

# Akutna upala bubrega: etiologija, dijagnostika i liječenje

---

**Komadina, Dino**

**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:184:520762>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-03**



*Repository / Repozitorij:*

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



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

Dino Komadina

AKUTNA UPALA BUBREGA: ETIOLOGIJA, DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE

Diplomski rad

U Rijeci, 2020.

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

Dino Komadina

AKUTNA UPALA BUBREGA: ETIOLOGIJA, DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE

Diplomski rad

U Rijeci, 2020

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

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_, u/na \_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1.doc.dr.sc. Stanislav Sotošek, dr.med.

2.izv.prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med.

3.izv.prof.dr.sc. Romano Oguić, dr.med.

Rad sadrži 45 stranica, 3 tablice, 1 sliku i 45 literaturnih navoda.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. ANATOMIJA BUBREGA .....	1
1.2. HISTOLOGIJA BUBREGA.....	3
1.3.FIZIOLOGIJA BUBREGA .....	6
1.3.1..FIZIOLOGIJA STVARANJA MOKRAĆE.....	8
1.4.INFEKCIJE MOKRAĆNOG SUSTAVA.....	12
1.4.1.UVOD.....	12
1.4.2.KLINIČKI SINDROMI .....	14
1.4.3.OCJENA ANTIMIKROBNOG LIJEČENJA INFEKCIJA MOKRAĆNOGA SUSTAVA .....	23
2. SVRHA RADA.....	25
3. AKUTNA UPALA BUBREGA - PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU.....	26
3.1. EPIDEMIOLOGIJA.....	26
3.2. ETIOLOGIJA.....	27
3.2.1.UROPATOGENA ESCHERICHIA COLI (UPEC).....	27
3.3. PATOGENEZA.....	29
3.4.KLINIČKA SLIKA I KOMPLIKACIJE .....	31
3.5.DIJAGNOSTIKA.....	32
3.5.1.UZIMANJE UZORKA URINA I URINOKULTURA.....	32
3.5.2.ANALIZA URINA .....	33
3.5.3.INDIKACIJE ZA SLIKOVNU DIJAGNOSTIKU .....	33
3.5.4.ULTRAZVUK (UZV) .....	34
3.5.5.KOMPJUTERIZIRANA TOMOGRAFIJA (CT) .....	34
3.5.6.MAGNETNA REZONANCIJA (MR).....	35
3.5.7.SCINTIGRAFIJA.....	35
3.6.LIJEČENJE.....	35
4. RASPRAVA.....	36
5. ZAKLJUČCI.....	37
6. SAŽETAK.....	39
7. SUMMARY .....	40
8. LITERATURA.....	41
9. ŽIVOTOPIS.....	45

# POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

JG – jukstaglomerularne stanice

ADH – antidiuretski hormon

GF – glomerularna filtracija

eGFR – procjenjena glomerularna filtracija

IMS – infekcije mokraćnog sustava

UZV – ultrazvuk

CT – kompjuterizirana tomografija

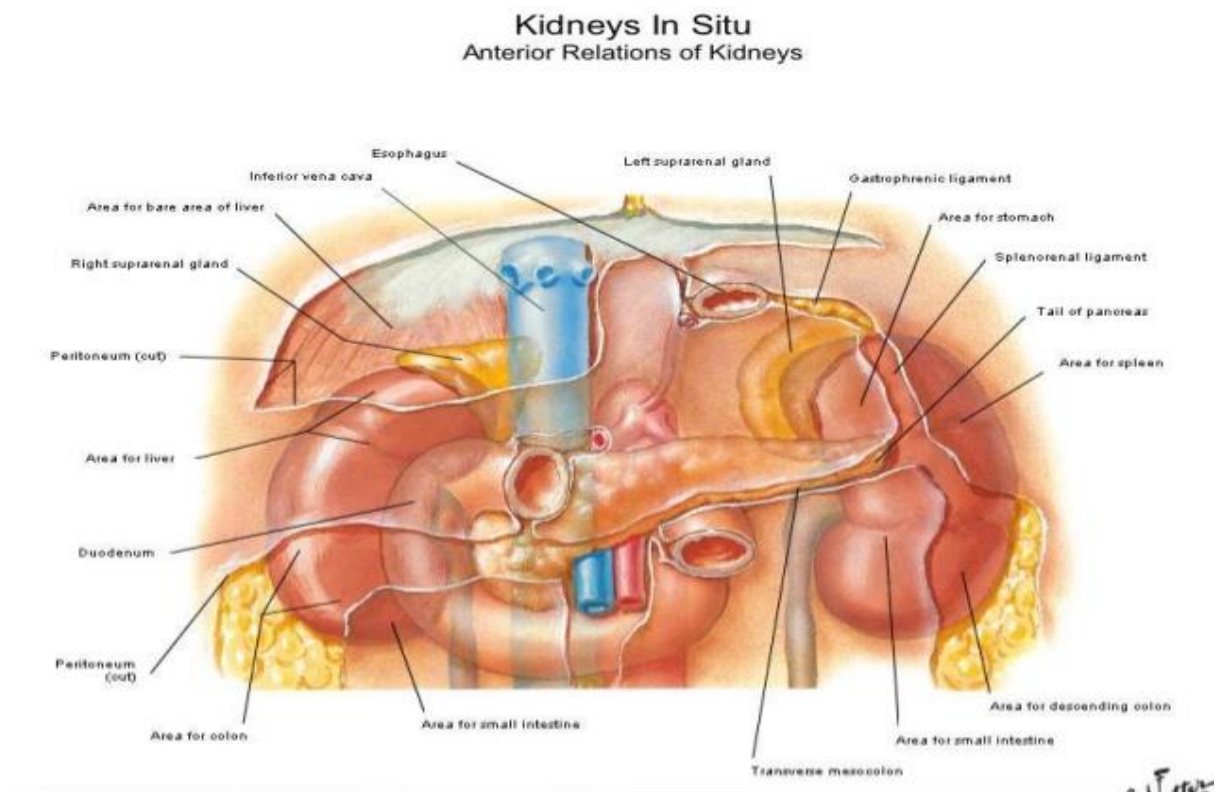
MR – magnetna rezonancija

# 1. UVOD

## 1.1. ANATOMIJA BUBREGA

Bubrezi su parni organi koji obavljaju važnu funkciju izlučivanja mokraće. Oba bubrega su smještena retroperitonealno u približno istoj visini u odnosu na kralježnicu. Najviši dio desnog bubrega nalazi se u razini Th<sub>12</sub> kralješka I seže do L<sub>3</sub>, a lijevi bubreg počinje nešto kranijalnije, u visini Th<sub>11</sub> i seže do L<sub>2</sub> kralješka. Oba imaju oblik zrna graha, crvenkastosmeđe boje su i približno iste mase. Na bubrezima se razlikuju dvije površine. Stražnja površina, *facies posterior*, ravnija je od prednje, *facies anterior*, koja je nešto više izbočena.(1) Analogno površinama, na bubregu se razlikuju i dva pola, koja su zaobljena, te dva zaobljena ruba. Vanjski rub ili *margo lateralis* je konveksan, a unutarnji rub ili *margo medialis*, konkavan.(2) U sredini konkaviteta opaža se urez, hilus, koji je ulaz u jamu, *sinus renalis*. Hilus je važno mjesto u kojemu ulaze i izlaze krvne i limfne žile, ali i započinje složeni sustav mokraćnih kanala. Bubrezi nisu položeni vertikalno, već uzdužne osi desnog i lijevog bubrega konvergiraju prema gore i zbog toga su im gornji krajevi manje razmaknuti od donjih. Na gornjem polu, i manjem dijelu medijalnog ruba priliježe nadbubrežna žlijezda. Bubreg i nadbubrežnu žlijezdu obavija sloj masnog tkiva koji se naziva *capsula adiposa*. *Capsula adiposa* je površno obavijena vezivnom opnom, fasciom renalis. Odnosi prema drugim organima dorzalno od stražnje površine jednaki su kod oba bubrega. Pars lumbalis ošita nalazi se iza gornjeg dijela bubrega, dok iza donjeg dijela nalaze se tri mišića, ako ih nabrajamo od medijalno prema lateralno su: mm. psoas major, quadratus lumborum i transversus abdominis. Sintopski odnosi ventralno od prednje površine razlikuju se kod desnog i lijevog bubrega. Desni je bubreg u kontaktu sa dvanaesnikom, jetrom i debelim crijevom, a lijevi bubreg je u odnosu sa želucem, dvanaesnikom, slezenom i debelim crijevom. Pravilni položaj bubrega osigurava capsula adiposa, fascia renalis i

intraabdominalni tlak. Svaki gubitak masnog tkiva iz capsule adipose i slabljenje prednje trbušne stijenke mogu rezultirati pomakom bubrega prema dolje.(1)



**Slika 1.** Anatomski odnosi i položaj bubrega (preuzeto s web stranice: <https://pt.slideshare.net/amjadchamsibasha/mister-bean-29658097/9>)



## 1.2. HISTOLOGIJA BUBREGA

Na uzdužnom presjeku kroz bubreg moguće je razlikovati dva osnovna histološka dijela bubrega, a koji se razlikuju već i golim okom. Srž ili *medulla renalis* je tamnije boje i organizirana je u 10-18 sržnih piramida, a kora ili *cortex renalis* je tamnije boje i leži periferno i između sržnih piramida.(3). Piramida s korom koja ju okružuje čini lobus renalis.(1)

Sržne piramide okrenute su tako da vrh piramide gleda prema sinus, a baze su okrenute prema površini bubrega. Iz baza bubrega u koru prodiru sržni tračci.(3)

Nefron je osnovna funkcionalna jedinica bubrega, a svaki bubreg je građen od 1 do 4 milijuna nefrona. Nefron je vrlo složena struktura koju čini: bubrežno tjelešće, proksimalni zavijeni kanalić, Henleova petlja, distalni zavijeni kanalić, te sabirne cjevčice i cijevi. Nisu svi nefroni jednako razmješteni u kori, oko 15% nefrona nalazi se u blizini kortikomedularne granice i nazivaju se jukstamedularni nefroni, dok se ostali nazivaju kortikalnim nefronima. Jukstamedularni nefroni imaju specifičnu građu, imaju vrlo duge Henleove petlje koje se protežu duboko u srž, a takva građa im omogućuje stvaranje gradijenta hipertoničnosti u intersticiju što je važno za stvaranje hipertonične mokraće.(3)

Bubrežno tjelešće građeno je od klupka krvnih kapilara (glomerul), kojeg omeđuje glomerularna (Bowmanova) čahura koja ima dva lista. Vanjski ili parijetalni list predstavlja vanjsku granicu čahure, dok unutarnji ili visceralni list tijesno obavija glomerularne kapilare. Visceralni i parijetalni list omeđuju mokraćni (interkapsularni) prostor u koji se filtrira glomerularni filtrat. Bubrežno tjelešće ima dva pola, žilni pol, na koji ulazi dovodna, a izlazi odvodna arteriola, i mokraćni pol iz kojeg izlazi proksimalni zavijeni kanalić. Vanjski list glomerularne čahure građen je od jednoslojnog pločastog epitela i retikulinskih vlakana, dok unutarnji list ima složeniju strukturu zbog njegove filtracijske važnosti.(3) Podociti su

specijalizirani periciti unutarnjeg lista koji sudjeluju u stvaranju glomerularne filtracijske barijere, a građeni su od staničnog trupa iz kojeg izlaze primarni izdanci, a potom i sekundarni izdanci (nožice) koje zajednički tijesno obavijaju kapilare glomerula.(4) Između fenestriranih endotelnih stanica glomerula, koje se nalaze s unutarnje strane, i podocita s vanjske strane, nalazi se bazalna membrana.(3) Glomerularna filtracijska barijera uključuje tri sloja: glomerularni epitel, bazalnu membranu i fenestriranu dijafragmu građenu od nožica podocita, koje predstavljaju posljednju barijeru prolasku proteina u urinarni filtrat.(5) Bazalna membrana je izrazito selektivni filter, a to omogućuje njezina složena struktura. Na elektronskom mikroskopu vide se dva svjetlija sloja koji su sa svake strane središnjeg gustog sloja. Središnji gusti sloj bazalne membrane djeluje kao fizički filter, a svjetliji slojevi djeluju kao barijera naboju i onemogućuju prolaz negativno nabijenim molekulama veće molekularne mase.(3) Današnja istraživanja potvrđuju da glomerularna bazalna membrana (GBM) igra ključnu ulogu u blokiranju prolaska proteina plazme, albumina, u urin. GBM je građena kao mreža proteina ekstracelularnog matriksa, koji onemogućuju prolaz albuminima. U određenim sindromima, koji su uzrokovani mutacijama proteina bazalne membrane (Alportov sindrom, Piersonov sindrom), prisutna je proteinurija, odnosno albuminurija, što govori u prilog važnosti bazalne membrane u filtraciji albumina.(6). Uz fenestrirane endotelne stanice i podocite, nalaze se i mezangijske stanice koje imaju sposobnost kontrakcije i pod utjecajem hormona mogu modulirati i regulirati protok krvi kroz kapilare glomerula.(3) Mezangijske stanice su djelomično uložene u mezangijski matriks, u kojem se mogu naći snopovi kolagenih vlakana.(7)

Proksimalni zavijeni kanalčić započinje na mokraćnom polu bubrežnog tjelešca i građen je od jednoslojnog kubičnog ili cilindričnog epitela koji na svojoj apikalnoj površini imaju četkastu prevlaku od brojnih mikrovila. Na bazalnim i lateralnim dijelovima stanične

membrane smještene su brojne Na/ K- ATP- aza pumpe važne za aktivni prijenos natrija kroz membrane stanica.(3)

Henleova petlja nastavlja se na proksimalni zavijeni kanalić i ima nekoliko dijelova: debeli dio silaznog kanala, tanki dio silaznog kanala, tanki dio uzlaznog kanala i debeli dio uzlaznog kanala. Kortikalni nefroni nemaju tankih uzlaznih kanalića, dok jukstamedularni nefroni imaju duge tanke i debele uzlazne dijelove.(3)

Distalni zavijeni kanalić predstavlja nastavak uzlaznog kraka Henleove petlje i građen je od jednoslojnog kubičnog epitela, a razlikuje se od proksimalnog zavijenog kanalića jer stanice na svojim apikalnim površinama nemaju četkastu prevlaku od mikrovila. Distalni zavijeni kanalić svojim vijugavim tokom dolazi do žilnog pola bubrežnog tjelešca i tijesno priliježe uz dovodnu arteriolu. To jukstaglomerularno područje distalnog zavijenog kanalića naziva se macula densa. Macula densa je područje izmijenjenih stanica koje su osjetljive na ionski sadržaj i volumen vode u kanalićima čime je regulirano otpuštanje renina u krvotok. Macula zajedno s jukstaglomerularnim stanicama dovodne arteriole čine jukstaglomerularni aparat.(3) Jukstaglomerularne stanice (JG) stanice su jedini izvor renina u našem tijelu, ali i glavni izvor prorenina u krvi. Uz JG stanice, prorenin izlučuju još neka tkiva u našem tijelu, nadbubrežna žlijezda, jajnici, testis i placenta, i predstavlja prekursorsku molekulu za sintezu renina.(8) Renin svojim djelovanjem na angiotenzinogen stvara angiotenzin I i pokreće složenu hormonsku kaskadu angiotenzina i aldosterona koji imaju snažan utjecaj na krvni tlak.(3)

Mokraća iz distalnih dijelova zavijenih kanalića prolazi kroz sustav sabirnih cjevčica obloženih kubičnim epitelom, koje se spajaju u veće sabirne cijevi. Epitel sabirnih cijevi je osjetljiv na antidiuretski hormon i pod njegovim utjecajem postaje izrazito propustan za vodu, koja iz glomerularnog filtrata prelazi u krvne kapilare, i na taj način zadržava u tijelu.(3)

Mokraćni kanalići ne ispunjavaju u potpunosti parenhim bubrega nego između njih postoji oskudan prostor koji se naziva intersticij bubrega.(3) Intersticij predstavlja intertubularni, ekstraglomerularni i ekstravaskularni prostor koji je vrlo oskudan u kori, ali se povećava u srži i čini ukupno oko 8% bubrežnog parenhima.(9) Građen je od vezivog tkiva s fibroblastima i kolagenim vlaknima, a uz vezivno tkivo, intersticij izgrađuju i žlijedane (intersticijske) stanice koje sintetiziraju prostaglandine i prostacikline.(3) Današnja istraživanja su identificirala i brojne intersticijske stanice koje sudjeluju u sintezi renina i eritropoetina.(9)

Bubreg ima specifičan i razgranat sustav krvnih žila, što ukazuje na njegovu važnu funkciju filtracije krvi i stvaranja mokraće. Ispred hilusa a. renalis dijeli se u 3-5 grana, a njihovom daljnjim grananjem u sinusu nastaju aa. interlobares. Interlobarne arterije prolaze uz piramide do njihovih baza i prelaze u aa. arcuatae, koje se pružaju paralelno s površinom bubrega. Iz njih izlaze aa. interlobulares u koru, a njihovim grananjem nastaju arteriole afferentes u bubrežna tjelešca i rr. capsulares za fibroznu čahuru. Venski sustav je sličan arterijskom, te nazivi vena prate arterije. Vv.interlobulares dobivaju krv iz kore, potom se ulijevaju u vv. arcuatae. Vv. arcuatae prelaze u vv. interlobares, koje idu paralelno uz piramide, i dalje tvore v. renalis.(1)

### **1.3.FIZIOLOGIJA BUBREGA**

Složena histološka građa bubrega ukazuje na njegovu važnu ulogu u regulaciji brojnih sustava, ali i veliku ulogu u održavanju homeostaze cjelokupnog organizma. Većina ljudi bubreg povezuje sa izlučivanjem mokraće, no brojni zaboravljaju koliko je njegova uloga u organizmu složena i važna. Najvažnije funkcije bubrega u organizmu su: izlučivanje

metaboličkih razgradnih produkata i stranih kemikalija, regulacija arterijskog tlaka, kontrola nad ravnotežom vode i elektrolita, nadzor nad osmolarnošću i koncentracijom elektrolita u tjelesnim tekućinama, regulacija acidobazne ravnoteže, glukoneogeneza, metabolizam i izlučivanje hormona. (10)

Bubrezi predstavljaju glavni put za izlučivanje metaboličkih razgradnih produkata, kemikalija, lijekova i hormonskih metabolita. Važno je da metabolički produkti, stvoreni u procesima intermedijarnog metabolizma budu uklonjeni jednakom brzinom kojom se i stvaraju. Glavni metabolički proizvodi koje bubreg izlučuje su: ureja (nastaje metabolizmom aminokiselina), mokraćna kiselina (iz metabolizma nukleinskih kiselina), kreatinin (iz mišićnog kreatina) te bilirubin (nastaje razgradnjom hemoglobina). (10)

Bubreg sudjeluje u dugoročnoj regulaciji tlaka, održavanjem volumena vode, elektrolita i lučenjem hormona, no ima funkciju i u kratkoročnoj regulaciji arterijskog tlaka. Lučenjem vazoaktivnih čimbenika (renina) iz JG stanica, a potom i njegovim kaskadnim djelovanjem na ostale vazoaktivne proizvode (angiotenzin II), postiže se kratkoročna regulacija krvnog tlaka.(10)

Kontrola u regulaciji vode i elektrolita temelji se na njihovom usklađenom unosu i izlučivanju. Bubreg svojim izlučivanjem kontrolira koncentraciju pojedinih elektrolita, tako da veći unos pojedinog elektrolita, rezultira njegovim većim izlučivanjem putem bubrega kako ne bi došlo do njegovog nagomilavanja i narušavanja ravnoteže u tekućinama. (10)

Acidobazna ravnoteža, tj. kontrola u proizvodnji kiselina i baza, pod složenom je kontrolom pluća i bubrega, a bubrezi predstavljaju jedini put izlučivanja određenih kiselina (sumporna, fosforna) i imaju znatan utjecaj na održavanje razvnoteže.(10)

Bubrezi izlučuju eritropoetin, koji potiče stvaranje crvenih krvnih stanica i ima važnu ulogu u hematopoezi. Kronična bubrežna oboljenja narušavaju bubrežnu funkciju proizvodnje eritropoetina i mogu za posljedicu imati teške anemije. (10)

Uloga bubrega u metabolizmu hormona, poglavito hidroksilacija vitamina D i proizvodnja 1,25 dihidroksi- vitamin D<sub>3</sub> (aktivnog oblika vitamina D), predstavlja važnu ulogu u regulaciji apsorpcije i odlaganja kalcija u kosti. Bubrežni za vrijeme dugotrajnog gladovanja sintetizira glukozu iz aminokiselina, procesom glukoneogeneze. (10)

### **1.3.1..FIZIOLOGIJA STVARANJA MOKRAĆE**

Stvaranje mokraće počinje filtracijom tekućine iz glomerularnih kapilara u prostor Bowmanove čahure, nakon čega prolaskom filtrata kroz pojedine dijelove nefrona dolazi do reapsorpcije i sekrecije pojedinih tvari, ovisno o dijelu nefrona u kojemu se filtrat nalazi. Tako da, veličina izlučivanja pojedine tvari putem mokraće ovisi o glomerularnoj filtraciji, tubularnoj reapsorpciji i sekreciji. Većina tvari slobodno prolazi kroz filtracijsku barijeru (osim bjelančevina), tako da im je koncentracija u glomerularnom filtratu jednaka kao i u plazmi. Neke tvari (npr. kreatinin) filtriraju se iz plazme, a ne podliježu reapsorpciji niti sekreciji nego se u potpunosti izlučuju iz organizma, dok hranjive tvari (glukoza i aminokiseline) nakon filtracije se u potpunosti reapsorbiraju i ne izlučuju putem mokraće. Tim procesima bubrežni ima sposobnost održavanja koncentracije pojedinih tvari, ali i omogućuje potpuno izlučivanje otpadnih tvari iz organizma. (10)

Glomerularna filtracija (GF) predstavlja prvi složeni korak u stvaranju mokraće i označava ukupnu količinu krvi koja je profiltrirana kroz sve glomerule u jedinici vremena (ml/min).(11) Veličina glomerularne filtracije određena je hidrostatskim i koloidno-osmotskim tlakovima, te kapilarnim filtracijskim koeficijentom ( $K_f$ , umnožak propusnosti kapilara i njihove filtracijske površine). Smanjenje  $K_f$  a rezultira smanjenjem glomerularne filtracije, u kroničnih nekontroliranih bolesti (hipertenzija, šećerna bolest) dolazi do

zadebljanja glomerularne bazalne membrane i smanjenja koeficijenta zato što se smanjuje hidraulična vodljivost membrane. Koloidno-osmotski tlak u glomerularnim kapilarama negativno djeluje na GF, tako da njegovim povećanjem dolazi do smanjenja glomerularne filtracije. Koloidno-osmotski tlak u glomerularnim kapilarama ovisi o koloidno-osmotskom tlaku arterijske plazme i udjelu plazme koja se filtrira kroz glomerularne kapilare (filtracijska frakcija). Bolesti koje dovode do smanjenja koloidno-osmotskog tlaka plazme (jetrene bolesti smanjuju sintezu albumina i koloidno-osmotski tlak), dovode do smanjenja filtracije i smanjenog stvaranja mokraće. Uz koloidno-osmotski tlak glomerularnih kapilara, količina filtracije određena je i hidrostatskim tlakom. Hidrostatski tlak u glomerularnim kapilarama ovisi o arterijskom tlaku, otporu aferentne i eferentne arteriole, a njegovo povećanje povećava glomerularnu filtraciju.(10) U kliničkoj praksi glomerularnu filtraciju je nemoguće direktno mjeriti, iako vrlo dobro korelira sa ukupnom bubrežnom funkcijom. GF je moguće indirektno procijeniti mjerenjem kreatinina ili cistatina C i izračunati procijenjenu glomerularnu filtraciju (eGFR), na temelju koje možemo onda zaključiti kakva je bubrežna funkcija.(12)

Tubularna reapsorpcija značajno je selektivniji proces od glomerularne filtracije, a da bi se neka tvar reapsorbirala, prvo mora proći kroz tubularne epitelne membrane, a zatim kroz peritubularnu kapilarnu membranu u krv. Prolazak tvari kroz epitelnu tubularnu membranu odvija se aktivnim ili pasivnim procesima, a ultrafiltracijom (zajedničkim tokom sa otapalom) osiguran je prolazak kroz peritubularne membrane u krv.(10)

Proksimalni zavijeni kanalić osigurava reapsorpciju otprilike 65% vode i natrija te nešto malo manje klorida. Stanice proksimalnog kanalića imaju obilnu četkastu prevlaku na svojim apikalnim površinama, što im značajno povećava površinu i time sposobnost reapsorpcije, no i veći broj unutarstaničnih mitohondrija koji im osiguravaju dovoljnu proizvodnju energije za sve procese. Apikalne površine stanica obiluju proteinskim kotransporterima i kontratransporterima koji su važni u prijenosima tvari i elektrolita. Natrij/

kalij- ATP azna crpka glavni je pokretač reapsorpcije većine molekula. U početnom dijelu proksimalnog kanalića natrij se prenosi u kotransportu sa glukozom, aminokiselinama i drugim otopljenim tvarima, a u drugom dijelu proksimalnog kanalića natrij se poglavito reapsorbira sa kloridnim ionima. U proksimalnom kanaliću, osim reapsorpcije, vrši se i sekrecija organskih kiselina i baza, poput žučnih soli, oksalata, urata i katekolamina. Većina tih otpadnih tvari, nakon početne filtracije uopće se ne resorbiraju tako da je njihovo izlučivanje brzo i efikasno.(10) Proksimalni kanalić primarno je mjesto reapsorpcije i sekrecije lijekova, zbog brojnih transportera za lijekove koji se nalaze na apikalnim i bazolateralnim membranama stanica.(13)

Henleova petlja funkcionalno se može podijeliti u tanki silazni segment, tanki uzlazni i debeli uzlazni segment. Tanki silazni segment propustan je za vodu, te malu količinu otopljenih tvari (natrij i urea). Tanki silazni dio Henleove petlje odgovoran je reapsorpciju oko 20 % filtrirane vode, dok uzlazni dijelovi su gotovo nepropusni za vodu. Debeli uzlazni krak odgovoran je za reapsorpciju oko 25% natrija, kalija i klorida, a to omogućuje kotransporter na luminalnoj strani stanica koji prenosi 1 natrij, 2 klorida i 1 kalij (NKCC2 kotransporter).(10) NKCC2 kotransporter odgovoran je za 20-25% bubrežne reapsorpcije natrija i klorida, i jedan je od transportnih proteina sa najvećim resorpcijskim potencijalom u bubregu. Njegova klinička važnost vidljiva je u Bartterovom sindromu (tip 1), u kojemu mutacija gena (Slc12a1 na kromosomu 15) uzrokuje strukturnu abnormalost kotransportera i nemogućnost reapsorpcije soli.(14) Još jedna njegova klinička važnost je da upravo taj protein predstavlja ciljno mjesto djelovanja diuretika petlje (furosemida itd.). Osim prijenosa putem bjelančevina, u debelom segmentu postoji i znatna paracelularna reapsorpcija magnezija, kalcija, natrija i kalija.(10)

Početni dio distalnog kanalića veoma je sličan debelom uzlaznom segmentu Henleove petlje, praktički je nepropustan za vodu, ali reapsorbira oko 5 % iona natrija, kalija i klorida.



Ovaj dio nefrona naziva se i dilucijski segment zbog njegovog razrjeđivanja tubularne tekućine. Druga polovica distalnog kanalića funkcionalno je vrlo slična susljednoj kortikalnoj sabirnoj cijevi zbog postojanja glavnih i umetnutih (interkaliranih) stanica. Glavne stanice osiguravaju reapsorpciju natrija i vode, a secerniraju kalij. Cijeli taj process osigurava natrij/kalij- ATP azna crpka koja osigurava nisku unutarstaničnu koncentraciju natrija, a visoku kalija, i time omogućuje difuziju elektrolita niz koncentracijski gradijent. Diuretici koji štede kalij (spironolakton, eplerenon itd.) većinom djeluju na glavne stanice. Umetnute stanice osiguravaju reapsorpciju kalija i hidrogenkarbonatnih iona, a secerniranje vodikovih iona. Veličina reapsorpcije natrija i secerniranje kalijevih iona pod nadzorom je hormona (aldosterona), a propusnost završnog distalnog kanalića i korikalne sabirne cijevi za vodu je pod utjecajem antidiuretskog hormona (vazopresin).(10)

Medularna sabirna cijev predstavlja završno mjesto u određivanju konačne količine vode i otopljenih tvari koja će se izlučiti mokraćom, stoga upravo taj dio nefrona predstavlja mjesto završne obradbe mokraće. Medularna sabirna cijev reapsorbira gotovo 10% ofiltrirane vode i natrija, a njezina propusnost za vodu pod nadzorom je antidiuretskog hormona.(10) Ukoliko zbog žeđi dođe do povećanja osmolarnosti plazme, to predstavlja glavni poticaj za lučenje vazopresina, a njegovim utjecajem na bubrege voda se pohlepno reapsorbira iz medularne sabirne cijevi. Vazopresin potiče stvaranje akvaporinskih kanala u stanicama kanalića i time omogućuje reapsorpciju vode. (15) Vodikovi ioni u ovom dijelu nefrona mogu se secernirati unatoč velikom koncentracijskom gradijentu, što ima važnu ulogu u održavanju acidobazne ravnoteže.(10)

Važno je napomenuti kako postoji određena glomerulotubularna ravnoteža te ako postoji određeno povećano tubularno opterećenje bubreg će reagirati povećanom reapsorpcijom. Međutim, povećani tubularni protok može rezultirati i smanjenom tubularnom reapsorpcijom, tako da je važnost glomerulotubularne ravnoteže u održavanju filtracijske

reapsorpcije približno stalnom, kako bi homeostaza soli i elektrolita bila očuvana. Osim glomerulotubularne ravnoteže, postoji i tubularnoglomerularna ravnoteža, koja ovisno o koncentraciji elektrolita može utjecati na glomerularnu filtraciju i smanjiti tubularno opterećenje ukoliko je potrebno.(16) Osim filtracijskog opterećenja, tubularna reapsorpcija je regulirana hormonskim, živčanim i lokalnim mehanizmima koji ju nadziru.

## **1.4.INFEKCIJE MOKRAĆNOG SUSTAVA**

### **1.4.1.UVOD**

Infekcije mokraćnog sustava označavaju upalu koja je lokalizirana u bilo kojem dijelu mokraćnog sustava i obuhvaćaju različite bolesti i kliničke sindrome. Određeni klinički sindromi međusobno se razlikuju u etiologiji, općim i lokalnim simptomima, mogućim komplikacijama, sklonosti recidiviranju, ali i dijagnostici te pristupu liječenju.(17)

Infekcije mokraćnog sustava IMS predstavljaju široki javnozdravstveni problem zbog svoje velike učestalosti, značajnog opterećenja zdravstvenog sustava i potrošnje velikih sredstava u liječenju bolesnika. IMS su druge infekcije po učestalosti u vanbolničkim sredinama, nakon infekcija dišnog sustava, i najučestalije bolničke infekcije, te predstavljaju jedan od najčešćih razloga za propisivanje antimikrobne terapije.(18)

Infekcije mokraćnog sustava ne pogađaju isključivo odraslu populaciju, nego su učestale već i u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi. U dojenčadi je incidencija IMS od 0,7% u djevojčica do 2,7% u neobrezanih dječaka, i u prvoj godini života dječaci češće obolijevaju od djevojčica, dok nakon tog perioda IMS se javljaju češće u djevojčica.(19) U odrasloj dobi IMS su česte bakterijske infekcije u žena, a najčešće se očituju između 16. i 35. godine života, i smatra se kako će 40-60% žena doživjeti barem jednu epizodu IMS tijekom života.(20) IMS su četiri puta češće u žena nego u muškaraca, a prevalencija bakteriurije u odraslih žena iznosi od 1-3%, dok u odraslih muškaraca prevalencija iznosi 0,1%.(17,19) IMS u muškaraca mlađih od

50 godina pobuđuje sumnju u postojanje određenih uroloških abnormalnosti, te sve takve pacijente treba uputiti na dodatnu urološku obradu. U SAD-u IMS u starijoj populaciji odgovorne su za otprilike 7 milijuna posjeta liječniku godišnje, 1 milijun posjeta hitnom traktu, oko 100 000 hospitalizacija, a procjenjuje se kako 25% svih infekcija starije populacije pripada IMS.(21) U populaciji starijih od 65 godina, najmanje 10% muškaraca i 20% žena, ima bakteriuriju. Prevalencija u starijoj populaciji raste zbog čestih komorbiditeta, ali i strukturnih ili funkcionalnih abnormalnosti urotrakta.(17)

IMS je moguće podijeliti, s obzirom na anatomsku lokalizaciju upale, na infekcije gornjeg (pijelonefritis), i infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava (uretritis, cistitis, prostatitis). Podjela temeljena na prisutnosti ili odsutnosti simptoma kategoriziranih u simptomatske ili asimptomatske, a prema funkcionalnom ili anatomskom stanju mokraćnog sustava, te prisutnosti bolesti ili stanja koja precipitiraju takve infekcije, dijele se na komplicirane i nekomplicirane. Prema učestalosti IMS dijele se na akutne (prve, pojedinačne), rekurentne (reinfekcija ili relaps) i kronične. Zbog lakšeg pristupa liječenju, djelotvornosti antimikrobne terapije i evaluacije liječenja, Infections Diseases Society of America (IDSA) i European Society of Clinical Microbiology and Infections Diseases (ESCMID) podijelili su IMS u pet kategorija:

- 1) akutne nekomplicirane IMS donjeg urotrakta u žena,
- 2) akutni nekomplicirani pijelonefritis,
- 3) komplicirane IMS i IMS u muškaraca,
- 4) asimptomatska bakteriurija,
- 5) rekurentne IMS.(17)

## 1.4.2.KLINIČKI SINDROMI AKUTNI NEKOMPLICIRANI CISTITIS

Akutni nekomplikirani cystitis javlja se u 25-35% žena mlađih od 40 godina i spada u jednu od najčešćih bakterijskih infekcija ženske populacije. Recidivirajuće infekcije javljaju se u oko 20% žena, a u 80-90% bolesnika radi se o reinfekcijama.(17) Značajno veća učestalost u žena tumači se kraćom mokraćnom cijevi, te posljedično kraćom udaljenošću mokraćnog mjehura od anusa, te lakšim prodorom bakterija analne flore. U inače zdravih žena, seksualni odnosi, korištenje spermicidnih kondoma ili dijafragme, predstavljaju rizične čimbenike za nastanak cistitisa. (22)

E. coli je najčešći uzročnik akutnih nekomplikiranih infekcija donjih mokraćnih puteva u premenopauzalnih žena i uzrokuje 86% slučajeva, dok ostali česti uzročnici su Staphylococcus saprophyticus (činioko 4% IMS u žena), Klebsiella spp. (3%), Proteus spp. (3%), Enterobacter spp. (1.4%), Citrobacter spp. (0.8%) i Enterococcus spp.(0.5%).(23)

Klinički simptomi karakteristični za infekcije donjih mokraćnih puteva su: disurija, urgencija, učestalo mokrenje, suprapubična bol, a povišena tjelesna temperature najčešće nije prisutna. (24)

Fizikalni pregled u bolesnika sa akutnim nekomplikiranim cistitisom većinom je uredan, jedino se u 10-20% žena može osjetiti suprapubična napetost. (23) Za postavljanje dijagnoze akutnog nekomplikiranog cistitisa, uz prisutnog kliničkih simptoma, potrebno je i učiniti „dipstick“ test mokraće (tzv. test trakicom). Na „dipstick“ testu, pozitivan test nitrita i pozitivan test leukocitne esteraze, upućuju na postojanje infekcije. Za žene sa jasnim simptomima infekcija donjih mokraćnih puteva, signifikantna bakteriurija je  $> 10^3$  bakterija po

mililitru čistog urina, no ako ne postoje jasni simptomi infekcije mokraćnih puteva, niski broj bakterija ( $10^3$ ) može biti i posljedica kontaminacije urina njegovim prolaskom kroz mokraćnu cijev tijekom mokrenja. Urinokulturu nije potrebno činiti u inače zdravih žena sa sporadičnim cistitisom jer je uzročnik lako predvidiv, no ako simptomi ne popuštaju tijekom uzimanja empirijske terapije, onda je uputno učiniti i urinokulturu. Leukociturija označava pojavu leukocita u mokraći, a laboratorijska metoda detekcije piurije temelji se na brojanju leukocita u vidnom polju sedimenta urina, a nalaz 5-10 leukocita je gornja granica u urinu zdravih osoba. Leukociturija često govori u prilog infekcije, no njezino odsustvo ju ne isključuje, niti prisutnost potvrđuje infekciju. (24)

U liječenju akutnih nekompliciranih IMS u premenopauzalnih žena, koje nisu trudne, prvi lijek izbora je nitrofurantoin ( $2 \times 100$  mg p.o./7 dana), zbog visoke osjetljivosti i sporog razvijanja rezistencije E.coli na nitrofurantoin. Moguće su određene nuspojave nitrofurantoina, ali i zabilježena je njegova toksičnost u vidu akutne i kronične plućne bolesti, i u tim slučajevima treba prekinuti terapiju i započeti s novim lijekom. Moguća alternative od antimikrobnih lijekova su: koamoksiklav ( $2 \times 1$ g p.o./7 dana), cefaleksin ( $2 \times 1$  g p.o./7 dana) i norfloksacin ( $2 \times 400$  mg p.o./3 dana). Fluorokinoloni predstavljaju posljednju liniju liječenja, imaju relativno veliku rezistencijuna E. coli (10% u Hrvatskoj) i treba ih čuvati za teže infekcije i primjenjivati isključivo 3 dana zbog moguće povećane rezistencije uzročnika. (24)

#### AKUTNI URETRITIS/ URETRALNI SINDROM

Sindrom uretritisa kod muškaraca odgovara uretralnom sindromu u žena, i predstavlja učestalo, bolno, urgentno mokrenje, postojanje uretralnog iscjetka, ali bez signifikantne bakteriurije. (1) Uretralni iscjedak može varirati, od mukoznog, vodenastog do purulentnog, a ponekad je prisutan jedino ujutro tijekom prvog jutarnjeg mokrenja. Uretritisi su često uzrokovani seksualno prenosivim uzročnicima, stoga je seksualno aktivna populacija najrizičnija za nastanak bolesti. (25)

Uretritis se prema uzročniku dijele na gonokokne, koje uzrokuje *Neisseria gonorrhoeae* i negonokokne, koji su nešto češći u općoj populaciji. Najčešći uzročnici negonokoknih uretritisa su *C. trachomatis*, *M. genitalium* i *U. urealyticum*. (17) Studija provedena u Japanu navodi kako na uzorku od 424 muškarca, u 127 (30%) muškaraca dokazana je gonokokna infekcija, a od ostalih 297, u 143 (48.1%) muškarca dokazani uzročnik bila je *Chlamydia trachomatis*. Stoga možemo zaključiti kako ova dva uzročnika čine većinu uretritisa u seksualno aktivnih pojedinaca. (26) Svako postojanje urinarnih simptoma, bez signifikantne bakteriurije, treba pobuditi sumnju na infekciju navedenim uzročnicima i potrebno je učiniti obrisak uretre ili mikrobiološku analizu iscjetka. Antimikrobni lijekovi koji se koriste u liječenju negonokoknih uretritisa su: azitromicin (1×1,0 g jednokratno), doksiciklin (2×100 mg/7 dana), eritromicin (2×500 mg/14 dana ili 4×500 mg/10 dana), floksacin (2× 300 mg ili 1× 400 mg/7 dana) i levofloksacin (1×500 mg/7 dana). Svi gonokokni uretritis liječe se jednokratnom primjenom ceftriaksona 250 mg i.m.(17)

## KOMPLICIRANE INFEKCIJE MOKRAĆNOG SUSTAVA I INFEKCIJE U MUŠKARACA

Komplicirane infekcije mokraćnog sustava predstavljaju skupinu različitih kliničkih sindroma koje se razlikuju u tijeku, težini, komplikacijama, ali i izboru antimikrobnog lijeka i duljini trajanja terapije. Razlikovanje komplicirane od nekomplicirane infekcije ima važnu kliničku važnost, jer o tome ovisi izbor lijeka, način primjene, ali i trajanje terapije. (11) Komplicirajući čimbenici IMS mogu se podijeliti na sustavne i lokalne, te čimbenike povezane sa mokraćnim sustavom i one koje nisu dio mokraćnog sustava (tablica 1). (17) Generalno gledano, nekomplicirane infekcije se javljaju kod pacijenata sa urednim anatomskim i funkcionalnim statusom urotakta. (27)

**Tablica 1:** KomPLICIRAJUĆI čimbenici u IMS (Josip Begovac i sur. Klinička infektologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.)

<b>Opstrukcija</b>	Urolitijaza, tumori, dobroćudna prostatična hiperplazija, strikture mokraćne cijevi i mokraćovoda, kongenitalne abnormalnosti, divertikuli mokraćnog mjehura, ciste bubrega, stenoza pijeloureteralnog vrata
<b>Strana tijela</b>	Urinarni kateter, ureteralne proteze, nefrostomijski kateter
<b>Metaboličke I druge bolesti</b>	Šećerna bolest, imunosupresija, bubrežna insuficijencija, stanje nakon transplantacije bubrega, spužvasti bubreg
<b>Funkcionalne abnormalnosti</b>	Neurogeni mjehur, vezikoureteralni refluks
<b>Drugo</b>	Muški spol, trudnoća, dob iznad 65 godina, dijagnostički i terapijski zahvati na urotraktu, operacije na urotraktu, razne derivacije mokraćne, ureteroileokutaneostomija, hospitalno stečena infekcija, nedavna upotreba antibiotika

Čimbenici povezani sa mokraćnim sustavom obično remete normalan tok urina što značajno olakšava kolonizaciju bakterija. Mokraćni kamenci svojim položajem mogu remetiti normalan tok urina, ali i djelovati iritativno na sluznicu, te biti kolonizirani bakterijama koje uzrokuju upalu i otežavaju liječenje. Starija populacija muškaraca, zbog velike učestalosti hiperplazije

prostata, spada u rizičnu skupinu za nastanak IMS. U bolesnika sa postavljenim trajnim urinarnim kateterom treba paziti na njegovu higijenu i redovito ga mijenjati. Urinarni kateteri mogu biti obloženi bakterijskim biofilmom i predstavljati ishodište infekcije, što značajno otežava izlječenje, ali je ponekad izlječenje moguće postići jedino njegovom zamjenom ili uklanjanjem. Ukoliko je dokazan neki od komplicirajućih čimbenika, treba ih pokušati otkloniti ili bar staviti pod kontrolu prije početka antimikrobnog liječenja. Komplicirane IMS rijetko se javljaju pojedinačno, a vrlo često recidiviraju zbog znatne rezistencije bakterija na današnju antibiotsku terapiju. (17)

Česti uzročnici kompliciranih IMS su: *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., koagulaza- negativni stafilokoki i drugi.(17)

Ukoliko postoje znakovi opstruktivne uropatije, uklanjanje uzroka bubrežne opstrukcije treba biti prioritet i treba je učiniti što ranije kako bi se spriječio ulazak bakterija u krvotok, poboljšala opskrba bubrega krvlju, spriječila njegova trajna oštećenja, ali i povećala koncentracija antibiotika u bubrežnom tkivu i mokraći.(17)

Prva linija liječenja infekcija u žena je koamoksiklav(2×1 g p.o./10-14 dana), a moguće alternative su cefalosporini 2. i 3. generacije/ 10-14 dana (cefuroksimaksetil 2×500 mg p.o., ceftibuten 1×400 mg p.o., cefiksim 1×400 mg p.o.), te ciprofloksacin (2×500 mg p.o./7-10 dana). Ukoliko postoji indikacija za bolničkim liječenjem, preporuča se koristiti koamoksiklav (3×1-2g i.v./10-14 dana)+ gentamicin (1×4 mg/kg i.v./3 dana), a kao alternativa preporučuje se ciprofloksacin (2×400 mg i.v./7-10 dana), cefalosporini 2. i 3. generacije/10-14 dana (cefuroksim 3×750 mg-1500 mg i.v., ceftriakson 1×1-2g i.v.). (24)

## IMS U MUŠKARACA

IMS u mušaraca pripadaju grupi kompliciranih infekcija, i češće se javljaju u starijih muškaraca nakon instrumentalnih zahvata ili kao posljedica opstrukcije vrata mokraćnog



mjihura. Kod muškaraca mlađih od 50 godina IMS su rijetke i vežu se s abnormalnostima urotrakta. (24) Disurične tegobe u muškaraca, osim IMS, mogu uzrokovati i upale prostate te epididimisa. Kod muškaraca sa disurijom treba obaviti detaljan fizikalni pregled genitalne i analne regije te obavezno uzeti uzorke mokraće. (28) Ukoliko se kod muškaraca tijekom infekcije razvije febrilitet, u visokom postotku prisutna je i subklinička infekcija prostate, na koju ukazuju simptomi perinealne boli i seksualne disfunkcije. (24)

U liječenju IMS prvi lijek izbora je ciprofloksacin (2×500 mg p.o./ 14 dana), a kao alternative koamoksiklav (2×1 g p.o./14 dana), cefuroksim aksetil (2×500 mg p.o./14 dana), ceftibuten (1×400 mg p.o./ 14 dana), cefiksim (1×400 mg p.o./14 dana). Ukoliko postoje znakovi bakterijskog prostatitisa prva linija u liječenju je ciprofloksacin (2×500 mg p.o./4 tjedna), a alternative su trimetoprim/sulfometoksazol (2× 960 mg p.o./4 tjedna ako postoji osjetljivost uzročnika), koamoksiklav (2×1 g p.o./4 tjedna), cefuroksim aksetil (2×500 mg p.o./4 tjedna), ceftibuten (1×400 mg p.o./4 tjedna), cefiksim (1×400 mg p.o./4 tjedna). Ako postoji potreba za hospitalizacijom, liječenje je jednako ali terapiju treba provoditi parenteralno. (24)

## IMS U TRUDNICA

Incidencija IMS u trudnica jednaka je kao u žena koje nisu trudne. (29) U prvom trimestru trudnoće potrebno je napraviti probir na asimptomatsku bakteriuriju, ali i pri svakom ponovnom dolasku liječniku. U trudnica se najčešće javlja akutni cistitis.

Liječenje se provodi cefalosporinima 2. (cefuroksim aksetil) i 3. generacije (ceftibuten ilicefiksim) ili koamoksiklav za cistitise i terapiju treba provoditi 7 dana, a u slučaju pijelonefritisa 10-14 dana i preporuča se bolničko liječenje. Nitrofurantoin (2-3× 100 mg/ 7 dana) može se koristiti samo u prvom i drugom trimestru trudnoće u slučaju cistitisa i asimptomatske bakteriurije.(24)

## BOLNIČKE IMS I IMS UZ PRISUSTVO STRANOG TIJELA (KATETER)

Invazivne dijagnostičke i terapijske intervencije olakšavaju ulazak uzročnika u mokraćni sustav i često se kompliciraju infekcijama. Infekcije mokraćnog sustava, ukoliko postoji strano tijelo (kateter), često su bolnički stečene. Kod bolesnika koji su dugotrajno kateterizirani (> 30 dana), bakteriurija je gotovo uvijek prisutna, a kod asimptomatskih bolesnika s trajnim kateterom ne preporučuje se uzimanje urinokulture zbog čestih bakteriurija i leukociturija i takva stanja ne treba liječiti antibioticima. Urinokulturu se može učiniti kod akutnih simptomatskih epizoda, a dugotrajna profilaksa antibioticima kod kateteriziranih bolesnika nije indicirana zbog razvijanja rezistencije uzročnika. Povećanje tjelesne temperature može biti nespecifični znak IMS, ukoliko se mogu isključiti drugi izvori infekcije, a uz kombinaciju sa drugim simptomima IMS i pogoršanjem mentalnog statusa, treba započeti sa antimikrobnom terapijom. Prva linija empirijske terapije je netilmicin (1×4-6 mg/kg i.v. u ceftazidim 3×1-2 g i.v./7-14 dana), a alternative ciprofloksacin (2×400 mg i.v./7-10 dana). Prije empirijskog liječenja treba učiniti urinokulturu, ali i promijeniti kateter zbog mogućeg formiranja biofilma.(24)

## KOMPLICIRANE IMS UZ PRISUSTVO FUNKCIONALNIH ILI ANATOMSKIH ABNORMALNOSTI

Svi predisponirajući čimbenici za nastanak IMS trebaju biti otkriveni i otklonjeni prije liječenja infekcije, a antibiotskom terapijom liječe se simptomatske epizode kompliciranih IMS. Koamoksiklav i gentamicin koriste se u hospitaliziranih bolesnika, a ciprofloksacin u ambulantnom liječenju.(24)

## ASIMPTOMATSKA BAKTERIURIJA

Bakteriurija označava prisutnost živih bakterija u urinu, dok signifikantna bakteriurija označava broj bakterija u 1 ml mokraće, i razgraničava moguću infekciju od kontaminacije mokraće prolaskom kroz uretru (tablica 2). (17)

**Tablica 2:** Signifikantna bakteriurija (Josip Begovac i sur. Klinička infektologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.)

---

### **Klasičnikriteriji:**

**$\geq 10^5$  bakterija/ mL mokraće**

### **Noviji kriteriji:**

**$\geq 10^2$  koliformnih bakterija/mL mokraće u simptomatskih žena**

**$\geq 10^5$  nekoliformnih bakterija/mL mokraće u simptomatskih žena**

**$\geq 10^3$  bakterija/mL mokraće u simptomatskih muškaraca**

**$\geq 10^5$  bakterija/mL mokraće u asimptomatskih žena u dvama uzastopnim uzorcima**

**$\geq 10^4$  bakterija/mL mokraće u asimptomatskih muškaraca, bilo kakav rast bakterija u uzorku urina uzet suprapubičnom punkcijom u asimptomatskih osoba**

**$\geq 10^2$  bakterija/mL mokraće u kateteriziranih osoba u uzorku mokraće uzetom iz katetera**

---

Ukoliko signifikantna bakteriurija postoji, ali bez simptoma, radi se o asimptomatskoj bakteriuriji. (17) U osoba sa određenim strukturnim i funkcionalnim abnormalnostima urotrakta, asimptomatska bakteriurija je učestala pojava. (24) Asimptomatsku bakterijuriju ne treba liječiti, osim kod trudnica, imunosprimiranih bolesnika, prije invazivnih ginekoloških i

uroloških zahvata, te žena s bakteriurijom koja traje 48 h poslije vađenja katetera. (17) Bez liječenja, 20 do 35% trudnica sa asimptomatskom bakteriurijom će razviti IMS. Neliječena bakteriurija povezuje se sa povećanim rizikom preranog rođenja, niže porođajne težine i perinatalnim mortalitetom. (29) Asimptomatsku bakteriuriju u starijih osoba ne treba liječiti jer je vrlo učestala. Liječenje se provodi prema antibiogramu 3-7 dana. (24)

## REKURENTNE IMS

Rekurentne IMS označavaju minimalno 3 epizode nekomplikirane infekcije dokazane u urinokulturi u zadnjih godinu dana ili dvije epizode u zadnjih 6 mjeseci, u žena bez strukturnih ili funkcionalnih abnormalnosti. Određena genska predispozicija u pojedinaca, uz rizično ponašanje, uvelike pridonose nastanku rekurentnih epizoda IMS, a pretpostavlja se da će 20-30% žena s IMS razviti rekurentnu infekciju. (24) Rizični čimbenici za nastanak rekurentnih infekcija se dijele na bihevioralne (korištenje spermicida, seksualni odnosi više od tri puta tjedno, javljanje prve IMS prije 15. godine života), urološke (urinarna inkontinencija, uretrocela,...), biološke i genetske faktore. (30) Asimptomatsku reinfekciju, kao ni asimptomatsku bakteriuriju, ne treba liječiti antibioticima, a rekurentne epizode IMS liječe se kao i sporadične epizode. U liječenju rekurentnih epizoda treba uzeti u obzir i prethodne nalaze urinokulture, ali i učiniti urinokulturu prije započinjanja liječenja. (24) Bolesnici, kod kojih je potrebna profilaktička primjena antibiotika, u trenutku započinjanja profilakse ne smiju imati simptome akutne infekcije. Kod žena koje su imale < 2 epizode nekomplikirane IMS u posljednjih godinu dana, preporučuje se profilaksa antiobiotskom terapijom prema nalazu prethodne urinokulture 3-7 dana. Ukoliko je bilo više od 3 epizode nekomplikirane IMS u posljednjih godinu dana, preporučuje se uzimanje antibiotika nakon spolnih odnosa ili njihovo kontinuirano uzimanje svaku večer ili tri puta tjedno. (17) Profilaksa se daje prema antibiogramu i treba trajati 6 mjeseci, a uključuje  $\frac{1}{4}$  ili  $\frac{1}{2}$  terapijske doze: nitrofurantoin (50-100 mg p.o.), trimetoprim/sulfometoksazol (480 mg p.o.), cefaleksin (125 mg p.o.), dok

flourokinolone treba čuvati za liječenje simptomatskih infekcija, te se koriste norfloksacin (200 mg p.o.) i ciprofloksacin (125 mg p.o.). Takva dugotrajna upotreba antibiotika može rezultirati nastankom rezistencije uzročnika, ali i moguće nuspojave lijekova zbog dugotrajne upotrebe (gastrointestinalni simptomi, vaginalna kandidijaza). U profilaktičke svrhe preporučuje se i uzimanje pripravaka od brusnice dva puta dnevno. (17) Današnja istraživanja potvrđuju kako brusnice otežavaju adheziju bakterija za uroepitelne stanice. (31) Žene u postmenopauzi, zbog snižene razine estrogena, češće su podložne IMS, stoga se može provoditi i profilaktička vaginalna primjena estrogena. Lokalna vaginalna primjena estrogena smatra se gotovo jednako učinkovitom kao i kemoprofilaksa antibioticima, zbog njegovog djelovanja na snižavanje vaginalnog pH i onemogućavanje kolonizacije vagine enterobakterijama. Alternativno intravaginalno korištenje suspenzije laktobacila, jedan put na tjedan tijekom više mjeseci, dovodi do pada vaginalnog pH i eliminacije vaginalne kolonizacije E. coli i drugih uropatogenih bakterija. Rekurentne infekcije u žena mogu se izbjeći ukoliko se pacijentice pridržavaju određenih pravila zdravog života, a to uključuje: piti na dan 8 čaša vode, mokriti svaka 2- 4 sata i izmokriti se do kraja, popiti 2 čaše vode prije i nakon spolnog odnosa, mokriti nakon spolnog odnosa, ne nositi usku odjeću oko genitalija, uzimati svaki dan vitamin C, tuširati se a ne kupati u kadi, nakon stolice brisati se od sprijeda prema straga te uzimati preparate od brusnice. (17)

### **1.4.3. OCJENA ANTIMIKROBNOG LIJEČENJA INFEKCIJA MOKRAĆNOGA SUSTAVA**

Cilj liječenja IMS jest iskorjenjivanje infekcije i sprječavanje recidiva, odnosno nestanak kliničkih simptoma i sterilizacija urina nakon započinjanja terapije. Liječenje simptomatskih IMS treba provoditi antimikrobnim lijekom koji ima spektar djelovanja na dokazanog ili pretpostavljanog uzročnika, adekvatnom dozom i u dovoljno dugom razdoblju kako bi se postiglo izlječenje. U liječenju ne treba zaboraviti niti na moguće nuspojave terapije, stoga je potrebno lijek prilagoditi pacijentima s obzirom na njihove dosadašnje bolesti i terapiju. Cilj

dokazivanja uzročnika infekcije jest prilagođavanje antibiotika koji ima najuži spektar djelovanja, a djelotvoran je na uzročnika, kako bi što manje narušili normalnu floru mokraćnog sustava.(17)

Rezultat liječenja može biti izlječenje ili neizlječenje (relaps, reinfekcija). Izlječenje označava nestanak kliničkih simptoma, uz sve nalaze mokraće koji su nakon završetka liječenja sterilni. Bakteriološka kontrola urina, važna je u identifikaciji uzročnika infekcije, ali i za praćenje uspješnosti antimikrobne terapije. Urinokulturu je potrebno napraviti prije, za vrijeme, i nakon završetka terapije zbog praćenja učinkovitosti antimikrobne terapije (tablica 3).(17)

**Tablica 3:** Bakteriološka kontrola antimikrobnoga liječenja (Josip Begovac i sur. Klinička infektologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.)

---

### KONTROLA SREDNJEG MLAZA URINA

**Prije započinjanja terapije**

**48 sati nakon započinjanja terapije**

**48-72 sata nakon završetka terapije**

**5-9 dana nakon završetka terapije**

**4-6 tjedana nakon završetka terapije**

---

Ukoliko urinokultura uzeta 48-72 sata nakon započinjanja terapije dokaže bakteriuriju, radi se o perzistenciji uzročnika i može se očitovati kao perzistencija signifikantne bakteriurije ili kao perzistencija bakterija u nižem broju nego prije početka liječenja. Signifikantna bakteriurija je

dokaz neprikladne terapije i ukazuje na neprikladnu koncentraciju lijeka ili rezistenciju uzročnika. Neprikladna koncentracija lijeka može biti posljedica davanja premalih doza, neredovitog uzimanja lijeka, loše crijevne resorpcije, ili slabe renalne ekskrecije lijeka. Ukoliko bakteriološka kontrola pokaže niži broj bakterija nego prije započinjanja terapije, uzrok može biti kontaminacija urina iz uretre ili vagine ili perzistencija uroinfekcije. Javljanje relapsa unutar 2 tjedna po završetku terapije označava perzistenciju bakterija u urotaktu za vrijeme terapije, jer bakterije mogu perzistirati na bubrežnim kamencima, u parenhimu bubrega i prostati, uz sterilne urinokulture. Pojedini mikroorganizmi mogu ostati u crijevu, vagini ili uretri nakon njihove eliminacije iz urotakta i opetovano uzrokovati relaps ili nove reinfekcije.(17)

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovoga rada je cjelovito predstaviti akutnu upalu bubrega. Obzirom na sve veću učestalost svih mokraćnih infekcija, pa tako i akutne upale bubrega, važno je prikazati i opisati etiologiju, dijagnostiku i liječenje upalne bolesti bubrega.

### **3. AKUTNA UPALA BUBREGA - PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU**

Akutna upala bubrega pripada upalama gornjeg dijela mokraćnog sustava, a označava specifičnu upalu bubrežnog parenhima i nakapnice. (32) Kao i sve mokraćne infekcije, akutna upala bubrega može se podijeliti u kompliciranu ili nekompliciranu infekciju. Komplicirane infekcije su sve one u kojima postoji određena abnormalnost genitourinarnog trakta ili određeni sustavni i lokalni faktori koji umanjuju efikasnost antimikrobne terapije (tablica 2).(33) Za razliku od kompliciranih upala bubrega, nekompliciranim upalama pripadaju sve one koje se razviju u anatomski i funkcionalno urednom mokraćnom sustavu. (17)

#### **3.1. EPIDEMIOLOGIJA**

Epidemiološki podaci o incidenciji akutne upale bubrega su relativno ograničeni. Populacijske studije u Sjedinjenim Američkim Državama pokazuju da je godišnja incidencija 15-17 bolesnika na 10000 žena, i 3-4 na 10000 muškaraca. Procijenjena incidencija u populaciji žena između 18- 49 godina je 28 bolesnika na 10000 žena. U SAD-u godišnje se potvrdi oko 250 000 tisuća bolesnika i godišnje potroši na liječenje i dijagnostiku oko 3,14 milijardi dolara. Iz tih podataka proizlazi kako je akutna upala bubrega češća u žena nego u muškaraca, ali razlika u incidenciji se smanjuje u populaciji iznad 65 godina. U žena, akutna upala bubrega pokazuje trimodalnu distribuciju, porast incidencije do 4. godine, lagani pad, pa vrh incidencije između 15.-35. Godine, lagani pad, te ponovni rast iznad 50-te godine, te vrh oko 80-te godine života. Nasuprot situaciji u žena, incidencija u muškaraca pokazuje bimodalnu distribuciju, povećana incidencija do 4. godine, pa pad do 35-te godine, a nakon toga ponovni rast incidencije od 35.- 85. godine, kad incidencija doživljava svoj vrhunac. (34)



## **3.2. ETIOLOGIJA**

Bakterije čine većinu infekcija mokraćnog sustava, pa tako i infekcija bubrega. Normalna crijevna mikrobiota obiluje gram negativnim bakterijama, pa su tako one zbog blizine mokraćnog i probavnog sustava, najčešći uzročnici infekcija. Više od 80% infekcija čini *Escherichia coli*, a česti su i neki uzročnici iz porodice *Enterobacteriaceae*, osobito iz rodova *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* i *Serratia*. Gram pozitivne bakterije znatno su rjeđi uzročnici infekcija, iako se ponekad mogu izolirati enterokoki ili koagulaza negativni stafilokoki. Bolničke sredine predstavljaju potencijalnu opasnost za infekcije kompliciranijim uzročnicima, kao što su uzročnici iz roda *Pseudomonas* ili *Acinetobacter*. Većina ovih uzročnika ascendentnim putem dolazi do gornjih dijelova mokraćnog sustava, no ponekad je moguć i hematogeni rasap uzročnika iz drugih žarišta u tijelu. *Staphylococcus aureus* najčešće se širi upravo hematogenim putem, iz drugih primarnih žarišta ili tijekom sepse i ima veliki potencijal za stvaranje težih oblika infekcije, te komplikacija kao što su intrarenalni ili perinefritički apscesi. Kod kateteriziranih bolesnika postoji opasnost od infekcije *S. epidermidis*om, zbog njegove česte kolonizacije kože i prodiranja putem katetera u mokraćni sustav. (18)

### **3.2.1. UROPATOGENA ESCHERICHIA COLI (UPEC)**

U prirodi postoje brojni sojevi *E. coli*, ali oni koji uzrokuju infekcije mokraćnog sustava nazivaju se uropatogenim sojevima. Uropatogeni sojevi pripadaju ograničenom broju O-serogrupa, koji se označavaju kao O1, O2, O4, O6, O7, O18, O75 i O150. Uropatogeni sojevi *E. coli* imaju brojne čimbenike virulencije pomoću kojih odolijevaju našim obrambenim mehanizmima. Adherencija je prvi korak u kolonizaciji, a potom i mogućoj infekciji, tako da *E. coli* ima razvijene brojne fimbrije ili pile koje im omogućuju interakciju s uroepitelom. Najbolje istražene su fimbrije tip 1 (manoza osjetljive) i P (manoza rezistentne) fimbrije. Smatra se kako je većina adhezije posredovana fimbrijama tip 1, jer se vežu na posebne manoza epitope, kojima sluznica mokraćnog sustava obiluje. P fimbrijama vežu se na

posebne podjedinice P krvnogrupnog antigena prisutnog na eritrocitima i uroepitelu, a koje su posebno izražene u području bubrega. Osim različitih adhezijskih čimbenika virulencije, UPEC imaju i dodatne, koje sintetiziraju i izlučuju u okolinu. Bakterije trebaju određene količine željeza za rast i umnažanje, tako da imaju mogućnost lučenja hemolizina, koji razara ljudske eritrocite i osigurava im adekvatnu količinu željeza. Osim hemolizina, UPEC luče i razne citotoksine koji im omogućavaju uništavanje epitelnih stanica domaćina i kasnije lakše daljnje širenje. (18)

Ostali uzročnici, virusi, gljive i paraziti su puno rjeđi uzročnici infekcija. Adenovirusi mogu uzrokovati infekcije donjih dijelova mokraćnog sustava, ali vrlo rijetko može dugotrajno perzistirati u urotaktu i uzrokovati upale gornjih dijelova. Gljivične infekcije Candidom su rijetke u anatomske i funkcionalno urednom mokraćnom sustavu, no mogu biti uzrok kod kateteriziranih i imunosuprimiranih bolesnika. Parazitarne infekcije mokraćnog sustava rijetke na našem području, ali u tropskim područjima su opisane infekcije *Trichomonas vaginalis*. (18)

### 3.3. PATOGENEZA

Sve infekcije u našem tijelu nastaju kao rezultat interakcije uzročnika i naših obrambenih mehanizama, koji mogu biti lokalni i sustavni. Uzročnici na tri načina mogu doći i proširiti se po našem mokraćnom sustavu, a to su: ascedentnim, hematogenim i limfogenim putem. Najčešći put nastanka infekcija je ascedentni, koji započinje kolonizacijom uretre uzročnikom i kasnijim širenjem prema višim dijelovima mokraćnog sustava. U žena, zbog kraće uretre, i kolonizacije periuretralnog i vaginalnog područja uzročnicima, postoji veća sklonost nastanku IMS.(17) Vagina se smatra kako ima ključnu ulogu u nastanku IMS u žena, zbog lokalne mikrobiote koja je iznimno dinamična i mijenja se ovisno o brojnim čimbenicima. Smanjenje lokalne protektivne bakterijske flore *Lactobacillus* spp. uzrokuje porast ostalih bakterija i onda njihovo lakše ascedentno širenje. (35) Hematogene infekcije obično nastaju rasapom uzročnika iz nekog drugog žarišta (endokarditis, sepsa), a zbog izrazite prokrvljenosti bubrega, on je često mjesto nastanka sekundarne infekcije ili apscesa. Limfogeni put nastanka je vrlo rijedak, a smatra se kako povišeni tlak u mokraćnom mjehuru može uzrokovati ulazak uzročnika u limfu i mogući prodor uzročnika putem limfe do bubrega. Najčešći uzročnici IMS su uropatogene *E.coli*, koje posjeduju čimbenike virulencije za kolonizaciju periuretralnog područja i uretre. (17)

Prvi korak u razvoju infekcije je njihova adhezija za epitelne stanice, koja kod *E. coli* je posredovana pilima i fimbrijama ili nefilamentoznim proteinima na vanjskoj membrani. Fimbrije se sastoje od spiralnih proteina, a fimbrije koje se pričvršćuju za receptore nazivaju se P- fimbrije jer se ti receptori nalaze i na uroepitelnim stanicama i ljudskim eritrocitima. U adherenciji je važno, ne samo prisutnost čimbenika virulencije uzročnika, nego i gustoća receptora u mokraćnom sustavu za adheziju. Osim adherencije, određeni uzročnici imaju specifične čimbenike virulencije kojima obilaze naše obrambene mehanizme. Gram negativne bakterije posjeduju endotoksine, koji usporavaju peristaltiku uretera i pridonose

upalnom odgovoru bubrežnog parenhima. Kapsularni antigen K štiti bakterije od fagocitoze, a mnoge uropatogene bakterije posjeduju i hemolizin koji im omogućuje invaziju tkiva tako da oštećuje epitel bubrežnih tubula i parenhimalnih stanica. (17) Nakon adherencije, uropatogene bakterije invadiraju uroepitelne stanice, a rezultat invazije može biti, ili izbacivanje bakterije iz epitelne stanice putem receptora, ili njezin izlazak iz unutarstanične vezikule u citoplazmu i replikacija unutar citoplazme. (36) Internalizacija adheriranih bakterija, posredovanih putem FimH adhezina, stimuliraju uroepitelne stanice domaćina na pokretanje kaskadnog sustava koji rezultira preslagivanjem unutarstaničnog citoskeleta. Replikacija unutar citoplazme omogućuje bakterijama stvaranje unutarstaničnih kolonija, koje se lako mogu proširiti i invadirati daljnje epitelne stanice. (37) Obrambeni mehanizam koji je izražen u urinarnom traktu je otplavlivanje površinskog epitela, i njegova zamjena novim, čime je prevenirana prevelika replikacija unutar stanica i smanjena količina unutarstaničnih uropatogenih bakterijskih kolonija. Cjelokupni proces može rezultirati nastankom infekcije ili rezolucijom. Bakterije sa složenijim čimbenicima virulencije mogu duže vremena izmicati obrambenim čimbenicima, te ponekad i stvoriti dovoljan broj uzročnika za nastanak kronične infekcije. (36)

Za nastanak infekcije potrebna je određena kritična količina uzročnika, a pojedini dijelovi urotrakta su različito osjetljivi na uzročnike, pa je primjerice bubrežni korteks otporniji od srži jer se u srži nalazi veća koncentracija amonijaka koji oslabi lokalne i sustavne obrambene čimbenike. (17)

Najvažniji lokalni obrambeni čimbenik jest isplahnjujući mehanizam mokraćnog mjehura mokraćom, tako da svaka opstrukcija normalnog tijeka mokraće olakšava kolonizaciju bakterija. Mokraćni kamenci, mogu djelovati iritativno na sluznicu, ali i opstruirati normalan tijek urina, te sadržavati bakterije. (17)

### 3.4. KLINIČKA SLIKA I KOMPLIKACIJE

Akutna upala bubrega može se prezentirati vrlo različitim simptomima, od blage upale sa minimalnim simptomima do teškog upalnog sindroma koji liči septičnom šoku. Tipični simptomi koji se javljaju su: povišena tjelesna temperatura, zimica, tresavica, povraćanje, lumbalna bolnost i opće loše stanje pacijenta. Blaži oblici pijelonefritisa mogu se manifestirati samo blažom temperaturom, s ili bez lumbalne bolnosti. Međutim, akutna upala bubrega češće se prezentira u svom težem obliku sa svim navedenim simptomima bolesti i uz anamnezu i fizikalni pregled može se lako postaviti dijagnoza i započeti liječenje. Ponekad mogu biti prisutni i simptomi upale mokraćnog mjehura (disurija, urgencija, polakisurija, suprapubična bolnost), ali naglo pogoršanje simptoma, sa povišenjem temperature, može biti znak zahvaćenosti bubrega upalom. Izrazito povišena tjelesna temperatura ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) je većinom znak zahvaćenosti gornjeg dijela mokraćnih puteva i predstavlja razliku između cistitisa i pijelonefritisa. Upala bubrega dovodi do znatnijeg povišenja tjelesne temperature nego upala mokraćnog mjehura, kod koje su moguće subfebrilne temperature. (32)

Komplikacije su znatno češće u pacijenata sa kroničnom bubrežnom bolesti, šećernom bolesti, imunokompromitiranih i transplantiranih. Moguće komplikacije su: akutno bubrežno oštećenje, sepsa, kronično oštećenje bubrega (stvaranje ožiljka), papilarna nekroza, apsces, ksantogranulomatozna ili emfizematozna upala bubrega. (32)

Apsces može biti kortikalni, kortikomedularni ili perinefritični. Kortikomedularni apsces češće je povezan sa abnormalnostima urotrakta, kao što su opstrukcija ili vezikoureteralni refluks. Perinefritični apsces je lokaliziran između bubrežne kapsule i fascije, i ukoliko se tako lokaliziran apsces ne prepozna, može doći do pucanja fascije i daljnjeg širenja bakterija po trbušnoj šupljini. Kortikalni bubrežni apscesi su najrjeđi i nastaju hematogenim rasapom *S. aureusa*, a takvi mikroapscesi mogu se drenirati u urotrakt i dovesti do pijurije i bakteriurije. (32)

### **3.5.DIJAGNOSTIKA**

Većina pacijenata sa nekomplikiranom upalom bubrega prezentira se tipičnom kliničkom slikom i radna dijagnoza se u većini slučajeva može lako postaviti na temelju prisutnih simptoma i kliničkim pregledom. U većine bolesnika, uz klinički pregled, potrebno je napraviti test trakicom urina, urinokulturu, te vađenje krvi i određivanje upalnih parametara. Međutim, određene skupine pacijenata: muškarci, starija populacija i hospitalizirani pacijenti, mogu imati veoma podmukao početak upale bubrega sa nejasnim simptomima, i u tih bolesnika potrebno je provesti detaljniju dijagnostiku kako bismo došli do definitivne dijagnoze, ili otkrili moguće komplikacije bolesti. Slikovna dijagnostika obično nije indicirana kod tipične kliničke slike bolesti, no kod pacijenata sa atipičnom prezentacijom, ili kod kojih prethodno liječenje nije dalo nikakve rezultate, metode slikovne dijagnostike su indicirane. (34)

#### **3.5.1.UZIMANJE UZORKA URINA I URINOKULTURA**

Uzorci urina koji su potrebni za dijagnostiku trebaju što bolje odražavati mikrobiološki okoliš u mokraćnom mjehuru, stoga se uzimanje uzorka provodi nakon što pacijent nije mokrio barem tri sata, zbog vremena potrebnog za umnažanje bakterija u urinu. Za uzimanje uzorka mokraće najčešće se koristi metoda čistog srednjeg mlaza, nešto rjeđe kateterizacija ili suprapubična punkcija. (17) Metoda čistog srednjeg mlaza urina je pouzdana i jednostavna za pacijente i liječnike, a može se provoditi kod starijih od 6 godina i kod pacijenata bez težih fizičkih ili mentalnih bolesti. Prije uzimanja urina potrebno je napraviti toaletu spolovila i uzeti srednji mlaz urina u čašicu za urin. Kateterizacija predstavlja opasnost od unošenja bakterija u inače sterilan mokraćni mjehur, ali ju je potrebno provesti ako pacijent ne može mokriti unatoč hidraciji ili kod pacijenata koji nisu u stanju samostalno uzeti uzorak urina metodom čistog srednjeg mlaza. Metoda suprapubične punkcije je invazivna metoda koja se najrjeđe koristi, većinom kada niti jednom drugom metodom nije moguće uzeti adekvatan uzorak urina. Urinokulturu je potrebno napraviti svim pacijentima sa upalom

bubrega zbog moguće rezistencije uzročnika na antimikrobnu terapiju. Prema novijim smjericama, svim pacijentima sa težom kliničkom slikom koji moraju biti hospitalizirani, treba napraviti i hemokulturu jer 12-20% pacijenata ima i istovremenu bakterijemiju. (34)

### **3.5.2.ANALIZA URINA**

Na infekciju mokraćnog sustava ukazuje leukociturija, cilindriurija i bakteriurija, ali ponekad se mogu naći hematurija i proteinurija. Patološka leukociturija podrazumijeva više od 5 leukocita u vidnom polju mokraćnog sedimenta dobivenog centrifugiranjem na 2000 okretaja i gledanjem pod velikim povećanjem, i većina pacijenata sa upalom bubrega ima značajnu leukocituriju. Brza „dipstick“ metoda za određivanje leukociturije ima osjetljivost za leukocitnu esterazu 75-95% i specifičnost 94-98%, a pozitivan test odgovara od 8-10 leukocita u svakom vidnom polju mokraćnog sedimenta dobivenog centrifugiranjem na 2000 okretaja tijekom 5 minuta i gledano pod velikim povećanjem. Orijentacijsko dokazivanje bakteriurije „dipstick“ metodom jest nitritni test, koji ima osjetljivost 35-85% i specifičnost 32-100%, ali lažno negativni rezultat mogu dati bakterije koje ne reduciraju nitrate (stafilokoki, enterokoki, *Pseudomonas aeruginosa*). Prisutnost granuliranih cilindara građenih od upalnih stanica, deskvamiranog epitela i bjelančevina, oznaka su upalne zahvaćenosti bubrega. (17) Makrohematurija se rijetko javlja kod upale bubrega i većinom upućuje na hemoragijski cistitis, a mikrohematurija se znatno češće javlja kod upalne afekcije bubrega i pritom treba potražiti moguću prisutnost mokraćnih kamenaca. Proteinurija do 2g/ na dan je očekivana, ali ukoliko je ona veća od 3g/ na dan, nalaz ukazuje na glomerulonefritis. (34)

### **3.5.3.INDIKACIJE ZA SLIKOVNU DIJAGNOSTIKU**

Slikovna dijagnostika je često rezervirana za pacijente sa podmuklim početkom upale ili atipičnim simptomima, što je vrlo učestalo kod djece i u starijoj populaciji. Osim pacijenata kod kojih ne možemo sa sigurnošću dokazati upalu bubrega drugim metodama, slikovnu

dijagnostiku treba napraviti i pacijentima prilikom primanja u bolnicu, a boluju od sljedećih bolesti ili stanja: kod AIDS-a, transplantiranih (osobito bubrežnih primaoca), loše kontroliranog dijabetesa, imunokompromitiranih i u pacijenata sa znakovima septičkog šoka. Ukoliko prilikom hospitalizacije nije učinjena slikovna dijagnostika, a kasnije tijekom bolničkog liječenja pacijentima se pogorša stanje ili povišena temperatura sa pozitivnom hemokulturom potraje duže od 48 sati od primanja u bolnicu, treba odmah učiniti slikovnu dijagnostiku kako bi se dokazao i uklonio mogući uzrok perzistirajuće upale. Osim tijekom akutne upale, slikovna dijagnostika se može raditi i nakon njezine rezolucije, kako bi se otkrili potencijalni komplicirajući čimbenici. (34)

#### **3.5.4. ULTRAZVUK (UZV)**

Ultrazvukom bubrega može se ponekad dokazati akutna upala bubrega, ali uredan nalaz UZV-a ju ne isključuje. Puno bolja opcija za dokazivanje upale od običnog UZV-a je „color doppler“ UZV, koji ima nešto bolju osjetljivost. Ultrazvuk bubrega je dobra metoda kod pacijenata sa komplicirajućim čimbenicima zbog svoje dostupnosti i jednostavnosti. (34) Važnost UZV-a je u ranoj dijagnostici pacijenata sa akutnom upalom bubrega i opstruktivnom uropatijom izazvanom mokraćnim kamencima, jer rano prepoznavanje takvog stanja značajno utječe na daljnji tijek bolesti i prognozu. (38) Ultrazvučne karakteristike akutne upale su: povećanje bubrega, smanjenje mobilnosti i edem medule. (34)

#### **3.5.5. KOMPJUTERIZIRANA TOMOGRAFIJA (CT)**

Iako se kompjuterizirana tomografija najčešće ne radi rutinski kod nekompliciranih akutnih upala bubrega, njezina važnost je vezana za procjenu visokorizičnih pacijenata i za određivanje proširenosti upale. (39) Kompjuterizirana tomografija (CT) je znatno osjetljivija metoda za dijagnostiku akutne upale bubrega od UZV-a, ali zbog manje dostupnosti i zračenja



ima svoja ograničenja. (34) Nativno CT snimanje bez kontrasta daje dobar prikaz mogućih kamenaca, apscesa, krvarenja ili parenhimatoznih kalcifikacija, ali za detaljniju procjenu bubrežne funkcije potrebno je napraviti i kontrastno CT snimanje zbog boljeg prikazivanja promjena u perfuziji bubrežnog parenhima i abnormalosti u izlučivanju kontrasta. (39)

### **3.5.6.MAGNETNA REZONANCIJA (MR)**

Magnetna rezonancija rijetko se koristi za dijagnostiku akutne upale bubrega zbog manje dostupnosti i skupoće snimanja, ali prednost ove slikovne metode je izostanak zračenja pacijenata i mogućnost snimanja trudnica. (34) Magnetna rezonanca ima visoku osjetljivost u dijagnostici akutne upale bubrega (96-100%) i visoku specifičnost (86-90%), a može detektirati upalne procese u bubregu, postojanje kamenaca ili apscesa. MR je osjetljivija i specifičnija metoda za detekciju fokalnih i difuznih upala bubrega od kontrastnog CT snimanja. (40)

### **3.5.7.SCINTIGRAFIJA**

Scintigrafija sa tehnecijem-99m dimerkaptojantarnom kiselinom ( $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA) koristi se za statičku scintigrafiju bubrega, tj.za morfološko prikazivanje bubrega. Ovaj specifični radiofarmak nakuplja se u bubrežnoj kori, a fokalni izostanak nakupljanja u kori može upućivati na postojanje upale, apscesa, ciste ili tumora. Scintigrafija se većinom provodi u dijagnostici kod djece, zbog manjeg zračenja od CT snimanja, ali nedostatak joj je manja specifičnost u dijagnostici akutne upale bubrega u odnosu na druge metode. (34) Međutim, scintigrafija je metoda izbora za praćenje bubrežnih ožiljaka nakon upale, zbog veće osjetljivosti u odnosu na UZV i CT. (41)

## **3.6.LIJEČENJE**

U liječenju nekomplikirane upale bubrega prvi lijek izbora je koamoksiklav, u dozi od 2×1g (10-14 dana), iako neki stručnjaci preporučuju uzimanje i tri puta na dan. Doza od dva puta dnevno po jednu tabletu pokazala je bolju suradljivost pacijenata i time bolji učinak terapije. U slučaju alergije na penicilin lijekovi izbora su cefalosporini 2. i 3. generacije:

(cefuroksim aksetil 2x500 mg po., ceftibuten 1x400 mg po., cefiksim 1x400 mg po./10-14 dana). Ukoliko postoji anamnestički podatak o anafilaktičnoj reakciji u pacijenta, betalaktamske antibiotike ne treba propisivati, onda je lijek izbora ciprofloksacin (2x500 mg po./7-10 dana). U slučaju bolničkog liječenja, preporuka je započeti parenteralno davati lijekove do poboljšanja kliničke slike, a potom nastaviti sa peroralnom terapijom ukoliko je to moguće. Prvi lijek izbora je koamoksiklav (3x1.2 g iv. / 10-14 dana), a u težim slučajevima može mu se dodati i gentamicin (1x4 mg/kg iv./3 dana). U slučaju alergije mogu se davati cefalosporini 2. i 3. generacije (cefuroksim 3x750-1500 mg iv., ceftriakson 1x1-2 g iv./ 10-14 dana) ili ciprofloksacin (2x400 mg iv. / 7-10 dana). (24)

#### **4. RASPRAVA**

Akutna upala bubrega predstavlja upalu bubrežnog parenhima i nakapnice, i rezultat je predominacije upalnih čimbenika nad protuupalnim čimbenicima, ali je i stanje teškog oksidativnog stresa organizma, tako da su današnja istraživanja usmjerena na modulaciju upalnog procesa osnaživanjem protuupalnih čimbenika i smanjivanja oksidacijskog stresa. Oksidativni stres igra značajnu ulogu u staničnom oštećenju i posljedičnoj staničnoj smrti i poznata je njegova osobita uloga u upalama i tumorima, a smatra se kako ima i veliku ulogu u upalama mokraćnog sustava. Teški oksidativni stresa tijekom akutne upale bubrega uz djelovanje virulentnih čimbenika uzročnika dovode do propadanja bubrežnog parenhima i stvaranja ožiljka. Uz antimikrobno liječenje, neka istraživanja naglašavaju važnost antioksidativnog i protuupalnog liječenja u prevenciji mogućih bubrežnih ožiljaka nakon upala. Antioksidativne molekule koje se danas proučavaju za ublažavanja upala i prevenciju mogućih ožiljaka su: vitamini (A, C i E), N-acetilcistein, preparati brusnice, ozon, montelukast, metilprednizolon, deksametazon.(42)

Vitamin A je mikronutrijent sa važnom ulogom u imunološkom odgovoru organizma, staničnoj diferencijaciji i održavanju epitelnih stanica. Istraživanje provedeno na 76 djece u dječjoj bolnici u Iranu, dokazuje kako djeca koja su uz antimikrobnu terapiju ceftriaksonom primala i parenteralno vitamin A, imala znatno manje oštećenje bubrega i ožiljkavanja, od djece koja su primala samo ceftriakson. Iz toga se može zaključiti kako vitamin A ima ulogu u smanjivanju upalnog odgovora i smanjuje oštećenje uzrokovano upalom i oksidacijskim stresom. (43) Još jedno randomizirano, dvostruko slijepo istraživanje, provedeno na 74 djece između 2015. i 2017. godine, došlo je do sličnih zaključaka. Primjena vitamina A tijekom akutne upale bubrega ima važnu ulogu u modulaciji upalnog odgovora i smanjivanju simptoma upale, a i umanjuje mogućnost stvaranja ožiljaka nakon upale. (44)

Tijekom upale, oslabljaju se brojni interleukini koji se smatraju važnim molekulama za staničnu smrt i kasnije stvaranje ožiljka. Jedno istraživanje povezuje interleukin 6 i interleukin 8 sa nastankom bubrežnog ožiljka nakon upale. Istovremenom primjenom antibiotika i deksametazona, značajno je smanjena razina urinarnih interleukina 6 i 8. Mogućnost istovremene primjene kortikosteroida i antimikrobne terapije smanjuje upalni odgovor i smanjuje oštećenje izazvano upalom. (45) Osim deksametazona, proučavano je i djelovanje metilprednizolona i dobiveni rezultati su slični.

Današnja istraživanja potvrđuju važnost antioksidativne terapije u stanjima akutne upale bubrega i naglašavaju važnost njihove istovremene primjene sa antimikrobnom terapijom. Brojna istraživanja još trebaju statistički potvrditi rezultate, ali poznavanje upalnih procesa je ključno u njihovoj terapiji i prevenciji mogućih kasnijih komplikacija.

## **5. ZAKLJUČCI**

Većina akutnih upala bubrega bakterijske je etiologije, a dominantni patogenetski put infekcije je ascendentni. Bakterije iz nižih dijelova mokraćnog ili probavnog sustava, uz

oslabljene lokalne ili sustavne obrambene čimbenike, ascendiraju u više dijelove mokraćnog sustava i izazivaju upalu. Kao i kod većine drugih IMS, žene su rizičnija populacija za nastanak akutne upale bubrega, zbog kraće mokraćne cijevi, ali i značajnog utjecaja promjene u vaginalnoj bakterijskoj flori na rast i razmnožavanje uropatogenih bakterija.

Klinički simptomi i znakovi akutne upale bubrega su: povišena temperatura, zimica, tresavica, lumbalna bol, povraćanje i opće loše stanje. Većina pacijenata ima prepoznatljivu kliničku sliku, stoga prepoznavanje i postavljanje dijagnoze većinom nije teško. Posebnu pozornost treba obratiti kod starijih i djece, zbog često atipične kliničke slike koja može zavarati i otežati postavljanje dijagnoze.

Postavljanje dijagnoze većinom ne zahtijeva opsežnu slikovnu dijagnostiku, ali ponekad ju je potrebno napraviti kako bismo procijenili učinak liječenja ili prilikom sumnje na postojanje komplikacija koje zahtijevaju promjenu u načinu liječenja. Slikovna metoda koja najbolje prikazuje moguće apscese ili postojanje kamenaca je kompjuterizirana tomografija, a za bolju procjenu funkcije bubrega, uz nativno snimanje, može se koristiti i snimanje s kontrastom. U hitnim stanjima, u kojima se sumnja na postojanje opstruktivne uropatije, zbog dostupnosti i jednostavnosti, u procjeni može poslužiti i UZV.

Bolesnike sa težom kliničkom slikom, i brojnim komorbiditetima, potrebno je hospitalizirati i što prije započeti parenteralnu antimikrobnu terapiju. Bolesnike sa blažom kliničkom slikom nije potrebno hospitalizirati, a liječenje je moguće provesti i ambulantno.

Novija istraživanja potvrđuju važnost poznavanja upalnih procesa u liječenju, ali i naglašavaju mogućnost liječenja antioksidativnim molekulama, uz standardu antimikrobnu terapiju.

## 6. SAŽETAK

Infekcije mokraćnog sustava označavaju upalu u bilo kojem dijelu mokraćnog sustava, a obuhvaćaju različite bolesti i kliničke sindrome. Infekcije mokraćnog sustava su druge infekcije po učestalosti, nakon respiratornih infekcija, i zbog velike učestalosti predstavljaju široki javnozdravstveni problem. Većina infekcija je bakterijske etiologije i rezultat su složene interakcije uzročnika i lokalnih ili sistemnih obrambenih čimbenika. Akutna upala bubrega pripada infekcijama gornjeg dijela mokraćnog sustava i označava upalu bubrežnog parenhima i nakapnice. Kao i druge upale mokraćnog sustava, akutna upala bubrega je poglavito bakterijske etiologije, a ascendentni put je dominantan put širenja uzročnika iz donjih dijelova mokraćnog sustava. Akutna upala bubrega može se prezentirati vrlo različitim simptomima, ali tipični simptomi koji se javljaju su: povišena tjelesna temperatura, zimica, tresavica, povraćanje, lumbalna bolnost i opće loše stanje pacijenta. U takvoj prezentaciji upale, relativno je jednostavno postaviti radnu dijagnozu i potvrditi upalu, ali posebnu pozornost treba obratiti upalama kod djece i u starijoj populaciji sa komorbiditetima. Opsežna dijagnostika nije potrebna, a antimikrobno liječenje je potrebno provesti kod svih pacijenata zbog brojnih mogućih komplikacija. Zbog izrazite prokrvljenosti bubrega, postoji znatna opasnost od širenja uzročnika u krv i uzrokovanja sepse ili septičkog šoka. Osim dosadašnje antimikrobne terapije, brojni znanstvenici diljem svijeta rade na razumijevanju upalnih procesa i proučavaju provođenje antioksidativne terapije u stanjima upale i oksidativnog stresa.

*KLJUČNE RIJEČI: infekcije mokraćnog sustava, akutna upala bubrega, sepsa, septički šok*

## 7. SUMMARY

Urinary tract infections refer as inflammations of any part of the urinary tract and cover various diseases and clinical syndromes. Urinary tract infections are the second most occurring infections, after respiratory infections, and due to their high rate, they are regarded as huge public health issue. Most infections are of bacterial etiology and they are the result of a complex interaction between the causative agent and local or systemic immune response factors. Acute pyelonephritis belongs to the upper urinary tract infections and refers to the kidney parenchyma and renal pelvis inflammation. Same as other urinary tract inflammations, acute nephritis is predominantly of bacterial etiology and ascending pathway is the dominant pathway of causative agent's spreading from lower urinary tract. Acute pyelonephritis can manifest itself in various symptoms while the typical ones are increased body temperature, chills, shivering, vomiting, lumbar pain and patient's generally ill condition. With such manifestation of the inflammation, it is relatively easy to make a working diagnosis and to confirm the inflammation, though special attention should be paid to inflammations with children and elderly people with co-morbidities. Comprehensive diagnostics is not necessary while antimicrobial treatment needs to be conducted with all patients because of numerous possible complications. Due to good kidney vascularization, there is a significant danger for the causative agent to spread into blood thus causing sepsis or septic shock. Beside present antimicrobial treatment, numerous scientist all over the world are working on understanding the inflammatory processes and are studying the conduction of antioxidative therapy in the inflammatory and oxidative stress conditions.

*KEY WORDS: acute pyelonephritis sepsis, septic shock, urinary tract infections*

## 8. LITERARURA

1. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka: 3. dio. 3. izd. Zagreb: Školska knjiga; 1997.
2. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
3. Junqueira Carlos L., Carneiro J. Osnove histologije Zagreb: Školska knjiga; 2005.
4. Grahammer F. New structural insights into podocyte biology. *Cell Tissue Res.* 2017;369(1):5-10.
5. Garg P. A Review of Podocyte Biology. *Am J Nephrol.* 2018;47(1):3-13.
6. Suh JH, Miner JH. The glomerular basement membrane as a barrier to albumin. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(8):470-477.
7. Michael A, Keane W, Raij L, Vernier R, Mauer S. The glomerular mesangium. *Kidney Int.* 1980;17(2):141-154.
8. Martini AG, Danser AHJ. Juxtaglomerular Cell Phenotypic Plasticity. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2017;24(3):231-242.
9. Zeisberg M, Kalluri R. Physiology of the Renal Interstitium. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(10):1831-1840.
10. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija.* 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
11. Tarwater K. Estimated Glomerular Filtration Rate Explained [Internet]. PubMed Central (PMC). 2020 [ažurirano 1.-2.2011.;citirano 17.4. 2020]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6188456/>
12. Stevens LA, Zhang Y, Schmid CH. Evaluating the performance of equations for estimating glomerular filtration rate. *J Nephrol.* 2008;21(6):797-807.
13. Yin J, Wang J. Renal drug transporters and their significance in drug–drug interactions. *Acta Pharm Sin B.* 2016;6(5):363-373.

14. Castrop H, Schiebl I. Physiology and pathophysiology of the renal Na-K-2Cl cotransporter (NKCC2). *Am J Physiol-Renal Physiol.* 2014;307(9):F991-F1002.
15. Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J Intern Med.* 2017;282(4):284-297.
16. Thomson SC, Blantz RC. Glomerulotubular balance, tubuloglomerular feedback, and salt homeostasis. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(12):2272-2275.
17. Begovac J. i sur. *Klinička infektologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
18. Fućkar Ž., Španjol J. i sur. *Urologija 1. (opći dio).* Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2013.
19. Leung A, Wong A, Leung A, Hon K. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug.* 2019;13(1):2-18.
20. Bono MJ, Reygaert WC. Urinary Tract Infection. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
21. Cortes-Penfield N, Trautner B, Jump R. Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(4):673-688.
22. Hooton T. M., Gupta K., Calderwood S., Bloom A. Acute simple cystitis in women [Internet]. *Uptodate.com.* 2020 [ažurirano 21.5.2019.; citirano 5.5. 2020]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/acute-simple-cystitis-in-women?search=acute%20cystitis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/acute-simple-cystitis-in-women?search=acute%20cystitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
23. Lala V, Minter D. Acute Cystitis [Internet]. *Ncbi.nlm.nih.gov.* 2020 [ažurirano 27.5.2020.; citirano 19. 5. 2020]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459322/>
24. ISKRA [Internet]. *Iskra.bfm.hr.* 2020 [ažurirano siječanj 2020.; citirano 7 lipnja 2020]. Dostupno na: <http://iskra.bfm.hr/hrv/Guidlines.aspx?id=60>



25. Bachmann L. Urethritis in adult man [Internet]. Uptodate.com. 2020 [ažurirano 31.10.2019.; citirano 5. 5. 2020]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/urethritis-in-adult-men?search=acute%20urethral%20syndrome&source=search\\_result&selectedTitle=2~24&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/urethritis-in-adult-men?search=acute%20urethral%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=2~24&usage_type=default&display_rank=2)
26. Ito S, Hanaoka N, Shimuta K, Seike K, Tsuchiya T, Yasuda M et al. Male non-gonococcal urethritis: From microbiological etiologies to demographic and clinical features. *Int J Uro.* 2016;23(4):325-331.
27. Khauli R, Abou Heidar N, Degheili J, Yacoubian A. Management of urinary tract infection in women: A practical approach for everyday practice. *Uro Annals.* 2019;11(4):339.
28. Swygard H., Cohen S.M., Sena C.A. Approach to infectious causes of dysuria in the adult men [Internet]. Uptodate.com. 2020 [ažurirano 10.7.2018.; citirano 5. 5. 2020]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-infectious-causes-of-dysuria-in-the-adult-man?search=uti%20in%20men&source=search\\_result&selectedTitle=16~150&usage\\_type=default&display\\_rank=16](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-infectious-causes-of-dysuria-in-the-adult-man?search=uti%20in%20men&source=search_result&selectedTitle=16~150&usage_type=default&display_rank=16)
29. Hooton M.T., Gupta K. Urinary tract infectious and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. [Internet]. Uptodate.com. 2020 [ažurirano 17.12.2019.; citirano 5. 5. 2020]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-and-asymptomatic-bacteriuria-in-pregnancy?search=uti%20in%20pregnancy&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-and-asymptomatic-bacteriuria-in-pregnancy?search=uti%20in%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
30. Gupta K, Trautner B. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ.* 2013;346:f3140.

31. Jepson R, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *The Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD001321.
32. Iqbal F. Acute Pyelonephritis. *100 Case Hist Clin Med MRCP.* 2004;;236-236.
33. Marchetti L, Parenti G.C, Albarello F, Carnevale A, Ucceli L et al. Acute Pyelonephritis Today. *Int J Rad.* 2018;5(1):179-187.
34. Fulop T. Acute Pyelonephritis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. *Emedicine.medscape.com.* 2020 [ažurirano 14.6.2019.; citirano 15. 5. 2020]. Dostupno na : <https://emedicine.medscape.com/article/245559-overview#a5>
35. Stapleton A. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. *Microbiol Spectr.* 2016;4(6).
36. Spaulding C, Hultgren S. Adhesive Pili in UTI Pathogenesis and Drug Development. *Pathogens.* 2016;5(1):30.
37. Moura A, Nicolau A, Hooton T, Azeredo J. Antibiotherapy and pathogenesis of uncomplicated UTI: difficult relationships. *J App Micro.* 2009;106(6):1779-1791.
38. Carnell J, Fischer J, Nagdev A. Ultrasound detection of obstructive pyelonephritis due to urolithiasis in the ED. *Am J Emerg Med.* 2011;29(7):843.e1-843.e3.
39. Kawashima A, Sandler C, Goldman S, Raval B, Fishman E. CT of renal inflammatory disease. *RadioGraphics.* 1997;17(4):851-866.
40. Rajasekaran S, K V, Cherian M, Mehta P, Radhakrishnan S. Validity of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the evaluation of acute pyelonephritis in comparison with contrast-enhanced computed tomography. *Pol J Rad.* 2020;85(1):137-143.
41. Lavocat M, Granjon D, Allard D, Gay C, Freycon M, Dubois F. Imaging of pyelonephritis. *Pediatr Radiol.* 1997;27(2):159-165.

42. Salamzadeh J, Allameh Z. Use of antioxidants in urinary tract infection. *J Res Pharm Prac.* 2016;5(2):79.
43. Dalirani R, Yousefi Zoshk M, Sharifian M, et al. Role of vitamin A in preventing renal scarring after acute pyelonephritis. *Iran J Kidney Dis.* 2011;5(5):320-323.
44. Kahbazi M, Sharafkhah M, Yousefichaijan P, Taherahmadi H, Rafiei M, Kaviani P et al. Vitamin A supplementation is effective for improving the clinical symptoms of urinary tract infections and reducing renal scarring in girls with acute pyelonephritis: a randomized, double-blind placebo-controlled, clinical trial study. *Complement Ther Med.* 2019;42:429-437.
45. Sharifian M, Anvaripour N, Karimi A, Fahimzad A, Mohkam M, Dalirani R et al. The role of dexamethasone on decreasing urinary cytokines in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(9):1511-1516.

## **9. ŽIVOTOPIS**

Rođen sam 8. listopada 1995. godine u Virovitici, Republika Hrvatska. Školovanje sam započeo 2002. godine u osnovnoj školi „Josipa Kozarca“ u Slatini. Kroz sve razrede osnovne škole bio sam odličan učenik. Godine 2004. uz osnovnu školu upisujem i osnovnu glazbenu školu Milka Kelemena u Slatini. Godine 2010. upisao sam se u gimnaziju „Marka Marulića“ u Slatini, opći smjer. Na osnovi odličnog uspjeha tijekom cijelog srednjoškolskog obrazovanja i završnog ispita mature 2014. godine upisujem se na Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci na Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine.