija cefalosporinima prve

generacije se nakon 48 sati može promijeniti ovisno o antibiogramu. Ako nema odgovora na terapiju ili je taj odgovor spor uzima se i uzorak za hemokulturu, jer i do 15% trudnica ima septikemiju (6,24). U neliječenim slučajevima pijelonefritisa postoji povećan rizik od obolijevanja fetusa i majke, poput vrućice, zatajenja bubrega, prijevremenog rođenja i smrti djeteta. Uz to, sepsa može biti jedna od značajnih komplikacija trudnoće, povećavajući rizik od sindroma akutnog respiratornog distresa i većim rizikom za hitni carski rez. U znanstvenim studijama postoji konsenzus da pijelonefritis u trudnoći uzrokuje porast obolijevanja majki i fetusa, kao i porast hospitalizacije trudnica. U oko 90% trudnica, akutni pijelonefritis se dijagnosticira u drugom i trećem tromjesečju trudnoće. Smatra se da je ovaj nalaz u korelaciji s vršnim razdobljem zastoja mokraće i imunološkim promjenama mokraćnog sustava zbog hormonskog utjecaja. Zanatta i suradnici su u svojoj studiji pokazali kako trudnica koje su imale pijelonefritis tijekom trudnoće imaju povećani rizik za vrlo rani prijevremeni porođaj (prije 32. tjedna) (25). Ovo istraživanje također ukazuje da je uporaba ceftriaksona za liječenje pijelonefritisa tijekom trudnoće adekvatan izbor zbog niske rezistencije bakterija na ovaj antibiotik jer je kod njih utvrđena veća rezistencija bakterija na cefalosporine prve generacije (25). I druge su studije istraživale pijelonefritis u trudnoći. U jednom radu se je tako npr. tražila povezanost između temperature i morbiditeta majke. Afebrilne trudnice s pijelonefritisom izložene su značajnom riziku od morbiditeta. Primjenom vitalnih kriterija za rano prepoznavanje znakova u majke prilikom prijema identificiraju se pacijenti i sa takvim rizikom (24). Općenito, uzorci urinokulture i hemokulture uzimaju se za dijagnozu i za prilagodbu potrebne terapije antibioticima. Nekoliko studija izvijestilo je da isključivanje uzoraka hemokulture i korištenje samo uzoraka urina mogu biti jednako sigurni i učinkoviti kao trenutni pristup u kojem se analiziraju i uzorci urina i krvi. Uzorci urina čine uzorke krvi suvišnim, jer uzorci hemokulture ne nude dodatnu kliničku vrijednost za liječenje pijelonefritisa. Ispitivanjem samo uzoraka urina također se može i značajno uštedjeti. Gomi i

suradnici istraživali su takve studije te zaključili da ne postoje velika randomizirana kontrolirana ispitivanja za procjenu ishoda liječenja pijelonefritisa u trudnoći sa ili bez hemokulture. Randomizirana kontrolirana ispitivanja potrebna su za procjenu učinkovitosti liječenja pijelonefritisom u trudnica sa ili bez hemokulture i za procjenu bilo kakvih štetnih ishoda kao i isplativosti isključivanja hemokultura iz liječenja (26). Nien i suradnici imali su za cilj svoje studije utvrditi je li pijelonefritis tijekom trudnoće povezan s promjenama u koncentraciji Z proteina u plazmi. Srednja koncentracija proteina Z u majčinoj plazmi bila je značajno niža u bolesnika s pijelonefritisom tijekom trudnoće nego u bolesnika s normalnom trudnoćom (27). Autori u istraživanju na trudnicama s pijelonefritisom koje je usporedilo još i one sa i bez anemije, smatraju da je najznačajniji nalaz u toj studiji bio povećani rizik za prijevremeni porođaj kod žena s anemijom i pijelonefritisom (28).

Empirijsko liječenje parenteralnim antibioticima treba započeti što je prije moguće. Kliničko stanje mora se pažljivo pratiti radi pojave komplikacija. Izbor antibiotika temelji se na uobičajenom etiološkom uzročniku i prema specifičnoj rezistenciji antibiotika u zajednici. Uz dobru hidrataciju i liječenje antibioticima, većina pacijenata reagira u roku od 24-48 sati. Intravensku terapiju antibioticima treba nastaviti tijekom 24 do 48 sati nakon početnog odgovora, što je dokazano spuštanjem vrućice, nestankom lumbalne boli i poboljšanjem općeg fizičkog izgleda pacijenta. Oralnim antibioticima se može nastaviti daljnja terapija u trajanju od 1-2 tjedna (14).

### 3.2 UROLITIJAZA U TRUDNOĆI

U svijetu incidencija urolitijaze u trudnoći različito se bilježi, od 1:188 do 1:4600 trudnoća (11). Iako je u porastu incidencija urolitijaze kod žena općenito, a posebno kod žena dobi od 30 do 50 godina, nedavno objavljeno istraživanje sveučilišne bolnice u Pittsburghu nije pronašlo porast incidencije bubrežnih kamenaca u trudnica u posljednjih 21 godinu (11). Prevalencija urolitijaze u općoj populaciji različita je u pojedinim dijelovima Hrvatske i kreće

se od 0.19% u Hrvatskom zagorju do 4.1% u primorskim krajevima (29). Obzirom na veliku geografsku nejednolikost u cijelome svijetu, u Hrvatskoj incidencija urolitijaze u trudnoći oko 1:1500 trudnoća, s time da nije povećana incidencija u trudnica naspram žena koje nisu trudne. Uzevši sve prethodno u obzir, možemo reći da trudnoća nije stanje koje povećava rizik za nastanak kamenaca (1). Žene koje su više puta rađale češće su pogođene od žena u prvoj trudnoći. Oko 80–90% oboljelih žena ima simptome tijekom drugog ili trećeg tromjesečja, vjerojatno zbog ometanog spontanog prolaska kamenaca u ovoj fazi trudnoće. Oba bubrega i oba uretera mogu biti podjednako pogođeni. Međutim, pri prezentaciji, kamenci su češće locirani u ureteru nego u bubrežnoj zdjelici ili čašici. Zanimljivo je da stope incidencije simptomatskih i rekurentnih kamenaca ostaju iste kod trudnica i žena koje nisu trudne (11). Formiranje kamenaca tijekom trudnoće ima slične faktore rizika kao i kod žena koje nisu trudne. Starija dobi (treće do peto desetljeće života) i pozitivna obiteljska anamneza zabilježeni su kao faktori rizika. Smanjeni unos vode, vruća i suha klima, unos prehrane bogate kalcijem, natrijem i crvenim mesom te pretilost povezani su s povećanom učestalošću urolitijaze. Dijabetes se smatra neovisnim čimbenikom rizika za razvoj primarne i ponavljajuće bubrežne litijaze (11). Iako većina studija izvještava o sličnom sastavu kamenaca u trudnica i u žena koje nisu trudne, Ross i suradnici zabilježili su veću prevalenciju sastava kalcijevog fosfata (hidroksiapatita), nego kalcijevog oksalata u trudnoći (74% hidroksiapatita prema 26% kalcijevog oksalata) (30).

Imati simptomatske bubrežne kamence tijekom trudnoće izaziva dodatnu zabrinutost jer je, osim svih patnji i rizika koje može donijeti trudnicama, također povezana s daljnjim značajnim povećanjem rizika od preranog puknuća plodovih ovoja i povećanim rizikom od prijevremenog porođaja i to 1,4-2,4 puta. Bubrežna kolika obično nastaje kada kamenac migrira i izazove opstrukciju u ureteru. Bol je manjim dijelom uzrokovana samim kamencima, a većim dijelom nastaje distenzijom mokraćovoda i bubrežne kapsule (9).

Najčešće mjesto povezano s kliničkom manifestacijom opstrukcije je ureter. U studiji u kojoj su sudjelovali pojedinci koji traže hitno liječenje bubrežne kolike, izvijestili su da je najčešća topografija mokraćne opstrukcije kamencem ureterovezikalni spoj (60,6%), nakon čega slijedi proksimalni ureter iznad križanja sa ilijakalnim žilama (23,4%); pijeloureteralni spoj (10,6%); distalni ureter (4,3%) i križanje s ilijakalnim žilama (1,1%) (31). Simptomi mogu varirati kao bol u donjem dijelu leđa, koja se širi u kuk, donji dio trbuha ili genitalnu regiju. Može biti prisutna povišena temperatura, hematurija, polakiurija i dizurija, posebno kada se kamenac nađe u distalnom dijelu uretera. Mučnina i povraćanje mogu se pojaviti zbog intenzivne boli (9). U skupini trudnica sa simptomatskom urolitijazom autori su primijetili da su najčešći simptomi bili bol u leđima (71%) i hematurija (57,1%). S obzirom na to, kao prva linija liječenja započinje se s potpornom terapijom, uključujući analgetike i hidrataciju te antiemetike kada je to potrebno. Lijekovi koji se koriste trebaju biti odabrani uzimajući u obzir njihove učinke, nuspojave i sigurnost primjene tijekom trudnoće (9). Točna i brza dijagnoza urolitijaze u trudnoći je od presudnog značaja, budući da je renalna kolika povezana s povećanim rizikom preuranjenog puknuća plodovih ovoja i do 80% većeg rizika za prijevremeni porod. Točna dijagnoza otežana je naizgled sličnim fiziološkim promjenama u trudnoći, a ograničena je i mogućnost korištenja dijagnostike sa ionizirajućim zračenjem te se moraju koristiti što je moguće štedljivije, pažljivo uzimajući u obzir rizike i koristi (32).

Ultrazvuk bubrega prva je linija dijagnostike kod trudnica jer njegova upotreba nema štetni učinak na fetus. Za razliku od njega kompjuterizirana tomografija (CT) se pokušava svakako izbjeći zbog mogućeg teratogenog učinika. Magnetska rezonancija (MRI) se može koristiti u trudnoći. Ultrazvuk je brzo, lako dostupno, neinvazivno i isplativo rješenje. Ono što je važno, iz dijagnostičkih ultrazvučnih studija nema dokumentiranih štetnih učinaka na fetus. (32,33). Ultrazvuk je posebno koristan za vizualizaciju kamenaca u bubrežnoj zdjelici i ureteropelvičnom spoju, a može otkriti i kamence u distalnom ureteru prilikom vizualizacije

mokraćnog mjehura (32). Kada se na ultrazvuku prepozna kamenac, obično se vizualizira kao jasni pravilni hiperehogeni areal te je isto tako izražen posteriorni fenomen sjene. Međutim, u nedostatku definitivno vizualiziranog kamenca, razlikovanje između fiziološke hidronefroze u trudnoći i mokraćne opstrukcije uzrokovane kamencem može biti ograničeno. Ultrazvuk bubrega ima osjetljivost od 34% i specifičnost 86% za otkrivanje urolitijaze, ali s time da može postojati još veća varijabilnost osjetljivosti ovisno o stupnju fizioloških promjena u trudnoći. Ako je ultrazvuk u konačnici nedovoljan za postavljanje konačne dijagnoze, liječnik će morati koristiti alternativne dijagnostičke modalitete (32). U pravilu, u svih se pacijentica treba uzeti i sediment urina, a ovisno o nalazu i drugu laboratorijsku dijagnostiku.

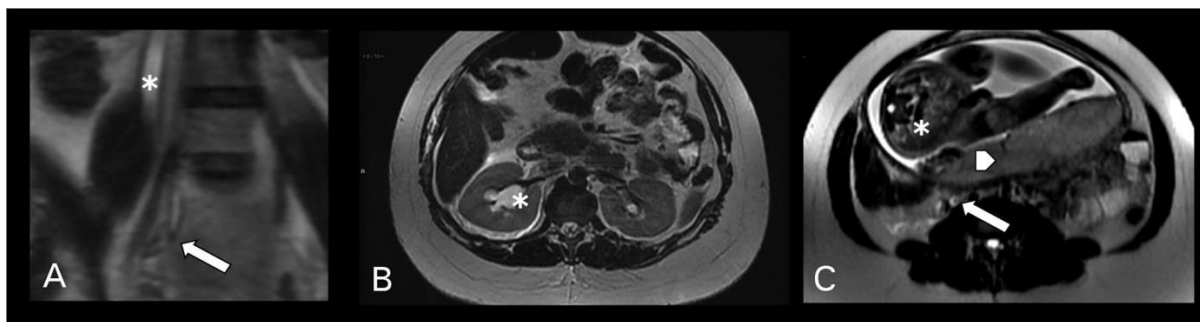
U usporedbi s ultrazvukom, pokazalo se da transvaginalni ultrazvuk ima bolju osjetljivost u identificiranju distalnih ureteralnih kamenaca, kao i u razlikovanju između opstrukcije i fiziološke hidronefroze. Međutim, nedostatak dostupnosti i stručnosti može ograničiti njegovu upotrebu (32). Zbog toga je suradnja različitih specijalnosti te interdisciplinarni tim od iznimne važnosti.

Andreoui i MacMahon izvijestili su da se preciznost ultrazvuka u predviđanju mokraćnih kamenaca poboljšala s 56,2% na 71,9% kada se uzme u obzir odsutnost mokraćnog mlaza na vezikoureteralnom ušću i povišeni indeks otpora (RI) u bubregu (34). RI je definiran kao maksimalna sistolička brzina oduzeta od minimalne dijastoličke brzina, podijeljeno sa maksimalnom sistoličkom brzinom. Abnormalno povišeni RI definiran je kao  $\geq 0,70$ , a značajan  $\Delta RI$  (međurenalna razlika u RI) kao  $\geq 0,08$ . Korisnost određivanja RI bubrega u identificiranju mokraćne opstrukcije potvrđena je u istraživanju na 19 trudnica s jednostranom simptomatskom perzistentnom hidronefrozom. Shokeir i suradnici zaključili su da je  $\Delta RI$  77% osjetljiv i 83% specifičan test za dijagnozu akutne jednostrane opstrukcije uretera u trudnica (32,35).

S preko 98% osjetljivosti i specifičnosti, nekontrastni nativni CT abdomena smatra se zlatnim standardom za dijagnosticiranje kamenaca u općoj populaciji.

CT je u trudnica općenito izbjegnut zbog zabrinutosti za negativan utjecaj zračenja na plod, a to posebno vrijedi tijekom prvog tromjesečja. Ipak, upotreba dijagnostičkog CT-a tijekom trudnoće povećavala se za 25% godišnje od 1997. do 2006. godine (32). Prema američkim preporukama za opstetriciju i ginekologiju, ne postoji povezanost između doza zračenja <50 mGy (<5 rad) i fetalnih anomalija ili gubitka trudnoće. Potencijalni, ali nedokazani, suptilni učinci mogu se primijetiti kod rane izloženosti zračenju između 50 mGy i 100 mGy (5-10 rad). Rizik od spontanog pobačaja i rizik od smanjenog kvocijenta inteligencije povezani su s dozama > 100 mGy (> 10 rad) u gestacijskoj dobi većoj od 3 tjedna. Međutim, općenito, primjena CT-a ne bi se trebala odbiti ako je klinički indicirano, sve dok su rizici i koristi temeljito razmotreni. (32) CT ultraniske doze zračenja opcija je koja smanjuje dozu zračenja ispod razine teratogenog praga. Studije na trudnicama sa urolitijazom dijagnosticirane CT-om s niskom dozom zračenja utvrdile su specifičnosti i pozitivne prediktivne vrijednosti za otkrivanje urolitijazue veću od 95% (32).

MRI je korisna alternativa CT-u kod trudnica. MRI koristi neionizirajuće zračenje i daje sličnu osjetljivost i specifičnost od CT bez potrebe za kontrastom. Kao takav, MRI se sada smatra kao druga linija dijagnostičkog snimanja tijekom trudnoće, kada rezultati ultrazvuka nisu otkriveni ili neuvjerljivi (Slika 1). Dok je pozitivna prediktivna vrijednost MRI za otkrivanje urolitijaze u trudnoći veća od one ultrazvuka (80% prema 77%), CT u tom pogledu ipak ostaje bolji (95,8%). Relativno niska korisnost intravenske urografije (IVU) posebno je izražena u trudnoći kada se razmatra veliko izlaganje zračenju radiografskim snimanjem i potrebe za primjenom intravenskog kontrasta (9,32). Iz toga razloga ova pretraga je napuštena kod trudnica.



Slika 1. MRI trudnice s ureterolitijazom na desnoj strani: A: dilatacija uretera (\*) i jedan kamenac u distalnom ureteru (strelica); B: hidronefroza desnog bubrega (\*); C: ureteralni kamenac (strelica), dio fetusa (\*) i posteljica (glava strelice) (9).

Smatra se da većina kamenaca spontano prolazi konzervativnim liječenjem, davanjem intravenske tekućine i analgezije. Stoga je konzervativna terapija uvijek indicirana kod trudnice s urolitijazom. Stope spontanog prolaska kamenca zabilježene su u 70–80% trudnica s urolitijazom, ali taj se broj u trudnoći može precijeniti zbog pogrešne dijagnoze i lošeg praćenja. Konzervativna terapija ostaje prva linija liječenja za nekomplikirane slučajeve urolitijaze u trudnoći. Indikacije za konzervativno liječenje uključuju male solitarne kamence (veličine <1 cm) kod inače stabilnog pacijenta bez znakova težih komplikacija ili infekcije (32). Bolesnike s potvrđenom renalnom kolikom tijekom trudnoće potrebno je započeti liječiti metodom hidratacije (poželjna je oralna hidratacija, osim ako nema pridruženog povraćanja), analgeticima, antiemeticima (u slučaju povraćanja) i antibioticima (ako postoji infekcija), a u nekim slučajevima i opioidima, kortikosteroidima te spazmoliticima. Adekvatna hidratacija trebala bi povećati protok mokraće kroz bubrege i ureter, povećavajući na taj način mogućnost spontanog prolaska kamenca (9,11).

Moramo imati na umu da lijekove koji se koriste trebaju biti odabrani uzimajući u obzir njihove učinke, nuspojave i sigurnost primjene tijekom trudnoće, kako je prikazano u tablici 2 (9). Rješavanje boli vodi se intenzitetom kliničke prezentacije. U početku se trebaju osigurati



oralni analgetici poput paracetamola. Paracetamol je analgetik prvog izbora tijekom trudnoće. Nesteroidne protuupalne lijekove treba izbjegavati zbog štetnih posljedica za plod (upotreba u trećem tromjesečju povezana je s oligohidramnionom i preuranjenim zatvaranjem duktusa arteriosusa). U trudnica koje zbog povraćanja ne mogu koristiti oralni unos ili koje ne reagiraju na oralne lijekove, mogu se koristiti intravenski lijekovi protiv bolova. Pacijenti mogu imati koristi od analgezijske pumpe koju sami kontroliraju po potrebi. Ponekad kod pacijenta s jakom boli može biti potrebna kontinuirana epiduralna infuzija narkotika. Medicinska ekspulzivna terapija (MET) primjenom blokatora alfa-adrenoreceptora može olakšati izbacivanje mokraćnih kamenaca potičući opuštanje glatkih mišića uretera. Ova sredstva uspješno su korištena u trudnoći, ali im je potrebna konzultacija s opstetričarom prije primjene. Tiazidski diuretici, inhibitori ksantin oksidaze (npr. alopurinol), D-penicilamin kontraindicirani su u trudnoći, a inače se koriste kod nekih vrsta urolitijaze u općoj populaciji. Povećani volumen mokraće na oko 3000 ml, pravilna prehrana te alkalizacija urina izbor je kod tih stanja (11). Liječenje je za većinu slučajeva konzervativno, uz postavljanje JJ stenta ili veoma rijetko nefrostomije. U specijaliziranim centrima može se učiniti ureterorenoskopija (URS) uz primjenu lasera. Aktivno kirurško liječenje preporučuje se u slučajevima nekontrolirane boli, upornog povraćanja, vrućice, opstetričkih komplikacija, solitarnih bubrežnih kamenaca, obostrane urolitijaze, mokraćnih kamenaca većih od 1 cm i pogoršanja kliničkog stanja (36). Pod aktivno kirurško liječenje spada URS, vantjelesmo mrvljenje kamenaca šoknim valovima (ESWL) i perkutana nefrolitotripsija (PCNL). ESWL je kontraindiciran u trudnoći. Za razliku od ESWL-a, PCNL nije apsolutno kontraindiciran u trudnoći te je opisano uspješno liječenje korištenjem PCNL-a, no i dalje se ne preporučuje u trudnoći. U slučaju potrebe za aktivnim liječenjem preporučuje se URS. U slučaju jačih bolova provode se postupci koji imaju za cilj jednostavno drenirati bubreg, bilo perkutanom nefrostomijom ili JJ stentom. Iako su ovo prilično učinkovite alternative za rješavanje

urolitijaze do porođaja, one mogu biti neugodne (prisutnost katetera). Štoviše, žene podvrgnute tim postupcima obično su podvrgnute čestim promjenama katetera. JJ stent mora se mijenjati svakih 6-8 tjedana zbog visokog rizika od inkrustacije katetera u trudnica. Danas je drenaža mokraćnih putova indicirana samo onda kada definitivno kirurško liječenje nije preporučljivo ili nije dostupno. Iako se JJ stent i nefrostomija mogu izvesti s minimalnom lokalnom ili sedacijskom anestezijom, oni predstavljaju privremeni postupak i zahtijevat će periodične promjene tijekom preostale trudnoće. Iako je ovo prilično učinkovita terapija pogotovo za rješavanje hitnoće, ne predstavljaju konačno liječenje (9). Samo drenaža kao jedina terapija može biti indicirana kod kamenaca u trudnica s aktivnom infekcijom, velikim ili bilateralnim kamencima, abnormalnom anatomijom ili opstetričkim komplikacijama. Pokazano je da su JJ-stent i nefrostomija podjednako učinkoviti u drenaži mokraćnog sustava, a na urologu je odabrati koji je najprikladniji za svaku situaciju (9, 11). Razvojem osjetljivije i preciznije opreme u posljednjem desetljeću postalo je moguće izvoditi sigurnu ureteroskopiju i definitivno liječenje kamenaca čak i tijekom trudnoće (9). Ureteroskopija (URS) postala je glavna opcija za liječenje bubrežnih kamenaca u trudnoći, uglavnom zbog tehnološkog napretka koji je poboljšao postupak i učinio ga manje invazivnim. Alternativni tretmani kao ESWL i PNL, nose visok rizik od komplikacija i teratogeni rizik u trudnoći, iako se za opću populaciju uvelike koriste te i predstavljaju prvi izbor u liječenju. Stoga su prema trenutnim smjericama ESWL i PNL kontraindicirani u trudnica (11,32,37). Zaključno, ultrazvuk je i dalje osnovna dijagnostička metoda u obradi urolitijaze kod trudnica. Konzervativno liječenje pokušajem spontanog prolaska kamena s medikamentoznom potporom trebao bi biti početna opcija liječenja. U slučaju visoke temperature, perzistentne boli i/ili povišenih laboratorijskih nalaza indicirano je postaviti JJ stent, a ureteroskopija je postala preferirana opcija liječenja za one s neuspješnim konzervativnim liječenjem (32).

Tablica 2. Lijekovi i njihovi sigurnosni profili prema američkoj Agenciji za hranu i lijekove (FDA) (9)

Skupine lijekova	Lijekovi	Kategorija rizika (FDA)
Analgetici	Paracetamol	B
	Dipiron	N
Antiemetici	Metoklopramid	B
	Difenhidramin	B
	Ondansetron	B
Spazmolitici	Hioscin	C
NSAID (ne preporučuju se trudnicama)	Diklofenak natrij	C (za treći trimestar D)
	Ketoprofen	C
	Mefenaminska kiselina	C
	Ketorolak	C
	Ibuprofen	C
Kortikosteroidi	Deksametazon	C
	Prednizon	C
	Prednizolon	C
Opioidi	Oksikodon	B
	Tramadol, kodein, morfin	C
Alfa- blokator Blokator kalcijских kanala	Tamsulozin	B
	Nifedipin	C

A: Kontrolirane studije nisu pokazale rizik; B: Studije na gravidnim životinjama nisu pokazale rizik za fetus, ali nema kontroliranih studija u žena.; C: Rizik se ne može isključiti;

D: Pozitivni dokazi o riziku (majčinska korist može prevladati rizik ploda ako je životno ugrožena); X: kontraindicirano u trudnoći; N: Lijek koji nije klasificiran od strane FDA.

### 3.3 TUMOR BUBREGA U TRUDNOĆI

Dijagnoza karcinoma tijekom trudnoće je rijetko stanje, otprilike u jednoj od 1000 trudnoća dijagnosticira se rak tijekom antenatalnog razdoblja. Dok su karcinom grlića maternice i karcinom dojke jedan od najčešće identificiranih karcinoma tijekom trudnoće, karcinom probavnog, urološkog sustava te karcinom pluća imaju nižu stopu učestalosti (38). Urološki tumori dijagnosticirani tijekom trudnoće su rijetki, a među njima karcinom svijetlih stanica i angiomiolipom su najčešći. Čini se da se učestalost uvelike povećava zahvaljujući napretku u suvremenim dijagnostičkim tehnikama i poboljšanoj antenatalnoj skrbi. Dijagnoza i liječenje bubrežnih tumora tijekom trudnoće oduvijek predstavljaju dilemu kliničarima (1,39). Učestalost karcinom povezanih s trudnoćom statistički se povećao iako je i dalje rijedak. Ovo povećanje se djelomično objašnjava povećanjem dobi majke no i poboljšanjem tehnika snimanja i povećanom interakcijom sa zdravstvenim službama tijekom trudnoće. U prošlosti je liječenje tumora tijekom trudnoće bilo kontroverzno zbog poteškoća u predviđanju i postizanju najboljih rezultata za majku i dijete (39). Međutim, to se je nedavno promijenilo ponajviše poboljšanjima kirurške tehnike i jedinica intenzivne njege. Jedna od prvih poveznica pronađena između trudnoće i karcinoma bubrega je bila da postoje estrogenski i progesteronski receptori na normalnim i na zloćudno promijenjenim bubrežnim stanicama. Tako se je smatralo da visoke razine estrogena u trudnoći, mogu izravno promovirati proliferaciju bubrežnih stanica ili putem faktora rasta. Neuspjeh hormonske terapije doveo je do pretpostavke da postoji ograničeni utjecaj između hormona na razvoj bubrežnih stanica, ali temeljni mehanizam nije poznat. Druga korelacija mogla bi biti da aktivni funkcionalni imunološki sustav podnosi i trudnoću i karcinom bubrežnih stanica. Stanje imunosupresije omogućuje majčinsku toleranciju fetusa smanjujući stanični imunitet oslobađanjem

blokirajućih faktora i hormona. Ova imunosupresija je specifična za antigene fetusa, koja štiti fetus od imunološkog odbacivanja. Prema tome, imunosupresivni učinci potaknuti trudnoćom mogli bi maskirati rak (40). Godine 1986. Walker i Knight opisali su karcinom bubrežnih stanica tijekom trudnoće i ustanovili da su najčešći simptomi takvih tumora palpatorna masa (88%) i bol (50%). Hematurija se pojavila u oko 47% bolesnica, a hipertenzija u 18% zahvaćenih trudnica. Drugi pregledni rad sugerirao je da se ipak dijagnoza češće postavlja slučajno tijekom ultrazvučnog pregleda iz drugih razloga. Uz to, simptome mokraćnog sustava doživljavaju mnoge trudnice i često nastaju zbog ne-neoplastičnih uzroka, poput kamenaca ili infekcije mokraćnog sustava. Slično tome, hipertenzija, posebno tijekom trećeg trimestra trudnoće, često je inducirana trudnoćom i povezana je s preeklampsijom. To znači da se karcinom bubrežnih stanica ne može smatrati potencijalnim uzrokom takvih simptoma, što dovodi do odgode dijagnoze i liječenja (41). Dijagnostička procjena trudnice s mogućim karcinomom bubrega zahtijeva razmatranje neinvazivnih dijagnostičkih metoda uz što manju izloženost zračenju majke i ploda. Kao prvi korak, urin treba poslati na citološku analizu. U općoj populaciji, intravenska pijelografija i CT abdomena načini su koji se često koriste u procjeni bubrežnih tumora, ali ne postoji dokazana sigurna granična doza izloženosti zračenju na fetus. Ultrazvuk abdomena zajedno s MRI, u većini slučajeva može adekvatno dijagnosticirati stadije tumora bubrega, a uz izbjegavanje izloženosti fetusu radijaciji pa su zato UTZ i MRI dijagnostičke metode izbora za otkrivanje i potvrdu tumora bubrega u trudnoći. Doista, ultrazvuk ima sličnu osjetljivost (85%) kao IVP i CT za bubrežne mase veće od 3 cm, a mnogo je osjetljiviji (82%) od IVP (52%) za bubrežne tvorbe između 2 i 3 cm. Kao alternativa, može se upotrijebiti doplerska procjena kontralateralnog bubrega kako bi se odredila funkcija kontralateralnog bubrega (41).

Liječenje je kirurško. Na temelju trenutnih dokaza, sugerira se da se lokalizirani bubrežni karcinom najbolje liječi djelomičnom nefrektomijom, ako je resekcija karcinoma tehnički

izvediva. Suprotno tome, mnoge trudnice s bubrežnim karcinomom liječene su radikalnom nefrektomijom, laparoskopskim ili otvorenim pristupom. Binbay i Yuruk zalažu se da je trudnice s bubrežnim tumorima bolje liječiti djelomičnom nefrektomijom što je moguće manje invazivno, ovisno o iskustvu kirurga. Također, vrijeme operacije od presudnog je značaja za karcinom bubrežnih stanica (RCC) u trudnica. Odgoda operacije nakon rođenja može dovesti do smrtonosnih posljedica ako se dijagnosticira RCC u ranoj fazi trudnoće. Renshaw i suradnici spomenuli su da je RCC u mlađih bolesnika agresivniji nego kod starijih odraslih osoba. Ljudski embrij ili fetus najosjetljiviji je na lijekove i teratogene čimbenike tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Ako se dijagnosticira RCC tijekom trećeg tromjesečja, odgađanje operacije nakon poroda je održiva opcija zbog visokog rizika od pobačaja u tom periodu. Stoga je poželjno operirati trudnicu tijekom drugog tromjesečja trudnoće. Međutim, postoje određeni članci koji preporučuju operaciju tijekom prvog tromjesečja, iako nosi lagano povećan rizik od pobačaja (42). Parcijalna nefrektomija postala je standard liječenja malih bubrežnih tumora laparoskopskom metodom kao metodom izbora. Pretpostavljeno je da je najsigurnije vremensko razdoblje za operaciju drugo tromjesečje od 13. do 28. tjedna trudnoće. Minimalno invazivna operacija za trudnice postignuta primjenom laparoskopske parcijalne nefrektomije u mnogim radovima pokazuje dobre rezultate za ovo rijetko, no važno stanje (40). U prvom objavljenom radu gdje je primijenjena laparoskopska parcijalna nefrektomija, autori su prikazali 34-godišnju trudnicu s tumorom bubrega. Slučajno joj je dijagnosticiran tumor desnoga bubrega tijekom rutinskog antenatalnog ultrazvuka u 14. tjednu trudnoće. MRI je otkrio potpuno endofitični tumor veličine  $6 \times 6,5 \times 6,5$  cm, smješten u gornjoj polovici desnog bubrega (Slika 2). Uspješno su proveli laparoskopsku parcijalnu nefrektomiju kod trudnice te je postoperativni tijek bio bez poteškoća (42).



Slika 2. Prijeoperacijski MRI trudnice sa tumorom desnog bubrega (42).

#### 4. RASPRAVA

Mnogo je anatomskih i fizioloških promjena koje se događaju tijekom trudnoće, a utječu na cijeli mokraćni sustav. Ako su te promjene pretjerano izražene, mogu postati i patološke te tako izazvati razne urološke bolesti koje mogu biti opasne po život fetusa i/ili majke. Neke od tih promjena mogu trajati i nakon porođaja (2). U trudnoći dolazi do hipertrofije glatkog mišićja i dilatacije bubrežnog kanalnog sustava pa u takvom proširenom sustavu zaostaje urin te se u njemu mogu umnožavati bakterije, što onda povećava rizik od razvoja infekcija i upala mokraćnog sustava (1). U Hrvatskoj smjernice preporučuju da se asimptomatska bakteriurija u trudnoći mora liječiti. Neliječena asimptomatska bakteriurija po nekim navodima i do 40% prelazi u simptomatsku infekciju urinarnog sustava (6). Rasprava koja se tu otvara je o prednostima i nedostacima antimikrobnog liječenja takvih pacijentica, ali i o opravdanosti samog probira na bakteriuriju u trudnica. Probirom će se još više povećati potencijalno korištenje antibiotika u trudnica, a poznato je i da se u 2% trudnica s negativnom urinokulturom ipak razvije simptomatska infekcija u vidu cistitisa ili pijelonefritisa i one čine i do 30% slučajeva infekcija mokraćnog sustava (6,20). Terapija je kod infekcija mokraćnog sustava ista samo što je kod pijelonefritisa primjena parenteralna (6). Također, moraju se odabrati antibiotici koji nisu štetni za plod. U dostupnoj literaturi, nije nađena povećana incidencija urolitijaze u trudnica te se danas trudnoća ne smatra stanjem koje povećava rizik za stvaranje kamenaca. Ono što je razlog prijepora i rasprava je koju metodu liječenja i dijagnostike izabrati za trudnicu sa kamencima. Urolitijaza u trudnica je stanje gdje je nužna interdisciplinarna suradnja urologa, opstetričara i radiologa (1,9). U većine bolesnica s urolitijazom dolazi do spontane eliminacije kamenca. Iako su tumori bubrega u trudnica rijetki, predstavljaju veliki izazov za kliničare. To je posljedica činjenice kako je s jedne strane karcinom bubrega relativno agresivan tumor te same trudnoće s druge strane gdje operacijski zahvat može dovesti do prijevremenog porođaja. Danas je prevladavajuće



mišljenje kako treba pristupiti kirurškom liječenju, a vrijeme operacije je od presudnog značaja (1 42).

## 5. ZAKLJUČAK

Trudnoća se s razlogom naziva „drugo stanje“ u ženinom životu. Kako su brojne promjene organskih sustava u tijelu trudnice potrebne da bi se omogućila prilagodba majčina organizma na trudnoću i rast i razvoj djeteta, „drugim stanjem“ pogođen je i mokraćni sustav. Uzroci takvih promjena su višestruki, a mnogi još i danas nisu posve istraženi. Jedno od najznačajnijih uzroka je djelovanje hormona, osobito progesterona. Progesteron relaksacijom glatkih mišića kanalnog sustava bubrega, uretera i mokraćnog mjehura dovodi do usporavanja peristaltike, ali i do mogućeg vezikureteralnog refluksa. Značajan je i mehanički pritisak povećane maternice na mokraćovode. Sve to može dovesti do raznih patoloških stanja urološkog sustava te je tako npr. incidencija akutnog pijelonefritisa u trudnoći veća nego u općoj populaciji i najčešći je neopstetrički uzrok hospitalizacije trudnica. Bolesti mokraćnog sustava povezane su i sa morbiditetom majke, ali se isto tako smatraju uzrokom fetalne smrti, intrauterinog zastoja u rastu i prijevremenog porođaja. U takvim za život opasnim stanjima često je potrebna promptna i agresivna terapija, koja mora biti provjerena i vrlo često drugačija kod trudnica nego kod opće populacije zbog moguće štetnosti na sami plod. U trudnoći uvijek postoji mnogo karika na koje se mora paziti, a ovaj rad prikazuje neke od najznačajnijih bolesti urološkog sustava u trudnica te modalitete liječenja i dijagnostike istih.

## 6. SAŽETAK

Trudnoća traje oko 280 dana, odnosno 40 tjedana. Tih 9 mjeseci vrlo je značajno u ženinu životu, doživljava niz fizioloških i psiholoških promjena koje su nužne za razvoj normalne trudnoće. Prilagodbama je pogođen i mokraćni sustav s brojnim strukturnim i funkcionalnim promjenama koje su pretežito posljedica hormonalnih, no i raznih drugih učinaka. Ovaj pregledni rad opisuje urološke bolesti kojima mogu biti pogođene trudnice, s posebnim naglaskom na urinarne infekcije, urolitijazu te tumore bubrega u trudnoći i njihovo liječenje. Te skupine bolesti vrlo su specifične i važne za opstetričare. Tako npr. asimptomatsku bakteriuriju jedino u trudnica moramo liječiti. Akutni je pijelonefritis najčešća bubrežna komplikacija trudnoće i najčešći neopstetrički uzrok hospitalizacije u trudnica. Također, kod urolitijaze u trudnoći u potpunosti je drugačiji prvi izbor dijagnostike i liječenja nego u općoj populaciji. Urološke bolesti u trudnoći nisu rijetkost i povezane su s brojnim komplikacijama koje utječu na sam ishod trudnoće, zdravlje majke, ali i brojnim komplikacijama kod djeteta. Urološka stanja u trudnoći predstavljaju veliki dijagnostički i terapijski izazov. Uz brzu procjenu i pravilno liječenje, prognoza je dobra. Kad god je trudnoća u pitanju postoji opasnost od nanošenja štete plodu raznim intervencijama, no napretkom medicine ta se opasnost svodi na najmanju razinu. U ovom je radu ta problematika obrađena na temelju različitih izvora, donoseći različite stavove i razmišljanja brojnih autora, opisujući najznačajnija otkrića i polemike vezane uz ovu temu.

Ključne riječi: trudnoća, urološke bolesti, asimptomatska bakteriurija, akutni pijelonefritis, urolitijaza, tumori bubrega

## 7. SUMMARY

The pregnancy lasts approximately 280 days, or 40 weeks. Since women experience a number of physiological and psychological changes crucial for the development of a regular pregnancy, these 9 months are very significant in their lives. Some of the adjustments refer to the urinary tract, with numerous structural and functional changes that are mainly due to hormonal but also various other effects. This thesis depicts urological diseases that may affect pregnant women, with particular emphasis on urinary infections, urolithiasis, and kidney tumors in pregnancy and their treatment. These disease groups are very specific and important for obstetricians. For example, asymptomatic bacteriuria should only be treated in pregnant women. Acute pyelonephritis is the most frequent renal complication in pregnancy and the most common non-obstetric cause of hospitalization of pregnant women. Furthermore, urolithiasis in pregnancy requires a completely different first choice of diagnosis and treatment than in the general population. Urological diseases in pregnancy are not uncommon and are associated with numerous difficulties that modify the outcome of pregnancy, maternal health, but also numerous impairments in child. Urological conditions in pregnancy are a major diagnostic and therapeutic challenge. When conducting a quick assessment and a proper treatment, the prognosis looks promising. Whenever pregnancy is jeopardized, there is a risk of harming the fetus through various interventions. Due to the advancement of medicine, however, this risk is minimized. In this study, these issues are addressed on the basis of different sources, by bringing diverse views and opinions of many authors and by describing the most significant findings and controversies related to this topic.

Keywords: pregnancy, urological diseases, asymptomatic bacteriuria, acute pyelonephritis, urolithiasis, kidney tumors

## 8. LITERATURA

1. Đelmiš J, Orešković S i sur. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
2. Fiadjoe P, Kannan K, Rane A. Maternal urological problems in pregnancy. *Ejog* 2010. Vol. 152, Iss. 1;13-17. Dostupno na: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(10\)00208-3/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(10)00208-3/fulltext)
3. Shrotri KN, Morrison ID, Shrotri NC. Urological conditions in pregnancy: a diagnostic and therapeutic challenge. *J Obstet Gynaecol.* 2007; 27(7):648-54. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17999286>
4. Ljubojević N. Ginekologija i porodništvo. Udžbenik za studij sestinstva. Zagreb: Zdravstveno veleučilište; 2005.
5. Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Naklada ljevak; 2001.
6. Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J i sur. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
7. Soma-Pillay P, Catherine NP, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016; 27(2): 89–94. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4928162/>
8. Cheung KL, Lafayette RA. Renal Physiology of Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013; 20(3): 209–214. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4089195/>
9. Korkes F, Rauen EC, Heilberg IP. Urolithiasis and pregnancy. *J Bras Nefrol.* 2014; 36(3):389-95. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25317623>
10. Meria P, Hadjadj H, Jungers P, Daudon M. Stone formation and pregnancy: pathophysiological insights gained from morphoconstitutional stone analysis. *J Urol.* 2010; 183(4):1412-6. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20172556>

11. Pedro RN, Das K, Buchholz N. Urolithiasis in pregnancy. *Int J Surg.* 2016; 36:688-692. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27816709>
12. Habak PJ, Griggs RP. Urinary Tract Infection In Pregnancy. *StatPearls* [Internet]. 2019- [ažurirano 15. 12. 2019.; citirano 3.2.2020.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537047/>
13. Conrad KP. Emerging role of relaxin in the maternal adaptations to normal pregnancy: implications for preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011;31(1):15–32. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266262>
14. Loh KY, Sivalingam N. Urinary Tract Infections In Pregnancy. *Malays Fam Physician.* 2007; 2(2): 54–57. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4170332/>
15. Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, Athanasiadis A, Kalogiannidis I. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *J Obstet Gynaecol.* 2018; 38(4):448-453. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29402148>
16. Kladenský J. [Urinary tract infections in pregnancy: when to treat, how to treat, and what to treat with]. *Ceska Gynekol.* 2012;77(2):167-71. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22702077>
17. Škerk V, Tambić Andrašević A, Andrašević S i ostali. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava –hrvatske nacionalne smjernice. Dostupno na: <http://iskra.bfm.hr/Upload/Smjernice/Pilot/ims.pdf>
18. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, Miranda E i drugi. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised

- controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(11):1324-33. Dostupno na: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(15\)00070-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(15)00070-5/fulltext)
19. Wingert A, Pillay J, Sebastianski M i ostali. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: systematic reviews of screening and treatment effectiveness and patient preferences. *BMJ Open.* 2019; 9(3). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6429717/>
20. Angelescu K, Nussbaumer-Streit B, Sieben W, Scheibler F, Gartlehner G. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16: 336. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5093995/>
21. Moore A, Doull M, Grad R, Groulx S i ostali. Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *CMAJ.* 2018; 190(27): E823–E830. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6041243/>
22. Rezavand N, Veisi F, Zangane M, Amini R, Almasi A. Association between Asymptomatic Bacteriuria and Pre-Eclampsia. *Glob J Health Sci.* 2016; 8(7): 235–239. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4965687/>
23. Delzell JE, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician.* 2000;61(3):713–21. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10695584>
24. DeYoung TH, Whittington JR, Ennen CS, Poole AT. Pyelonephritis in Pregnancy: Relationship of Fever and Maternal Morbidity. *AJP Rep.* 2019; 9(4):e366-e371. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31754550>
25. Zanatta DAL, Rossini MM, Trapani Júnior A. Pyelonephritis in Pregnancy: Clinical and Laboratorial Aspects and Perinatal Results. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017 Dec;39(12):653-658. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29179243>

26. Gomi H, Goto Y, Laopaiboon M, Usui R, Mori R. Routine blood cultures in the management of pyelonephritis in pregnancy for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD009216. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25679346>
27. Nien JK, Romero R, Hoppensteadt D, Erez O, Espinoza J, Soto E i drugi. Pyelonephritis during pregnancy: a cause for an acquired deficiency of protein Z. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(9):629-37. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18828054>
28. Dotters-Katz SK, Grotegut CA, Heine RP. The effects of anemia on pregnancy outcome in patients with pyelonephritis. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013;2013:780960. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24369448>
29. Kuzmanić D. Nefrolitijaza. U: Vrhovac i sur. *Interna medicina.* 3. izd. Zagreb: Naprijed; 2003, 2003:1186.
30. Ross A.E, Handa S, Lingeman J.E, Matlaga B.R. Kidney stones during pregnancy: an investigation into stone composition. *Urol Res.* 2008; 36(2):99-102. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18470509>
31. Eisner BH, Reese A, Sheth S, Stoller ML. Ureteral stone location at emergency room presentation with colic. *J Urol* 2009;182:165-8. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450856>
32. Valovska MI, Pais VM. Contemporary best practice urolithiasis in pregnancy. *Ther Adv Urol.* 2018; 10(4):127-138. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29560029>
33. Patel SJ, Reede DL, Katz DS i drugi. Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. *Radiographics* 2007; 27: 1705–1722. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18025513>

34. Andreoiu M, MacMahon R. Renal colic in pregnancy: lithiasis or physiological hydronephrosis? *Urology* 2009; 74: 757–761. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19660792>
35. Shokeir AA, Mahran MR, Abdulmaaboud M. Renal colic in pregnant women: role of renal resistive index. *Urology* 2000; 55: 344–347. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699607>
36. Lee S.J, Rho S.K, Lee C.H, Chang S.G, Kim J. Management of urinary calculi in pregnant women. *J Korean Med Sci.* 1997; 12(1): 40–43. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3054274/>
37. Hosseini MM, Hassanpour A, Eslahi A, Malekmakan L. Percutaneous Nephrolithotomy During Early Pregnancy in Urgent Situations: Is It Feasible and Safe? *Urol J.* 2017;14(6):5034-5037. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29101756>
38. Yilmaz E, Oguz F, Tuncay G, Melekoglu R, Beytur A, Inci Coskun E, Gunes A. Renal cell carcinoma diagnosed during pregnancy: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 2018; 46(8):3422-3426. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29882451>
39. Tiang KW, Ng KL, Vega-Vega A, Wood S. Rapidly enlarging renal tumor during pregnancy: diagnostic and management dilemma. *J Kidney Cancer VHL.* 2014; 1(1):12-16. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28326245>
40. Petrut B, Hogeia M, Tat T, Buse M, Schitcu V, Sparchez Z. Literature review on the feasibility of laparoscopic partial nephrectomy for renal cancer during pregnancy: a propos of a case. *J BUON.* 2018;23(4):872-876. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30358188>



41. Gladman MA, MacDonald D, Webster JJ, Cook T, Williams G. Renal cell carcinoma in pregnancy. *J R Soc Med.* 2002;95(4):199-201. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11934912>
42. Binbay M, Yuruk E, Ucpinar B, Binbay Z, Colakerol A, Muslumanoglu AY. Laparoscopic Partial Nephrectomy for Renal-Cell Carcinoma During Pregnancy. *J Endourol Case Rep.* 2016;2(1):18-20. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27579405>

## 9. ŽIVOTOPIS

Doris Ilovača, rođena je 12.11.1995. godine u Oštarijama. Pohađa Područnu osnovnu školu „Siniša i Zrinka Rendulić“ Oštarije gdje je proglašena učenicom generacije, nakon koje upisuje Gimnaziju Bernardina Frankopana u Ogulinu, opći smjer. Bavi se raznim izvannastavnim aktivnostima. Sudjeluje na međunarodnoj multilateralnoj razmjeni mladih pod nazivom „Back to the roots“ gdje predstavlja Hrvatsku kao član udruge „Zamisli“. Ostvaruje uspjehe na natjecanjima iz brojnih predmeta u osnovnoj i srednjoj školi. Godine 2014. upisuje medicinu na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studija aktivno i pasivno sudjeluje na kongresima i edukativnim radionicama: Kongres prehrane i kliničke dijetoterapije, Kongres hitne medicine, 2. Riječki dani primarne zdravstvene zaštite. Demonstrator je na Zavodu za opću patologiju i patološku anatomiju te volontira u slobodno vrijeme. Služi se njemačkim i engleskim jezikom.