

Institut za zaštitu zdravlja, Novi Sad¹
Zavod za farmaciju, Novi Sad²

Stručni članak
Professional article
UDK 616.6-022.1-07/-08

MIKROBIOLOŠKI ASPEKTI NAJČEŠĆIH PROPUSTA U DIJAGNOZI I TERAPIJI INFEKCIJA URINARNOG TRAKTA

COMMON ERRORS IN DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS -
MICROBIOLOGICAL ASPECTS

Gordana BOJIĆ-MILIČEVIĆ¹, Momir MIKOV² i Radomir DAUTOVIĆ¹

Sažetak - Infekcije urinarnog trakta predstavljaju najčešća oboljenja koja se mogu razviti u periodu od stadijuma neonatusa pa sve do gerijatrijskog doba. Mada su do današnjih dana izrađeni opšti vodiči kojima se definišu dijagnoza i klasifikacija oboljenja urinarnog trakta, postoji širok spektar varijacija u kliničkoj praksi. Ustanovljene procedure predstavljaju kamen spoticanja u kritičkoj evaluaciji infekcija urinarnog trakta. Racionalnim tretmanom infekcija urinarnog trakta omogućuje se ušteda troškova i predviđanje eventualnih komplikacija čiji se razvoj može sprečiti.

Ključne reči: Infekcije urinarnog trakta + mikrobiologija + dijagnoza + terapija; Mikrobiološke tehnike; Dijagnostičke greške

Problematika

Infekcije urinarnog trakta spadaju u najčešća oboljenja, a dešavaju se u periodu od neonatusa do gerijatrijskog doba. 40-50% odraslih žena ima istoriju sa najmanje jednom infekcijom urinarnog trakta (UTI) [1]. UTI je vodeći uzrok sepse izazvane gram-negativnim bakterijama kod hospitalizovanih pacijenata kao i nakon transplantacije bubrege [2]. Lekari opšte medicine, pedijatri, urolozi i nefrolozi rešavaju simptome koje izazivaju UTI, ali postoje ogromne razlike u tretmanu takvih pacijenata uz uvažavanje definicije UTI, dijagnoze i tretmana. Takođe su kontroverzna klinička razmatranja malog broja bakterija u 1 ml urina ili asimptomatske UTI. UTI se definišu kao uslov u kojem je urinarni trakt inficiran patogenim agensima koji izazivaju inflamaciju. Postoji i konsenzus da je najčešći uropatogeni mikroorganizam *Escherichia coli*, koja kolonizuje kolon, perianalnu regiju, introitus vagine kod žena i periuretralnu regiju. Ponekad se mogu dalje širiti ascendentno i dospeti u mokraćnu bešiku/ili u bubrege. Ako su strukture urinarnog trakta napadnute, mora se uraditi precizna dijagnostika i tretman radi izlečenja prevencije daljih komplikacija. UTI su rezultati interakcija između uropatogena i domaćina. Mikroorganizmi mogu imati naročita uropatogena svojstva. Neuropatogeni sojevi mogu da indukuju akutnu infekciju ukoliko postoje abnormalnosti urotakta ili kada je oštećen mehanizam odbrane: kod pedijatrijskih pacijenata i onih u starijoj životnoj dobi, trudnoći, dijabetesu i kod imunokompromitovanih pacijenata, uključujući pacijente kojima je transplantiran bubrege.

Mada postoje opšti vodiči za prisustvo UTI u pogledu dijagnoze i klasifikacije, postoji široka varijacija u kliničkoj praksi. Često se dešavaju greške kao i misterije koje još uvek nisu rešene. Aktivno rukovođenje je značajno zbog toga što pod nekim okolnostima UTI mogu da uzrokuju trajna renalna oštećenja. Prevencija rekurentne UTI zahteva pažljivu evaluaciju u prepoznavanju potencijalnih faktora koji izazivaju komplikacije uključujući anatom-

ske abnormalnosti urinarnog trakta. Osnovni faktori koji izazivaju komplikacije (reverzibilni ili stalni) utiču na antimikrobni tretman uz poštovanje trajanja tretmana, verovatnoću antibiotske rezistencije i potrebu za profilaksom.

Spektar urinarnih infekcija

Koncept signifikantne bakteriurije radi dijagnostike UTI baziran je na činjenici da kvantitativno određen broj bakterija omogućava razlikovanje između infekcije i kontaminacije. Najčešće se za dijagnozu UTI uzima kriterijum $>10^5$ kolonija/ml (c.f.u./ml) u čistom mlazu srednjeg mlaza urina.

Kod dece je obavezna brza i pouzdana dijagnoza UTI. Tu se UTI definišu kao 10^3 c.f.u./ml urina, uz paralelno mikroskopsko ispitivanje urina da bi se isključila vaginalna kontaminacija (jer takva kontaminacija često rezultuje lažno pozitivnim testovima urinokulture).

Mali broj bakterija

Istraživači su ustanovili da se kod samo jedne polovine žena sa simptomima akutnih infekcija urinarnog trakta može primeniti kriterijum 10^5 c.f.u./ml. Studije Kunina i saradnika [3] i Arav Boger i saradnici [4] ukazuju da bakteriurija sa malim brojem bakterija može biti rana faza UTI. Većina pacijenata sa brojem bakterija između 10^2 i 10^4 c.f.u./ml ima mikroorganizme tipične za UTI (*Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus* i gram-negativne enterobakterije). Tokom prolazne faze mogu se pojačati simptomi i to u slučaju kada je uretra primarno mesto kolonizacije i inflamacije. Prema ovom konceptu, bakterije mogu kratkotrajno boraviti u mokraćnom mehuru, ali kao rezultat urodinamičkih i drugih mehanizama odbrane domaćina nisu sposobne da se namnože u većem broju. Nekoliko teorija pokušalo je da objasni fenomen malog broja bakterija-malobrojne bakteriurije. Prvo, moguće je da simptomatska bakteriurija $< 10^5$

c.f.u./ml utiče na pojavu UTI i zbog toga se kriterijum mikrobiologa mora svesti na $> 10^2$ c.f.u./ml kod pacijenata sa simptomima. Drugo, mali broj bakterija u urinu može biti rezultat pojačanog izbacivanja urina usled povećanog unosa tečnosti. Treće, mali broj bakterija u urinu može dovesti do slabog rasta nekih uropatogena kao što je *Staphylococcus saprophyticus*. Tako, jedna od najvećih grešaka u dijagnostici UTI je procena značaja malog broja bakterija u urinu. Kod muškaraca, mali broj bakterija sa prisutnim uropatogenima može biti klinički značajan zbog toga što je kod muškaraca uobičajena pojava kontaminacije.

Asimptomatska bakteriurija

U rutinskom radu često se može naići na pojavu asimptomatske bakteriurije. Broj bakterija 10^5 c.f.u./ml u dva sukcesivna uzorka čistog mlaza urina, omogućuju razlikovanje između asimptomatske UTI i kontaminacije ($< 10^5$ c.f.u./ml). Za infekcije sa *Staphylococcus saprophyticus* i *Candida species* uzima se u obzir i broj 10^3 c.f.u./ml. Asimptomatska bakteriurija je ekstremno retka u ranom detinjstvu osim u slučaju kada se radi o abnormalnosti. Prevalencija kod muškog pola 0,001% u uzrastu između 0 i 5 godina. Kod ženskog pola asimptomatska bakteriurija penje se na 10% u životnoj dobi do 65 godina. Kod mladih muškaraca procenat je čak viši ukoliko postoji retencija urina. Zbog hiperplazije prostate može se naći kod više od 1/3 asimptomatska bakteriurija i leukociturija. Usporeno izlučivanje mokraće doprinosi povećanju broja bakterija - njihovom intenzivnom razmnožavanju.

Poseban propust u dijagnostici i tretmanu UTI je propuštena simptomatska bakteriurija. Dodatne kliničke informacije su neophodne da bi se ustanovilo kojeg pacijenta treba tretirati i pratiti. Asimptomatska bakteriurija ne treba da se leči osim u slučaju trudnoće kada dilatacija urinarnog trakta omogućava asendentno razmnožavanje bakterija. Akutni pijelonefritis u trudnoći udružen je sa visokom incidencijom abortusa. Pacijenti sa asimptomatskom bakteriurijom kao što su pacijenti na hemodijalizi kod kojih postoji indikacija za transplantaciju bubrega, preventivno treba da budu tretirani (profilaktički) antibioticima u periodu kada se podvrgavaju invazivnim urološkim dijagnostičkim procedurama da bi se prvenirale septičke komplikacije. Takođe, danas postoji dilema da li dijabetičarima ili imunokompromitovanim pacijentima treba davati antibiotike. Najbolje je tim pacijentima ne davati antibiotike, ali ih treba često pratiti.

Kontaminacija

Ponekad je kontaminacija neizbežna i predstavlja poseban problem u dijagnostici UTI. Kontaminacija se uočava kada samo mali broj bakterija ili nekoliko bakterijskih specijesa raste na urinokulturama. Laktobacili, korinbakterijum specijesi,

gardnerela, alfa-hemolitične streptokoke smatraju se uretralnom i vaginalnom kontaminacijom. Prisustvo prave infekcije može se potvrditi uretralnom kate-terizacijom ili još bolje suprapubičnom aspiracijom.

Prava polimikrobna infekcija je retka pojava, osim kod pacijenata sa ilealnim odvodom, neurogenom bešikom ili vezikokolonalnom fistulom i kod pacijenata gde je UTI komplikovana sa kamencima, hroničnim renalnim apscesom ili je dugotrajno plasiran urinarni kateter. Izolacija više od jednog organizma iz pojedinačnog uzorka urina mora se uvek pažljivo interpretirati i razmatrati da li ipak jedan organizam dominira 1) koji tip uzorka je ispitivan (hronična kateterizacija ili uzorak srednjeg mlaza) 2), da li postoje znaci koji ukazuju na prisustvo strane infekcije (prisustvo leukocita) ili kontaminacija (prisustvo vaginalnih epitelnih ćelija) 3) i da li klinički znaci, simptomi i istorija bolesti ukazuju na prisustvo UTI. Novije studije ukazuju na to da se skvamozne ćelije nalaze u 94% uzoraka iz katetera, u odsustvu bakterijske kontaminacije kod 96% uzoraka srednjeg mlaza mogu se naći skvamozne ćelije, a samo kod 21% bakterijska kontaminacija [4].

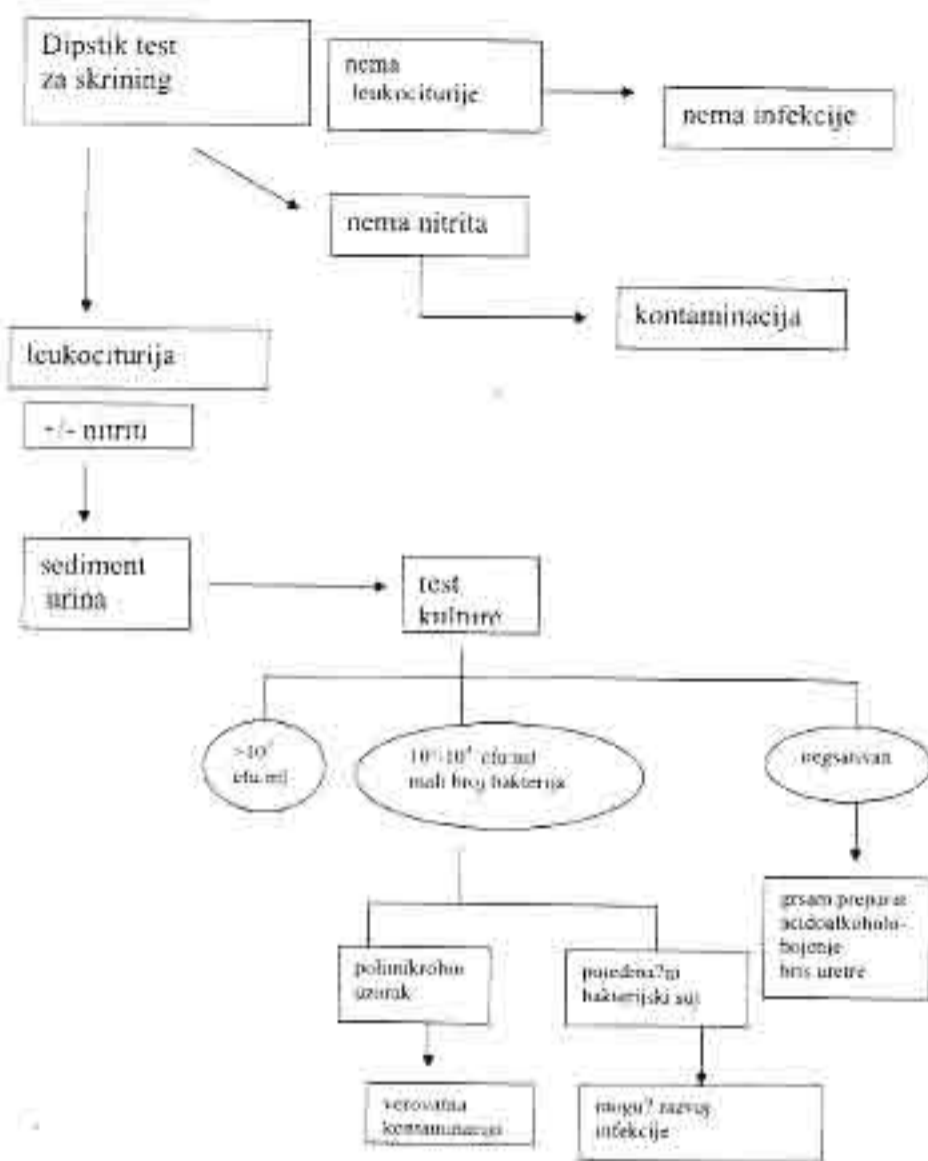
Kako dijagnostikovati inflamaciju urinarnog trakta

Pretpostavljena strategija u dijagnozi UTI predstavljena je na slikama 1 i 2. Interpretacija analize urina i testova kultivacije u potpunosti zavisi od kvaliteta uzoraka urina koji se ispituju i uslova transporta uzorka u laboratoriji.

Dipstik test

Zbog visokog morbiditeta UTI ukazala se potreba za brzim dijagnostičkim procedurama. Strip sa biohemijskim reagensima (*dipstik test*) je opšte prihvaćen skrininig test za UTI. Hemijski strip testovi obično služe za detekciju leukocitne esterase i aktivnosti nitrat reduktaze. Negativni *dipstik test* je obično dovoljan da bi se isključila prava infekcija. Piurija je karakteristična odlika inflamacije i lako se detektuje pozitivnim testom leukocitne esterase, u praksi. Leukociti i eritrociti bivaju lizirani u urinu pri pH vrednostima $> 6,0$, pri niskoj osmolarnosti i kada se analiza odloži. Dipstik metodom se češće mogu dobiti lažno negativni mikroskopski rezultati, nego lažno pozitivni rezultati. Prisustvo leukociturije nije uvek u korelaciji sa bakteriurijom. Leukociti mogu da budu poreklom sa drugih mesta inflamacije osim iz urinarnog trakta, naročito kod žena iz genitalnog trakta. Leukociturija se može nastaviti ako bakteriurija spontano nestane ili nakon terapije. Nitrit test zavisi od detekcije nitrata u urinu, koje iz nitrata stvaraju mnoge vrste uropatogena.

Prisustvo nitrata je visoko specifično za bakterije, ali neki uropatogeni ne redukuju nitrate u nitrite i njihova upotreba je ograničena na enterobakterije koje daju pozitivan rezultat. Neke namirnice sadrže nitrate-nitrite koji mogu da utiču na test



Slika 1. Dijagnostički algoritam za asimptomatsku UTI
Fig. 1. Diagnostic algorithm for asymptomatic urinary tract infections (UTI)

nitrita u urinu, dajući pozitivne rezultate testa iako nema prisutne UTI.

UTI donjeg trakta/UTI of lower urinary tract:
disurija/dysuria
učestalost/frequency

groznica/fever
hemijskim putem utvrđeni parametri inflamacije/chemically established parameters of inflammation

metod detekcije/method of detection:

dipstik test/dipstick test
sediment urina (leukociturija, +/- nitriti, bakteriurija)/urine sediment (leukocyturia, +/- nitrites, bacteriuria)

Bakterijska kultura: preparat po Grammu i po Ziehl-Neelsenu
Bacterial culture: gram and Ziehl-Neelsen stains
Pozitivna bakterijska kultura-kontinuirani tretman na osnovu ispitane rezistencije izolovanih sojeva in vitro
Positive bacterial culture - continuous treatment based on examined resistance of isolated in vitro strains

Slika 2. Dijagnostički algoritam simptomatske UTI
Fig. 2. Diagnostic algorithm for symptomatic UTI

Čisti mlaz uzorka urina

U principu, pacijenti sa simptomima koji ukazuju na UTI treba da na analizu pošalju čist mlaz uzorka za analizu urina i test na kulturu. Pošto je broj bakterija u ranim jutarnjim uzorcima obično veći nego u uzorcima dobijenim u drugo vreme,

postalo je uobičajeno da se ne prikuplja prvi dnevni uzorak. Ovaj uzorak je najkoncentrovaniji jer bakterije imaju mogućnost da se namnože tokom noći u mokraćnom mehur. U kasnijim uzorcima urina, broj bakterija se razređuje i može se naći manji broj bakterija u uzorku. S obzirom da prva porcija urina eliminiše kontaminante iz uretre, standardna procedura podrazumeva srednji mlaz urina. Kod žena dobijanje srednjeg uzorka urina zahteva veći stepen saradnje i lokalne higijene nego kod muškaraca. Neophodno je raširiti labije, a introitus vagine treba očistiti tamponima vate natopljenim fiziološkim rastvorom ili vodom. Sapun ili antiseptik ne treba koristiti jer su oni baktericidni, a rezultat može biti mali broj bakterija. Preporučuju se sterilni kontejneri za uzorkovanje urina. Kod muškaraca koji nisu imali cirkumciziju, kožu prepucijuma treba povući unazad da bi se izbegla kontaminacija bakterijama koje naseljavaju prepucijalnu kesu. Problemi se mogu desiti u interpretaciji analize urina naročito kod starijih zbog otežanog uzorkovanja. Visok procenat se može dobiti kod starijih žena, a procedura se ponavlja ukoliko one nisu u mogućnosti da obezbede pravi uzorak srednjeg mlaza [5-8].

Alternativne procedure

Zlatni standard je uzorak dobijen suprapubičnom aspiracijom, kojim se sprečava kontaminacija. Osim toga, suprapubična aspiracija nije rutinska dijagnostička procedura. Može se preporučiti kod sasvim male dece gde je teško dobiti uzorak čistog mlaza. Urolozi često preporučuju uretralnu kateterizaciju za dobijanje uzorka iz mokraćnog mehura koji nije kontaminiran, ali nije metod izbora. Ovom metodom postoji rizik za unošenjem bakterija u mehur, a time se postavlja pitanje koristi ove metode. Međutim, pažljivim radom u sterilnim uslovima ima smisla primenjivati ovu metodu.

Značaj mikroskopskog ispitivanja urina

UTI se mogu dijagnostikovati mikroskopskim ispitivanjem urina. Za rutinsku proceduru se preporučuje ispitivanje sedimenta na staklu, jer je jeftino, a omogućuje diferenciranje uobičajenih celularnih elemenata (eritrociti, leukociti, bakterije). Rezultati posle centrifugiranja standardnom procedurom su mnogo osetljiviji i specifičniji. Fazno kontrastna mikroskopija u odnosu na svetlosnu tehniku mikroskopiranja omogućuje bolju detekciju većine elemenata. Na velikom uveličanju (x40) prisustvo 1-10 mikroorganizama u vidnom polju-ukazuje na bakteriuriju. Prisustvo više od 10 leukocita u vidnom polju ukazuje na piuriju.

Kako kultivisati urin

Bakterije nastavljaju da se razmnožavaju u toplom medijumu svežeg uzorka urina. Zbog toga je

preporučeno da se analiza urina i kultivisanje ne odlažu. Prosečno vreme replikacije *E. coli* iznosi 15 minuta, tako da broj bakterija vremenom raste eksponencijalno (2^n nakon n minuta). Ako se ispitivanje bakterija odloži za više od 2 h, uzorak se mora čuvati na temperaturi od 4°C, ali najdalje do 48 h. Zbog toga su pogodne metode *dip-slide* ili slične semikvantitativne metode kultivisanja.

Ponekad neuobičajene ili bakterije probirači mogu dovesti do UTI. Ove bakterije se teško detektuju bez ispitivanja urina primenom preparata obojenih po Grammu. Tako *Haemophilus influenzae* i *Haemophilus parainfluenzae* ne rastu dobro na kulturi u prisustvu enterobakterija i može se desiti i da se ne detektuju. Drugi takvi organizmi podrazumevaju: pneumokok, kampilobakter, legionelu pneumofilu, salmonelu, šigelu, korinebakterije grupa D2, acido-alkoholerezistentne bacile (uključujući mikobakterijum tuberkulozis i atipične mikobakterije) i gljivice (kao što su *Blastomyces* i *Coccidioides*). Preparat po Grammu i acido-alkoholono bojenje se preporučuju kod pacijenata koji imaju urinarne simptome i piuriju, a kada je rutinska kultura negativna.

Klinički značaj urinarne infekcije

Klinički značaj urinarne infekcije zavisi od toga da li je u pitanju asimptomatska bakteriurija ili se proces razvija čak do akutnog pijelonefritisa (bakterijski intersticijalni nefritis) ili urosepse. Sve to zavisi od lokalizacije i ozbiljnosti infekcije. Dalje je neophodno diferencirati nekomplikovanu i komplikovanu UTI radi pravilnog izbora tretmana.

Preporučuje se kategorizacija infekcija u zavisnosti od nivoa koji je zahvatila u urinarnom traktu, prisustva simptoma i prisustva komplikacija.

Infekcije uretera

Veoma je važna diferencijacija UTI koje zahvataju donji i gornji deo urinarnog trakta zbog toga što renalna infekcija često bude udružena sa ozbiljnim komplikacijama. Klinička slika pacijenta ima poseban značaj u razlikovanju infekcija gornjeg i donjeg urinarnog trakta. U slučaju infekcije gornjeg urinarnog trakta prisutni su parametri inflamacije kao što je C-reaktivni protein, leukocitoza ili groznica. Dijagnostičke procedure za lokalizaciju UTI su invazivne i nose određeni stepen rizika (kateterizacija mehur). Radi diferencijacije UTI procesa u donjem traktu (uretra, mehur) i gornjeg (bubreg) poseban doprinos ima nuklearna medicina sa neinvazivnim tehnikama [9]. U kliničkoj praksi naročitu pomoć može imati praćenje bakterurije kako bi se diferencirale infekcije donjeg i gornjeg trakta. Na primer, ako bakteriurija nestane nakon jednog dana ili u kratkotrajnom tretmanu (3 dana), radi se o procesu donjeg trakta. U novijim publika-

cijama se za diferenciranje infekcija donjeg i gornjeg trakta koristi metod izlučivanja N-acetil-beta-glukozaminidaze (NAG), prisustva enzima lizozoma u proksimalnom klupku tubula, pregled urina kao i mlaz, poslednji mlaz i sva tri mlaza u 3 čaše [10].

Simptomatske i asimptomatske infekcije urinarnog trakta

Asimptomatska (asimptomatska bakteriurija) i simptomatska UTI (dizurija, često mokrenje, bol u slabini, groznica) razlikuju se na osnovu kliničkih znakova i simptoma. Simptomatska bakteriurija može podrazumevati bakterijsku infekciju sa malim brojem uropatogena u vidu uretralnog sindroma. Drugi uzroci simptomatske bakteriurije mogu biti: hlamidija, mikoplazma trihomonas, gonokoki, kandida i mikobakterije. Slični simptomi mogu se pojaviti kod tumora mokraćnog mehur. Asimptomatska bakteriurija može se naći kod apscesa bubrega bez drenaže u urinarni sistem, kompletne opstrukcije uretre, tuberkuloze urinarnog trakta, šistozomijaze, antibiotske terapije ili primene antiseptičnog agensa (nepravilno uzorkovan urin).

Komplikovane i nekomplikovane infekcije urinarnog trakta

Prisustvo rekurentne UTI kod odraslih osoba sa anatomski i funkcionalno normalnim urinarnim traktom retko dovodi do oštećenja bubrega. Veoma je značajno razlikovati komplikovane od nekomplikovanih UTI. Komplikovane UTI podrazumevaju infekcije urinarnog trakta koji je anatomski i funkcionalno izmenjen (promene urodinamike). Na Tabeli 1 prikazani su faktori koji doprinose nastajanju komplikovanih UTI. Ne komplikovane infekcije dešavaju se kod žena sa strukturalno normalnim urinarnim traktom i intaktnim mehanizmom izbacivanja urina. Kod komplikovanih infekcija može se očekivati razvoj oštećenja bubrega, bakterijemije i urosepse. Komplikovane UTI su jasno kontraindiko-

Tabela 1. Faktori koji dodatno komplikuju infekciju urinarnog trakta

Table 1. Factors which additionally complicate urinary tract infections

poremećaj u transportu urina/urine transport disorders
anatomski poremećaji/anatomical disorders
neurogeni poremećaji/neurogenic disorders
udruženi poremećaji/concomitant disorders
policistični bubrezi/polycystic kidneys
zloupotreba analgezije/abuse of analgesics
stpaista anemija/sickle anemia
imunosupresija (kod transplantacije)
immunosuppression (in transplantation)
dijabetes melitus/diabetes mellitus
trudnoća/pregnancy
prostatitis/prostatitis
plasiran urinarni kateter/placed urinary catheter

vane za kratkotrajni tretman (< 7 dana). Kod takvih pacijenata se preporučuje tretman 2-6 nedelja. Kod tretmana ovih infekcija je značajno da li je došlo do eliminacije faktora koji je doveo do ovakve infekcije tokom terapije (na primer izbacivanje kamenca) ili da li je i dalje prisutan (na primer uveden urinarni kateter).

Nastanak infekcija urinarnog trakta: interakcija između mikroba i domaćina

Akutne infekcije urinarnog trakta predstavljaju infekcije uzrokovane različitim etiološkim agensima koji dovode do signifikantne bakteriurije, kao i karakterističnog nalaza sedimenta urina koji se odlikuje prisustvom mase leukocita u urinu, hematurijom, piurijom, prisustvom nitrata i nitrita, alkalizacijom pH urina. Za razliku od akutnih infekcija, hronične infekcije praćene su pomenutim nalazima kao i kod akutnih infekcija, uz potvrdu promene morfološke konstitucije mokraćnog sistema koje se verifikuju intravenskom urografijom, scintigrafijom i ultrasonografijom. Egzacerbacija hronične infekcije urotakta predstavlja naglo pogoršanje kliničke slike i simptomatologije hroničnog oštećenja urotakta uz naglašenu signifikantnu bakteriuriju i druge prateće nalaze sedimenta urina.

Rekurentna UTI ili reinfekcija definiše se kao pojava dve ili više infekcija u periodu od šest meseci, a uzrokovan je različitim serotipovima izvornog mikroorganizma (prvobitno prisutnog). Često su to infekcije donjih partija urinarnog trakta, koje se obično dešavaju dve nedelje posle kompletne terapije.

Relaps predstavlja ponovnu infekciju, koja se razvija obično unutar dve nedelje po završetku terapije, koja je uzrokovana istim infektivnim agensom. Relaps se dešava najčešće na nivou gornjih delova urinarnog trakta ili kod komplikovanih infekcija.

Patogeni: komenzalna flora

UTI su često uzrokovane normalnom komenzalnom florom iz distalne uretre i okolnih područja. Najčešći put infekcije je ascendentan. U prevalenciji UTI poseban značaj ima kratka uretra kod žena. Uropatogeni su deo normalne fekalne flore. Ove bakterije kolonizuju perianalnu regiju i ascendentno se penju u introitus vagine žena, koji predstavlja rezervoar pojedinih uropatogenata, naročito ako vaginalna flora nije intaktna. Kolonizacija se širi na periuretralnu regiju, uretru i mehur, a to naročito zavisi od seksualne aktivnosti. Čak i tokom mokrenja postoji dovoljna turbulencija u uretri kod žena što omogućuje kretanje urina unazad ka mehur. Brojne studije su razmatrale ulogu normalne vaginalne flore u odbrani protiv genitalne kolonizacije sa potencijalnim patogenima kao što je adherencija *E.coli*. Nađeno je da je vaginalna kolonizacija sa

E.coli prisutna od 6 do 26% [11,12]. Sposobnosti odbrane komenzalne flore protiv kolonizacije organizmima iz debelog creva podrazumeva inhibitore protiv potencijalnih patogena, formiranje agregata komenzalnih specijesa sa mikrobima istog uzorka ili potencijalnim patogenima, kolonizaciju površine epitela i kompeticiju sa potencijalnim patogenima za mesta adhezije. Menstrualni ciklus žena i hormonski status utiču na vaginalnu kolonizaciju sa *E.coli*. Lokalne traume kao što je polni odnos omogućuje invaziju urinarnog trakta. U slučaju kolonizacije introitusa vagine uropatogenima, mogu se razviti rekurentne UTI, dok je u njihovom odsustvu kod seksualno aktivnih žena UTI retka pojava. Ponovljeno ili prolongirano davanje antibiotika može takođe da doprinese vaginalnoj kolonizaciji uropatogenim bakterijama i predstavlja predispoziciju za UTI. Vaginalni pH 5 ili manji štiti od vaginalne kolonizacije i urogenitalnih infekcija: laktobacilus obično kolonizuje vaginu, održava kiselost vaginalnog pH i interferiše u adheziji sa *E.coli*, jednim od najčešćih uropatogenata kod inače zdravih žena. Nedeljno vaginalno ukapavanje *Lactobacillus casei* tokom 1 godine u premenopauzi kod žena može smanjiti UTI u proseku 80% [13]. Međutim, ne može kompletno da prevenira urogenitalne infekcije. Primenom kontracepcije u vidu dijafragme, cervikalnih zatvarača ili spermicida povećava se incidencija UTI [11,12].

Kod žena sa rekurentnim UTI hormonalni faktori imaju značajan uticaj na adherenciju bakterija za uroepitel. Čelije genitourinarne sluzokože sadrže receptore za estrogene [14]. Adherencija se menja tokom menstrualnog ciklusa, a maksimalni nivo dostiže u periodu najveće estrogene stimulacije. Davanjem estrogena menja se kvalitet i kvantitet sloja mukopolisaharidnog nosača mehura i uretre i povećava nizak tonus i kontraktilnost visceralne glatke muskulature urinarnog trakta. Nedostatak estrogena u postmenopauzalnom periodu kod žena praćen je visokim rizikom od nastajanja UTI. Mukoza atrofira, laktobacili iščezavaju iz vaginalne flore, raste vaginalni pH, vagina je dominantno kolonizovana sa enterobakterijama, naročito sa *E.coli*. U kliničkim ispitivanjima se pokazalo da vaginalno ordiniranje estradiola redukuje incidenciju UTI u postmenopauzalnom periodu kod žena sa rekurentnim UTI [15]. Laktobacili se obnavljaju posle jednog meseca u 61% što znači da dolazi do pada pH sa 5,5 na 3,8 ($p < 0,001$).

Inflamacija urinarnog trakta: interakcija domaćin-parazit

Učestalost i ozbiljnost UTI determinisana je ravnotežom između mehanizama lokalne odbrane i patogenosti uropatogenih mikroorganizama. Specifični faktori virulencije omogućuju bakterijama da prežive i da se razmnožavaju u domaćinu. Veoma

Tabela 2. Faktori virulencije bakterija.

Table 2. Bacterial virulence factors

prisustvo fimbrija (pili)/presence of fimbria (pili)
sinteza aerobaktina i enterobaktina
synthesis of aerobactin and enterobactin
produkcija hemolizina/formation of hemolysin
prisustvo somatsko antigena/presence of somatic antigen
stvaranje ureaze/formation of urease
pokretljivost/movability
otpornost na baktericidnu aktivnost seruma
resistance to bactericide effects of the serum

dobro su ispitani virulentni faktori *E. coli* i *Proteus mirabilis* (Tabela 2) i tu se podrazumeva sinteza aerobaktina i enterobaktina (proteini koji se vezuju za gvožđe sa ekstremno visokim afinitetom za gvožđe koje je neophodno za replikaciju uropatogena) kao i produkcija hemolizina i ekspresija fimbrija.

Manosa senzitivne fimbrije (tip1 fimbrija) nađene su na patogenim i nepatogenim *E. coli* specijama, dok su manosa rezistentne fimbrije (P-fimbrije) otkrivene isključivo na uropatogenim vrstama. P-fimbrije su nazvane pijelonefritis udruženi pili jer imaju sposobnost da specifično napadaju epitelne receptore urogenitalnog trakta i dalje se mogu penjati iz mehura put bubrega [16-18]. Abnormalnosti urinarnog trakta (vezikouretralni-refluks) ili dijagnostičke procedure (cistoskopija, urografija sa mikcijom, lavaža mehura) naročito podstiču penjanje patogenih bakterija.

E. coli speices ima P-fimbrije (> 90%). Ovi virulentni faktori obično nisu prisutni kod *E. coli* koja uzrokuje UTI donjeg trakta kod devojčica i žena, ali obavezno infekcije donjeg trakta kod muškaraca, dok urinarni trakt ostaje relativno rezistentan na infekcije (duža uretra kod muškaraca, prisustvo baktericidnih sekreta iz prostate). Predominantno kod mladih žena, *S. saprophyticus* može takođe da uzrokuje akutni cistitis ili pijelonefritis. U poređenju sa *S. aureus* i *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* ima ulogu ne samo u intenzivnom napadu na epitelne ćelije, već takođe ima invazivna svojstva, što rezultuje penetracijom u odgovarajuće ćelije. Faktori specifični za domaćina koji su u vezi sa UTI podrazumevaju produkciju sekretornih imunoglobulina A koji interferišu u procesu adhezije, prisustvo Tamm-Horsfallovog mukoproteina koji dovodi do agregacije bakterija i ispiranja [19-21]. THP predstavljaju specifične receptore za pojedine uropatogene i vezane bakterije koje se isperu-izbace urinom. P-fimbrije i/ili F-adhezini su prisutni u 50-65% sojeva *E. coli* kod pacijenata sa cistitisom i 75-90% izolata kod pacijenata sa pijelonefritisom, dok su prisutne samo kod 10-15% *E. coli* fekalnog porekla kod pacijenata bez UTI [22,23]. Kod žena sa rekurentnim UTI često je prisutna i vaginalna kolonizacija sa *E. coli* [24].

Osetljivost na UTI kod žena povezana je sa promenama u adhezivnim karakteristikama vaginalnih epitelne ćelije. Pojačano vezivanje *E. coli* za vaginalne epitelne ćelije utvrđeno je kod žena sa rekurentnim UTI [25-28]. *E. coli* i drugi gram-negativni bacili mogu se klasifikovati na osnovu somatskih antigena (O antigena) koji je prisutan u lipopolisaharidnoj komponenti ćelijskog zida. Identifikovano je oko 150 serotipova. Nije utvrđena korelacija između pojedinih serotipova i parenhimalne invazije. Drugi antigen marker uključuje K antigene poreklom iz kapsule, lokalizovane spolja u odnosu na somatski O antigen. Nađena je korelacija između pojedinih sojeva sa K antigenom i invazije renalnog parenhima kod trudnica sa bakteriurijom. Sojevi *E. coli* koji su obogaćeni K antigenom relativno su rezistentni na fagocitozu i destrukciju od strane komplementa [29,30].

Tokom UTI, oslobađaju se citokini u urin ili u sistemsku cirkulaciju. Priličan procenat žena sa bakteriurijom ima povećan nivo interleukina IL-6, a u serumu žena sa akutnim pijelonefritisom povišene su vrednosti IL-6 [31]. Kod starijih žena i muškaraca sa bakteriurijom u urinu su povećani IL-1 i IL-6 [29]. Pad produkcije citokina i imunoglobulina tokom trudnoće može objasniti zašto su trudnice sklonije razvoju UTI. IL-6 se sintetiše od strane epitelne ćelije mehura i bubrega i perifernih mononuklearnih krvnih ćelija posle kontakta sa *E. coli* [32,33]. Utvrđene su razlike u nivou IL-6 u urinu između asimptomatske bakteriurije i kontaminacije, dok ne postoji korelacija IL-6 sa piurijom, a postoji u slučaju IL-8 [32,34]. Povećana količina polimorfonuklearnih leukocita (PMNL) u urinu izgleda da je u vezi sa lokalnom produkcijom IL-8 od strane uroepitelne ćelije i PMNL. Četiri sata nakon intravezikalnog ulaska lipopolisaharida, neutrofilnih infiltrata ćelijskog zida i mRNA koja indukuje nitrit oksid sintetazu (NOS), mogu se detektovati IL-6 i IL-10 u zidu mehura, ali ne i u bubrezima [35]. Tako lokalizovan inflamatorni odgovor ilustruje značaj lipopolisaharida kao medijatora odgovora domaćina kod UTI. Ovakvi rezultati ukazuju na potrebu za uvođenjem merenja urinarne ekskrecije nitrata i cikličnog 3,5 gvanozin monofosfata (cGMP) kao markera indukcije iNOS kod UTI. IL-1 je prisutan u urinu pacijenata sa asimptomatskom bakteriurijom ili simptomatskim UTI [29,34].

Nisu još uvek razjašnjeni mehanizmi koji vode do hronične UTI. Uroepitelne ćelije i eritrociti nose specifične komponente receptora (glikosfingolipide) za P-fimbrije. Ekspresija je određena alelima P sistema krvne grupe. Prisustvo P1 antigena je udruženo sa rizikom od UTI i češće je kod pacijenata sa simptomatskim infekcijama ili renalnim oštećenjima. Ova oštećenja na bubrezima se naročito javljaju kada uropatogeni mikroorganizmi oslobađaju superoksid, radikale kiseonika ili proteinaze koji interferišu sa fagocitozom [35-37].

Literatura

1. Johnson JR, Stamm WE. Urinary tract infections in women: diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1989;111:906-17.
2. Schmaldienst S, Hörl WH. Bacterial infections after renal transplantation. *Nephron* 1997;75:140-53.
3. Kunin CM, White LV, Tong HH. A reassessment of the importance of "low-count" bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. *Ann Intern Med* 1993;119:454-60.
4. Arav-Boger B, Leibovici L, Danon YL. Urinary tract infections with low and high colony counts in young women. Spontaneous remission and single-dose vs multiple-day treatment. *Arch Intern Med* 1994;154:300-4.
5. Chaudhry A, Stone WJ, Breyer JA. Occurrence of pyuria and bacteriuria in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;21:180-3.
6. Walter FG, Gibly RL, Knopp RK, Roe DJ. Squamous cells as predictors of bacterial contamination in urine samples. *Ann Emerg Med* 1998;31:455-8.
7. Clague JE, Horan MA. Urine culture in the elderly: scientifically doubtful and practically useless? *Lancet* 1994;344:1035-6.
8. Kunin CM. Urinary tract infections in females (State-of-the-art). *Clin Infect Dis* 1994;18:1-10.
9. Fommei E, Volterrani D. Renal nuclear medicine. *Semin Nucl Med* 1995;25:183-94.
10. Rodriguez-Cuartero A, Lopez-Fernandez A, Perez-Blanco F. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in patients with urinary tract infection. *Eur Urol* 1998;33:348-50.
11. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE. Inverse association of H₂O₂-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis* 1998;178:446-350.
12. Chow AW, Percival-Smith R, Bartlett KH, Goldring AM, Morrison BJ. Vaginal colonization with *Escherichia coli* in healthy women. Determination of relative risks by quantitative culture and multivariate statistical analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:120-6.
13. Reid G, Bruce AW. Low vaginal pH and urinary-tract infection. *Lancet* 1995;346:1704.
14. Sobel JD, Kaye D. Enhancement of *Escherichia coli* adherence to epithelial cells derived from estrogen-stimulated rats. *Infect Immun* 1986;53:53-6.
15. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-6.
16. Mobley HL, Island MD, Massad G. Virulence determinants of uropathogenic *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Kidney Int* 1994;(Suppl 46): S129-36.
17. Fünfstück R, Smith JW, Tschäpe H, Stein G. Pathogenetic aspects of uncomplicated urinary tract infection: recent advances. *Clin Nephrol* 1997;47:13-8.
18. Wassall MA, Santin M, Peluso G, Denyer SP. Possible role of alpha-1-microglobulin in mediating bacterial attachment to model surfaces. *J Biomed Mater Res* 1998;40:365-70.
19. Pawelzik M, Heesemann J, Hacker J, Opferkuch W. Cloning and characterization of a new type of fimbria (S/PIC-related fimbria) expressed by an *Escherichia coli* 075:K1:H7 blood culture isolate. *Infect Immun* 1988;56:2918-24.
20. Parkkinen J, Virkola R, Korhonen TK. Identification of factors in human urine that inhibit the binding of *Escherichia coli* adhesins. *Infect Immun* 1988;56:2623-30.
21. Virkola R, Westerlund B, Holthofer H, Parkkinen J, Kekomäki M, Korhonen TK. Binding characteristics of *Escherichia coli* adhesins in human urinary bladder. *Infect Immun* 1988;56:2615-22.
22. Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev* 1991;4:80-128.
23. Stapleton A, Moseley S, Stamm WE. Urovirulence determinants in *Escherichia coli* isolates causing first-episode and recurrent cystitis in women. *J Infect Dis* 1991;163:773-9.
24. Stamey TA, Sexton CC. The role of vaginal colonization with Enterobacteriaceae in recurrent urinary tract infection. *J Urol* 1975;113:214-7.
25. Schaeffer AJ, Jones JM, Dunn JK. Association of *in vitro* *Escherichia coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections. *N Engl J Med* 1981;304:1062-6.
26. Sheinfeld J, Schaeffer AJ, Cordon-Cardo C, Rogatko A, Fair WR. Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. *N Engl J Med* 1989;320:773-7.
27. Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Effects of recent sexual activity and use of a diaphragm on the vaginal microflora. *Clin Infect Dis* 1994;19:274-8.
28. Stapleton A, Hooton TM, Fennell C, Roberts PL, Stamm WE. Effect of secretor status on vaginal and rectal colonization with fimbriated *Escherichia coli* in women with and without recurrent urinary tract infection. *J Infect Dis* 1995;171:717-20.
29. Nicolle LE, Brunka J, Orr P, Wilkins J, Harding GKM. Urinary immunoreactive interleukin-1-alpha and interleukin-6 in bacteriuric institutionalized elderly subjects. *J Urol* 1993;149:1049-53.
30. Petersson C, Hedges S, Stenqvist K, Sandberg T, Connell H, Svanborg C. Suppressed antibody and interleukin-6 responses to acute pyelonephritis in pregnancy. *Kidney Int* 1994;45:571-7.
31. Hedges S, Stenqvist K, Lidin-Janson G, Martinell J, Sandberg T, Svanborg C. Comparison of urine and serum concentrations of interleukin-6 in women with acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis* 1992;166:653-6.
32. Agace W, Hedges S, Andersson U, Andersson J, Ceska M, Svanborg C. Selective cytokine production by epithelial cells following exposure to *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1993;61:602-9.
33. Kreft B, Bohnet S, Carstensen O, Hacker J, Marre R. Differential expression of interleukin-6, intracellular adhesion molecule 1, and major histocompatibility complex class II molecules in renal carcinoma cells stimulated with s fimbriae or uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1993;61:3060-3.
34. Ko YC, Mukaida N, Ishiyama S, et al. Elevated interleukin-8 levels in the urine of patients with urinary tract infections. *Infect Immun* 1993;61:1307-14.

35. Olsson LE, Wheeler MA, Sessa WC, Weiss RM. Bladder instillation and intraperitoneal injection of Escherichia coli lipopolysaccharide up-regulate cytokines and iNOS in rat urinary bladder. J Pharmacol Exp Ther 1998;284:1203-8.

36. Gaspari R, Bosker G. Urinary tract infection: risk stratification, clinical evaluation, and evidence-based antibiotic

therapy-year 2003 update. Primary Care Consensus Reports, American Health Consultants, January 15, 2003.

37. Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture. Does collection technique matter? Arch Intern Med 2000;160:2537-40.

Summary

Introduction

Urinary tract infections (UTI) are among the most common infectious diseases affecting all age groups, from infants to the elderly. The majority of these infections occur in otherwise healthy individuals who present with symptoms of acute uncomplicated bacterial cystitis or pyelonephritis. Certain patient populations with complicated conditions are at increased risk for acquiring infection or failing therapy. Forty to 50% of adult women have a history of at least one urinary tract infection.

Diagnosis and classification of UTI

Although there are general guidelines concerning diagnosis and classification of urinary tract infections, there are wide

variations in clinical practice. There are both errors which are frequently committed and mysteries that are still unsolved. Active management is important because under some circumstances urinary tract infections may cause permanent renal scarring. Imaging procedures are a cornerstone for critical evaluation of urinary tract infections, but avoidance of investigative routines will allow a marked saving in terms of costs and in terms of unnecessary radiation and psychological stress to the patient.

Key words: Urinary Tract Infections + microbiology + diagnosis + therapy; Microbiological Techniques; Diagnostic Errors

Rad je primljen 22. XI 2004.

Prihváen za štampu 19. XII 2004.

BIBLID.0025-8105:(2005):LVIII:7-8:380-387.