

ASIMPTOMATSKA BAKTERIURIJA V NOSEČNOSTI

Katja Ražem, Mirjam Druškovič, Jelka Lindič, Tadeja Kotar

UČNI IZIDI

- Definirati asimptomatsko bakteriurijo. (Prepoznavanje)
- Obravnavati asimptomatsko bakteriurijo. (Razumevanje)
- Načrtovati ustrezne diagnostične postopke pri asimptomatski bakteriuriji. (Uporaba)

1. UVOD

Asimptomatska bakteriurija (AB) je opredeljena kot prisotnost 10^5 ali več bakterijskih kolonij/ml seča v dveh zaporednih jutranjih vzorcih seča pri osebi brez simptomov ali znakov okužbe in se – razen pri nosečnicah ter bolnikih s sečnimi kamni ali urinskimi katetri pred invazivnim urološkim posegom – ne zdravi (1). Fiziološke spremembe v nosečnosti zvišujejo tveganje za napredovanje AB v simptomatsko okužbo, ugotovljena je bila tudi povezava s prezgodnjim porodom, nizko porodno težo novorojenčka ter višjo stopnjo perinatalne umrljivosti, zato AB v sklopu predporodnega varstva aktivno iščemo in zdravimo (2–5).

2. EPIDEMIOLOGIJA

AB prizadene približno od dva do sedem odstotkov spolno aktivnih in nosečih žensk (2, 6). Večinoma je prisotna v zgodnji nosečnosti, četrtnina primerov se pojavi v drugem in tretjem trimesečju (7). Dejavniki tveganja za AB so visoka rodnost, predhodne okužbe sečil, sladkorna bolezen, imunosupresivna stanja in slab socialno-ekonomski status (6, 8).

3. PATOGENEZA

Organizmi, virulentni dejavniki in mehanizem vstopa bakterij v sečila so podobni pri nosečih in nenosečih ženskah. Fiziološke spremembe v nosečnosti olajšajo prehajanje bakterij iz spodnjih v zgornja sečila. V primerjavi z nenosečimi ženskami obstaja od tri- do štirikrat večja verjetnost za napredovanje AB v akutni pielonefritis (3–5). Dodatni dejavniki tveganja za nastanek akutnega pielonefritisa so vezikoureterni refluks, sečni kamni, sladkorna bolezen ter nevrološke bolezni. Brez zdravljenja bi 30–40 % nosečnic z AB razvilo simptomatsko okužbo sečil, vključno z akutnim pielonefritsom. To tveganje se ob zdravljenju zmanjša kar za 70–80 % (5).

3.1 Mikrobiologija

Najpogostejši povzročitelj je *Escherichia coli* (80–90 %) iz fekalne flore, ki kolonizira periuretralni predel. Redkejši uropatogeni so *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* vrste *Staphylococcus saprophyticus*, betahemolitični streptokok skupine B (SGB) (6).

Izolacija sluzi in ploščatih epitelnih celic, več kot ene vrste bakterij oz. prisotnost *Lactobacillus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Gardnerella vaginalis*, *Cutibacterium* v sedimentu seča lahko kaže na kontaminacijo vzorca z vaginalno ali kožno floro (9).

3.2 Posledice nezdravljene bakteriurije v nosečnosti

Nezdravljena AB poveča tveganje za prezgodnji porod, nizko porodno težo (< 2500 gramov) in perinatalno umrljivost (2, 4, 5). Ugotovljena je bila tudi povezava z razvojem arterijske

hipertenzije/preeklampsije, anemije ter amnionitisa pri materi (10, 11).

Cochranova analiza 14 študij AB v nosečnosti iz leta 2015 je pokazala, da antibiotično zdravljenje v primerjavi s placebom oz. brez zdravljenja pri nosečnicah z AB zmanjša incidenco pielonefritisa za 77 %, nizko porodno težo za 36 % ter incidenco prezgodnjega poroda za kar 73 % (5).

4. DIAGNOZA

4.1 Odvzem vzorca: najprimernejši vzorec je srednji curek seča pri neprekinjeni prvi jutranji mikciji, oddan v sterilno posodico. Priporočeno je predhodno lokalno čiščenje ustja sečnice in okolne sluznice z vlažnimi in suhimi zloženci. Ustrezno ravnanje z vzorcem in obdelava vzorca sta pomembna v izogib lažno pozitivnim rezultatom. Vzorec seča je treba dostaviti v laboratorij v eni uri od odvzema, saj se število bakterij v vzorcu seča na sobni temperaturi podvoji vsakih 30 minut. Ko hiter transport ni mogoč, se lahko seč shrani v hladilniku pri 4 °C do največ 24 ur.

4.2. Preiskava urina: Preiskavo opravljamo sočasno s testnim lističem in pregledom sedimenta seča, ker se preiskavi dopolnjujeta. Za okužbo sečil sta značilni najdbi bakteriurije in levkociturije (piurija).

Levkociturijo dokazujemo z naslednjimi testi:

Testni listič: prisotnost encima esteraze nevtrofilnih levkocitov v seču je diagnostična za levkociturijo. Občutljivost testa za odkrivanje levkociturije je 71-odstotna, specifičnost pa 85-odstotna (12). Test je lahko negativen pri zgodnji, a klinično pomembni okužbi ter nezanesljiv ob prisotnosti krvi, rifampicina, bilirubina in nitrofurantoina v urinu (13). Negativen test skoraj z gotovostjo izključuje piurijo.

Analiza necentrifugiranega seča: prisotnost ≥ 10 levkocitov v mm^3 .

Mikroskopska analiza sedimenta centrifugiranega urina pri 400-kratni povečavi: najdba ≥ 5 levkocitov v vidnem polju.

Bakteriurijo dokazujemo z naslednjimi testi:

Testni listič: test ugotavlja prisotnost nitrita v urinu, ki nastane iz nitrata ob prisotnosti bakterijskega encima nitratne reduktaze. Test je pozitiven tudi v primeru lize levkocitov in posledično odsotni levkocituriji v sedimentu seča. Če bi pregledovali samo sediment, bi v tem primeru spregledali levkociturijo (enako velja za eritrociturijo). Test ni zanesljiv, če so v urinu prisotni kri, barvila ali urobilinogen. Enterokoki in stafilokoki ne sintetizirajo nitratne reduktaze, zato negativen test ne izključuje okužbe sečil s temi povzročitelji. Test je lahko lažno negativen tudi pri veliki diurezi, pri kateri je čas za bakterijsko sintezo nitrita prekratek, ali v primeru, če v prehrani ni živil, ki vsebujejo nitrat (zelena zelenjava). Občutljivost testa je od 35- do 85-odstotna, specifičnost pa je 95-odstotna (12).

4.2.1 Mikroskopska analiza sedimenta centrifugiranega urina pri 400-kratni povečavi

Prisotnost ≥ 20 bakterij v vidnem polju kaže na pomembno bakteriurijo. Ne omogoča opredelitve vrste bakterij. Občutljivost preiskave je 50-odstotna, specifičnost variira glede na postavljene meje in izkušnost preiskovalca ter znaša okoli 95 % (12). Prisotnost ≥ 20 epitelijskih celic govori za verjetno kontaminacijo urina z nožničnim izcedkom in analizo je treba ponoviti.

4.2.2 Semikvantitativni test (Urikult)

Na trgu so številni tovarniški testi. Testno ploščico, ki je prekrita z različnimi gojišči, prelijemo s sečem in jo inkubiramo pri 37 °C. Po 16–24 urah po priloženi shemi odčitamo število

bakterijskih kolonij. Testno ploščico lahko tudi pošljemo v laboratorij za opredelitev vrste bakterij in antibiogram (14).

4.2.3 Kvantitativni test – urinokultura po Sanfordu

Vrsto bakterij in število bakterijskih kolonij (CFU, angl. *Colony forming units*) v mililitru urina natančno opredelimo samo s kvantitativno urinokulturo. Občutljivost urinokulture variira od 50 do 95 % glede na postavljene meje CFU/ml. Specifičnost variira od 85 do 99 %.

Urinokultura predstavlja zlati standard za diagnozo AB v nosečnosti. Po priporočilih številnih združenj (6, 15, 16) naj bi presejanje z urinokulturo izvajali pri vseh nosečnicah v zgodnji nosečnosti, najbolj optimalni čas pa je med 12. in 16. tednom gestacije (17, 18). Dodatna prednost urinokulture je opredelitev vrste povzročitelja in njegove občutljivosti za kemoterapevtike. Za pridobitev izvidov je v primeru negativnega rezultata potrebnih 24 ur, v primeru pozitivnega pa 48 ur. O pomembni bakteriuriji govorimo ob izolaciji bakterijske vrste v kvantitativnemu številu $\geq 10^5$ CFU/mL.

Presejanje nosečnic z negativnim prvim presejalnim testom se navadno ne ponavlja pri nosečnicah z nizkim tveganjem. Ponovitev je smiselna pri nosečnicah z večjim tveganjem (npr. z nepravilnostmi urinarnega trakta, sladkorno boleznijo, hemoglobinom S, pogostimi okužbami sečil zunaj nosečnosti ali anamnezo prezgodnjega poroda).

4.3.4. Testni listič

Pri okužbah sečil je pomembno s testnim lističem **določiti pH urina**. V kislem urinu običajno v urinokulturi poraste najpogostejša povzročiteljica okužb *E. coli*, če pa je urin alkalen, so v urinu prisotne bakterije z ureazo, ki alkalizirajo urin (*Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Corynebacterium* spp., *Proteus penneri*, *Providencia stuartii*, *Morganella morganii*, *Ureaplasma urealyticum*) in ki lahko povzročijo nastanek sečnih kamnov.

5. OBRAVNAVA

Zdravljenje AB v nosečnosti je vedno indicirano.

5.1 Antimikrobno zdravljenje: zaradi hitro razvijajoče se odpornosti bakterij proti peroralnim antibiotikom je potrebno testiranje izoliranega mikroorganizma na protimikrobno občutljivost, hkrati pa je treba upoštevati varnost zdravil v nosečnosti. Priporočljivo je kratko zdravljenje zaradi minimalne izpostavljenosti ploda (običajno 5–7 dni). Običajno pri izolaciji *E. coli* in *Staphylococcus saprophyticus* uporabljamo cefalosporine ali peniciline, pri *E. coli* tudi nitrofurantoin. Zaradi naraščanja odpornosti *E. coli* proti ampicilinu in amoksicilinu uporabljamo amoksicilin v kombinaciji s klavulansko kislino. Pri predpisovanju posameznih antibiotikov upoštevamo zadržke za predpisovanje (tabela 1).

Tabela 1: Shema antibiotičnega zdravljenja asimptomatske bakteriurije

Cefuroksim	250 mg/12 ur per os	5–7 dni
Nitrofurantoin*	100 mg/12 ur per os	5–7 dni
Amoksicilin s klavulansko kislino**	1000 mg/12 ur per os	7 dni
Fosfomicin	3 g per os	enkratno

*Nitrofurantoina ne smemo predpisati pri pomanjkanju glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, kontraindiciran je zadnji mesec pred porodom, ker lahko povzroči zlatenico.

** Amoksicilina s klavulansko kislino ne smemo predpisati po 20. tednu nosečnosti, ker lahko povzroči nekrotizirajoči kolitis pri nedonošenčku.

Izolacija betahemolitičnega streptokoka skupine B v urinu je povezana s kolonizacijo genitalnega trakta z organizmom, zato je v tem primeru za preprečevanje zgodnje neonatalne sepse indicirana antibiotična zaščita ob začetku poroda (9, 10).

SGB bakteriurijo zdravimo le v primeru izolacije $\geq 10^5$ CFU/mL – predpisujemo penicilin V 500 mg/12 ur za pet dni, v primeru alergije na penicilin pa cefaleksin 500 mg/12 ur za pet dni oz. klindamicin 450 mg/8 ur za pet dni.

6. SPREMLJANJE

Kratkotrajno zdravljenje ni uspešno pri do 30 % žensk (6). Kontrolna urinska kultura za testiranje uspešnosti odstranitve bakterij se zato izvaja teden dni po koncu zdravljenja. Če je negativna, mesečno kontroliramo urinske kulture do konca nosečnosti.

Vztrajajoča, ponavljajoča se bakteriurija in supresivna terapija: pri pozitivni kontrolni urinokulturi po koncu zdravljenja z izolacijo istega povzročitelja (vztrajajoča bakteriurija) je potrebno daljše jemanje istega antibiotika, ki je po antibiogramu učinkovit, oz. menjava antibiotika po antibiogramu. Če v prvi kontrolni urinokulturi izoliramo drugo bakterijo ali če je pozitivna druga kontrolna urinokultura po primarnem zdravljenju AB (ponavljajoča se bakteriurija), predpišemo antibiotik glede na antibiogram.

Supresivna terapija (nitrofurantoin 50–100 mg p. o. pred spanjem v primeru občutljivosti) pride v poštev pri nosečnicah z bakteriurijo, ki vztraja po dveh ali več zdravljenjih z antibiotikom, jemljejo jo do osmega meseca nosečnosti (tabela 1).

7. ZAKLJUČEK

Asimptomatska bakteriurija prizadene 2–7 % nosečnic in je povezana s številnimi negativnimi vplivi na nosečnico in plod, vključno s prezgodnjim porodom, nizko porodno težo in višjo stopnjo perinatalne umrljivosti. Diagnoza se postavi na osnovi urinokulture, pri kateri je izolirana bakterijska vrsta, ki presega $\geq 10^5$ CFU/mL. AB pri nosečnicah zdravimo, saj se sicer v 30–40 % razvije simptomatska okužba spodnjih ali zgornjih sečil.

Po trenutni klinični praksi v Sloveniji v skladu z Uradnim listom RS ob vsakem pregledu nosečnice napravimo pregled seča s testnim lističem in pregled sedimenta seča. V primeru levkociturije ali bakteriurije je indiciran odvzem urinokulture. Vrsto antimikrobne terapije za izoliran uropatogen izberemo glede na antibiogram ob upoštevanju varnosti uporabe zdravil v nosečnosti. Teden dni po končanem zdravljenju je indicirana kontrolna kultura za potrditev uspešnega zdravljenja.

Zanimivost

Levkociturija in eritrociturija sta pri sedimentu urina lahko zaradi pokanja celic negativni, medtem ko bo testni listič v tem primeru pozitiven. Pri diagnosticiranju okužb sečil je zato priporočljiva kombinacija urinskega sedimenta in testnega lističa.

V večini laboratorijev je standard, da na vzorcu seča opravijo obe navedeni preiskavi.

8.LITERATURA

1. European Association of Urology: Urological infections guidelines. Dostopno dne 01.04.2018 na: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3>.
2. Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:593.
3. Sweet RL. Bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy. *Semin Perinatol* 1977; 1:25.
4. Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Arch Intern Med* 1960; 105:194.
5. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.
6. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the Diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643.
7. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases, 7, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Elsevier, Philadelphia 2010. Vol 1, p 957.
8. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest* 2008; 38 Suppl 2:50.
9. Lindič J, Škoberne A. Preiskave seča. Lindič J, Kovač D, Kveder R et al, eds. Bolezni ledvic. Slovensko zdravniško društvo – Slovensko nefrološko društvo in Univerzitetni klinični center Ljubljana – Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Ljubljana; 2014: 43-64. Dostopno dne 01.04.2018 na: http://www.nephroslovenia.si/images/PDF/Bolezni_ledvic_2014_novo.pdf.
10. Delzell JE Jr, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician* 2000; 61:713.
11. Minassian C, Thomas SL, Williams DJ, Campbell O, Smeeth L. Acute maternal infection and risk of pre-eclampsia: a population-based case-control study. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e73047.
12. SD, DeWitt DE. Outpatient medicine. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1998.
13. Murray PR, Baron EJ. Manual of clinical microbiology. 7th ed. American Society for Microbiology, 1999.
14. Car J., Marinko T. 2003. Zdravljenje nezapletene okužbe sečnega mehurja pri ženskah v družinski medicini. *Zdravniški vestnik*, 72: 79-83.
15. Stenqvist K, Dahlen- NICE guidelines: Antenatal care for uncomplicated pregnancies; 2017. Dostopno dne 01.04.2018 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/chapter/1-guidance#screening-for-infections>.

16. European Association of Urology: Urological infections guidelines. Dostopno dne 01.04.2018 na: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3>
17. Nilsson I, Lidin-Janson G, Lincoln K, Oden A, Rignell S, et al. Bacteriuria in pregnancy. Frequency and risk of acquisition. Am J Epidemiol 1989; 129:372–9.
18. Nilsson I, Lidin-Janson G, Lincoln K, Oden A, Rignell S, et al. Bacteriuria in pregnancy. Frequency and risk of acquisition. Am J Epidemiol 1989; 129:372–9.

KLJUČNA SPOROČILA

- AB je prisotna pri 2–7 % vseh nosečnosti. Če je ne zdravimo, 30–40 % nosečnic razvije simptomatsko okužbo. Ugotovljena je tudi povezava z nizko porodno težo in prezgodnjim porodom.
- Zlati standard za diagnozo AB je urinokultura po Sanfordu. Presejanje je priporočljivo med 12. in 16. tednom gestacije, po potrebi se izvaja tudi pozneje.
- Za vrsto antimikrobnega zdravljenja se odločimo glede na antibiogram, upoštevajoč varnost uporabe zdravil v nosečnosti.