



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»



Διεύθυνση Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

«ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΒΑΚΤΗΡΙΟΥΡΙΑ ΚΑΙ
ΚΥΗΣΗ»

*Μεταπτυχιακή εργασία
Ζάννε Κωνσταντίνου*

Γ' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
Νοσοκομείο «Αττικόν»

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου



ΑΘΗΝΑ 2020

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Π. Γ. Ν «Αττικόν»**

**«ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΒΑΚΤΗΡΙΟΥΡΙΑ ΚΑΙ
ΚΥΗΣΗ»**

Μεταπτυχιακή εργασία

Ζάννε Κωνσταντίνου

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

ΑΘΗΝΑ 2020

*Αφιερωμένη στην οικογένειά μου για την στήριξη και την
αγάπη τους...*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	3
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	9
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	12
3. ΟΡΙΣΜΟΙ.....	13
4. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....	14
5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΟΥΡΙΑΣ	16
6. ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΟΥΡΙΑΣ.....	19
7. ΑΜΥΝΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ.....	31
8. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	33
9. ΕΠΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΟΥΡΙΑΣ.....	35
ΣΚΟΠΟΣ - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	39
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	43
Εισαγωγή.....	45
Ανατομία της ουροδόχου κύστεως και της γυναικείας ουρήθρας.....	46
Μεταβολές στο κατώτερο ουροποιητικό σύστημα κατά τη διάρκεια της κύησης.....	51
Διαταραχές της ούρησης στην εγκυμοσύνη.....	54
Αιτιοπαθογένεια ασυμπτωματικής βακτηριουρίας.....	55
Διάγνωση ασυμπτωματικής βακτηριουρίας	57
Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	59
Πρόγνωση – Επιπλοκές.....	62
Οξεία πυελονεφρίτιδα στην κύηση ως επιπλοκή.....	65
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	71
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	75
ABSTRACT	77
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	79

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερω, την κα Καλανταρίδου Σοφία, Καθηγήτρια Μαιευτικής- Γυναικολογίας, Διευθύντρια της Γ΄ Πανεπιστημιακής Μαιευτικής – Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν» και Διευθύντρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών, τον κ. Σαλαμαλέκη Εμμανουήλ, Ομότιμο Καθηγητή Μαιευτικής- Γυναικολογίας και ιδρυτή του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών καθώς και τους κους Κασσάνο Δημήτριο και Παπαντωνίου Νικόλαο, Καθηγητές Μαιευτικής- Γυναικολογίας, τέως Διευθυντές της Γ΄ Πανεπιστημιακής Μαιευτικής – Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν».

Ευχαριστώ θερμά την τριμελή επιτροπή, κ. Περικλή Παναγόπουλο, Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής – Γυναικολογίας, τον κ. Σιούτη Δήμο, Ακαδημαϊκό Υπότροφο Ουρογυναικολογίας & διαταραχών πυελικού εδάφους της Γ΄ Πανεπιστημιακής Μαιευτικής – Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν» και τον κ. Ζυγούρη Δημήτρη, Ακαδημαϊκό Υπότροφο Μαιευτικής – Γυναικολογίας της Γ΄ Πανεπιστημιακής Μαιευτικής – Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν», για την ευκαιρία που μου έδωσαν να παρακολουθήσω το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα και να εκπονήσω αυτή την ενδιαφέρουσα διπλωματική εργασία.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερω τον υπεύθύνό μου κ. Περικλή Παναγόπουλο για την καθοδήγησή του και την αμέριστη βοήθειά του στη συγγραφή και διόρθωση της παρούσας πτυχιακής εργασίας.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο: ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΖΑΝΝΕΣ

Διεύθυνση κατοικίας: 25ης Μαρτίου 7, 15235, Βριλήσσια, Ελλάδα

Κινητό: +30 6947 093 207

E-mail: kostaszannes@gmail.com

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Ημερομηνία Γέννησης: 17/08/1984

ΤΟΜΕΑΣ ΣΠΟΥΔΩΝ

Βιολογικές Επιστήμες

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Università degli Studi dell'Aquila (Πανεπιστήμιο Λ' Άκουιλα – Μαθηματικές & Φυσικές Επιστήμες), Λ' Άκουιλα, Ιταλία

09/2004 – 03/2012: Πτυχίο Βιολογικών Επιστημών (Scienze Biologiche)

- ❖ Εξειδίκευση στην Φυσιοπαθολογία
- ❖ Βαθμός πτυχίου: 86/110

Πτυχιακή Εργασία: Γύρη και αλλεργίες (μικροσκοπική ανάλυση)

Μαθήματα Εξειδίκευσης:

- ❖ Φυσιολογία του ανθρώπου I & II
- ❖ Μοριακή Βιολογία, Γενετική Μηχανική
- ❖ Φαρμακολογία
- ❖ Τοξικολογία
- ❖ Βιοχημική Μεθοδολογία

- ❖ Βιολογία της Ανάπτυξης
- ❖ Μικροβιολογία – πτυχιακή εργασία

Εργαστηριακές Εργασίες:

- ❖ Βιοχημικές Τεχνικές
- ❖ Κανόνες Υγιεινής,
- ❖ Τεχνικές Μικροσκοπίου

✓ 09/1999 – 06/2002: Αρσάκειο – Τοσίτσειο Εκάλης – Αθήνα, Ελλάδα – Απολυτήριο

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

• **10/2008 – 10/2009:** Πανεπιστήμιο Α' Ακουιλα ~ Βοηθός Καθηγητή (Πρακτική Εργασία)

- Γενική προετοιμασία εργαστηρίου
- Προπαρασκευή εργαστηριακών διαλυμάτων (SDS – acrylamide gels)
- Εκτέλεση ηλεκτροφορήσεων, RIA & ELISA TESTS

• **02/2017 – 02/2018** Νοσοκομείο Ερυθρός Σταυρός: Εθελοντική εργασία με ειδικότητα και πιστοποίηση στην αιμοληψία, PCR REAL TIME, KRAS, NRAS, BRAF, Μοριακός έλεγχος HPV.

• **02/2012 – Σήμερα:** Διαγνωστικό Μικροβιολογικό Κέντρο Dr. Αθηνάς Κουμάντου – Ζάννε ~ Υπεύθυνος Εργαστηρίου.

- Γενική προετοιμασία εργαστηρίου, προπαρασκευή εργαστηριακών διαλυμάτων
- Άριστη γνώση χειρισμού βιοχημικών, αιματολογικών & ορμονολογικών αναλυτών
- Εκτέλεση βιοχημικών, αιματολογικών & ορμονολογικών εξετάσεων
- Καλλιέργια βιολογικών υγρών

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

- 06/11/2013: Σεμινάριο “Προ-αναλυτικοί Χειρισμοί & οι Παρεμβολές τους στο Αναλυτικό Αποτέλεσμα”
- 27/11/2013: Σεμινάριο “Εργαστηριακή Προσέγγιση των Καρκινικών Δεικτών”, Επίσημη Εκπαίδευση Medisyn, Αθήνα
- 09/04/2014: Σεμινάριο “Στρατηγικές για την Αξιολόγηση και τη Διαχείριση της Ιογενούς Ηπατίτιδας”, Επίσημη Εκπαίδευση Medisyn, Αθήνα

ΠΡΟΣΩΝΤΑ

Γλωσσικά

- ✓ Αγγλικά (κάτοχος IELTS)
- ✓ Γερμανικά (κάτοχος Grundstufe), Ιταλικά (επάρκεια γλώσσας λόγω σπουδών)
- ✓ Ελληνικά (Μητρική Γλώσσα)

Τεχνικά

MS Word, Excel, PowerPoint, MS Windows, Internet.

Επαγγελματικά

Οργανωτικός χαρακτήρας, Μεθοδικός τρόπος σκέψης, Επικοινωνιακή και φιλική συμπεριφορά, Στρατιωτικές υποχρεώσεις εκπληρωμένες.

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ

Κινηματογράφος, Αυτοκινούμενος αθλητισμός, Ταξίδια

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος είναι από τις συχνότερες λοιμώξεις που συναντάται στον άνθρωπο μετά τις αναπνευστικές, τόσο μεταξύ των ασθενών της κοινότητας, όσο και σε νοσοκομειακούς ασθενείς [1]. Η λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος είναι λοίμωξη που προκαλείται λόγω της εισβολής μικροβίων σε κάποιο σημείο του ουροποιητικού συστήματος από την ουρήθρα ως το νεφρικό παρέγχυμα, σε συνδυασμό με τη φλεγμονώδη αντίδραση του ξενιστή και με συνέπεια την πρόκληση πυουρίας. Οι ουρολοιμώξεις είναι δυνατό να εντοπιστούν στο ανώτερο ή κατώτερο σημείο του ουροποιητικού, υπάρχει όμως ο κίνδυνος επέκτασης μιας εντοπισμένης φλεγμονής σε ολόκληρο το ουροποιητικό σύστημα.

Ιδιαίτερη περίπτωση αποτελεί η **ασυμπτωματική μικροβιουρία** διότι δεν αποτελεί πραγματική λοίμωξη αλλά υποδηλώνει τη παρουσία μικροβίων στα ούρα.

Η ασυμπτωματική βακτηριουρία αποτελεί ιδιαίτερα συχνή κατάσταση σε άτομα με προδιαθεσικούς παράγοντες. Ιδιαίτερη προδιάθεση εμφανίζουν τα ηλικιωμένα άτομα, τόσο στην κοινότητα όσο και σε γηροκομεία αλλά και οι έγκυες γυναίκες. Η παρουσία της βακτηριουρίας έχει συνδεθεί με χειρότερη πρόγνωση των ασθενών εξ αιτίας της παράλληλης παρουσίας πολλαπλών υποκειμένων νοσημάτων. Επιπλέον, συμβάλλει στη διασπορά της αντιμικροβιακής αντοχής με τη μετάδοση των μικροβίων από ασθενή σε ασθενή σε περιβάλλοντα όπως το γηροκομείο ή το νοσοκομείο, και εξ αιτίας της χορήγησης, και συχνά κατάχρησης, αντιβιοτικών για την αντιμετώπισή της.

Γενικότερα είναι γνωστό,ότι κατά την εγκυμοσύνη επισυμβαίνουν **φυσιολογικές**, βιοχημικές και ανατομικές μεταβολές τόσο σε συστηματικό, όσο και σε τοπικό επίπεδο [2]. Η φυσιολογική προσαρμογή στην κύηση περιλαμβάνει ένα σύμπλεγμα μεταβολών που αφορούν κυρίως στο κυκλοφορικό, ορμονικό και ανοσοβιολογικό σύστημα που στοχεύουν από τη μια πλευρά στην εξασφάλιση σταθερού και ιδανικού περιβάλλοντος για την ανάπτυξη του κνήματος και από την άλλη, στην αποτελεσματική προστασία του μητρικού οργανισμού. Η γνώση των φυσιολογικών μεταβολών κατά την κύηση είναι απαραίτητη για την κατανόηση των νοσηρών καταστάσεων που μπορεί να συμβούν σε αυτή.

Με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία των σύγχρονων βιβλιογραφικών αναφορών επιχειρείται μια ανασκόπηση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας και την εγκυμοσύνη, αναφορικά με την αιτιοπαθογένεια, τη διάγνωση, την πρόγνωση, καθώς και τις βασικές αρχές αντιμετώπισης των εγκύων αυτών, η ορθή γνώση των οποίων είναι σε θέση να διασφαλίσει κατά το μέγιστο δυνατό την καλύτερη υγεία για την μητέρα και το καλύτερο περιγεννητικό αποτέλεσμα.

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (ΛΟΣ) είναι ανάμεσα στις συχνότερες λοιμώξεις που πλήττουν τον άνθρωπο και αποτελούν σημαντικό πρόβλημα στη δημόσια υγεία με σημαντικό οικονομικό βάρος [3]. Το 20-50% των γυναικών θα έχουν ένα τουλάχιστον επεισόδιο στη διάρκεια της ζωής τους.

Στις ΗΠΑ, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος είναι υπεύθυνες για περισσότερο από 7 εκατομμύρια επισκέψεις σε ιατρούς ετησίως και για το 15% της χρήσης αντιβιοτικών. Παρόμοια στοιχεία ισχύουν και σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες. Τόσο στην κοινότητα, όσο και στο νοσοκομείο, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος είναι πολύ συνηθισμένες.

Η αρχική κατάλληλη εμπειρική αντιμετώπιση απαιτεί καλή γνώση των επιδημιολογικών δεδομένων. Ο επιπολασμός των ΛΟΣ που σχετίζεται με την κοινότητα είναι 0,7% και οι κύριοι παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία, το ιστορικό ΛΟΣ, η σεξουαλική δραστηριότητα και ο διαβήτης. Το πιο κοινό παθογόνο είναι η *Escherichia coli* και τα ποσοστά αντοχής στα κοινά αντιβιοτικά εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη γεωγραφική θέση [4]. Η μικρότερη παρατηρούμενη αντοχή ήταν για τη φωσφομυκίνη (0-2,9%), νιτροφουραντοΐνη (0-4,4%) και μεσιλλινάμη (0-4%).

Η συχνότητα των ΛΟΣ που σχετίζεται με τη νοσοκομειακή περίθαλψη μεταξύ όλων των νοσοκομειακών λοιμώξεων είναι 12,9%, 19,6% και 24% στις Ηνωμένες Πολιτείες, στην Ευρώπη και στις αναπτυσσόμενες χώρες, αντίστοιχα. Στα

ουρολογικά τμήματα, ο επιπολασμός είναι 5,1%. Η πολύ-αντοχή στα αντιβιοτικά σε αυτές τις λοιμώξεις είναι πάνω από 20% και υπάρχει σημαντική γεωγραφική διαφοροποίηση.

Οι λοιμώξεις αυτές αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας σε βρέφη, σε ηλικιωμένους άνδρες και σε γυναίκες όλων των ηλικιών. Σοβαρές συνέπειες περιλαμβάνουν συχνές υποτροπές, πυελονεφρίτιδα με σηψαιμία, νεφρική βλάβη σε μικρά παιδιά, πρήξιμα και επιπλοκές που προκαλούνται από συχνή αντιμικροβιακή χρήση. Μια λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος είναι μια λοίμωξη που περιλαμβάνει οποιοδήποτε μέρος του ουροποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της ουρήθρας, της ουροδόχου κύστης, των ουρητήρων και των νεφρών. Μεταξύ αυτών που αποκτήθηκαν στο νοσοκομείο, περίπου το 75% σχετίζεται με καθετήρα ούρων, ο οποίος εισάγεται στην ουροδόχο κύστη μέσω της ουρήθρας για να παροχετεύονται τα ούρα.

3. ΟΡΙΣΜΟΙ

Ασυμπτωματική βακτηριουρία είναι η παρουσία σημαντικού αριθμού μικροβίων σε δείγμα ούρων που έχει συλλεγεί με τον ενδεδειγμένο τρόπο από άτομο που δεν παρουσιάζει σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης ουροποιητικού [5].

Ως ασυμπτωματική μικροβιουρία ορίζεται η παρουσία σημαντικού αριθμού μικροβίων στα ούρα ($\geq 10^5$ cfu/ml), σε ασθενείς χωρίς κλινικά συμπτώματα ή σημεία λοίμωξης. Η συχνότητα εμφάνισής της ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία των ασθενών, το φύλο και την παρουσία ή όχι λειτουργικών ή ανατομικών ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος.

Ο καθετηριασμός της ουροδόχου κύστης είναι ο σημαντικότερος προδιαθεσικός παράγοντας ανάπτυξης ασυμπτωματικής μικροβιουρίας. Ορισμένα μη παθογόνα μικρόβια μπορεί να αναπτύσσονται στα ούρα [6]. Η παρουσία μικροβίων είναι συνηθισμένη σε ασυμπτωματικά άτομα και μπορεί να θεωρηθεί αποικισμός. Σε ένα δείγμα μετά από καθετηριασμό, μικροβιακή ανάπτυξη, τόσο χαμηλή όσο 10^2 CFU /

ml μπορεί να θεωρηθεί πραγματική μικροβιουρία, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

Οξεία μη επιπεπλεγμένη λοίμωξη ουροποιητικού είναι η συμπτωματική λοίμωξη της κύστης που χαρακτηρίζεται από δυσουρικά ενοχλήματα, συχνουρία ή υπερηβικό άλγος με φυσιολογικό ουροποιητικό σύστημα, και η οποία σχετίζεται με ορισμένες συμπεριφορές ή γενετική προδιάθεση.

Ως οξεία μη αποφρακτική πυελονεφρίτις χαρακτηρίζεται η λοίμωξη του νεφρού που συνοδεύεται από άλγος και ευαισθησία στην οσφυϊκή χώρα, συνήθως με πυρετό. Προσβάλλει τον ίδιο πληθυσμό που πάσχει και από οξεία μη επιπεπλεγμένη λοίμωξη ουροποιητικού.

Επιπεπλεγμένη λοίμωξη ουροποιητικού είναι η λοίμωξη που συμβαίνει σε ασθενείς με ανατομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες του ουροποιητικού, και προσβάλλει είτε τους νεφρούς ή την κύστη [7]. Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού στους άνδρες θεωρούνται συνήθως επιπεπλεγμένες, εφόσον μη επιπεπλεγμένες λοιμώξεις συμβαίνουν σχεδόν αποκλειστικά στις γυναίκες.

Υποτροπή είναι η λοίμωξη που συμβαίνει μετά τη χορήγηση θεραπείας, εξ αιτίας της παραμονής του ίδιου στελέχους στο ουροποιητικό.

Επαναλοίμωξη είναι η νέα λοίμωξη, με νέο μικροοργανισμό που προέρχεται εκτός ουροποιητικού, συνήθως από τη χλωρίδα του εντέρου

4. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Οι οδοί μόλυνσης του ουροποιογεννητικού συστήματος είναι τέσσερις [8]:

(1) Η ανιούσα οδός: είναι η σπουδαιότερη και πιο συχνή οδός μόλυνσης του ουροποιητικού. Τα μικρόβια εισέρχονται από το έξω στόμιο της ουρήθρας, κατευθύνονται στην κύστη και είτε παραμένουν εκεί ή κατευθύνονται στους νεφρούς. Έτσι γίνεται η μόλυνση και όταν χρησιμοποιούνται διάφορα ουρολογικά εργαλεία όπως καθετήρας, κυστεοσκόπιο.

(2) Η αιματογενής οδός: Αυτός ο τρόπος μόλυνσης του ουροποιητικού συστήματος δεν είναι συχνός και αφορά κυρίως τους νεφρούς, τον προστάτη και τους όρχεις. Στην αιματογενή μόλυνση τα μικρόβια από κάποια, εκτός ουροποιητικού, φλεγμονώδη εστία, δια μέσου του αίματος εισέρχονται στο ουροποιητικό.

(3) Η λεμφογενής οδός: Είναι δυνατόν διάφοροι μικροοργανισμοί να εισέλθουν στο ουροποιητικό σύστημα από τα λεμφαγγεία ή και από άλλα φλεγμαίνοντα όργανα (π.χ. εντέρου ή οπισθοπεριτοναϊκό απόστημα) και

(4) Απευθείας μόλυνση: Μετάδοση των μικροβίων στο ουροποιητικό σύστημα μπορεί να γίνει κατά συνέχεια ιστού από γειτονικά όργανα που φλεγμαίνουν (π.χ. εντέρου ή κόλπου).

Οι βασικότερες αιτίες πρόκλησης βακτηριουρίας είναι η απόφραξη σε οποιοδήποτε σημείο του ουροποιητικού που προκαλεί στάση και λίμναση των ούρων, με αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό αλλά και την αδύνατη απομάκρυνση των μικροβίων [9]. Επίσης, τα ξένα σώματα και κυρίως οι λίθοι, που εκτός από την απόφραξη που προκαλούν, αποτελούν και οι ίδιοι εστία μόλυνσης, η κάκωση.

Οι ουρολοιμώξεις προκαλούνται από μικρόβια της χλωρίδας του εντέρου, του περινέου και της ουρήθρας. Η συχνότητα τους μεταβάλλεται ανάλογα με τον τύπο της λοίμωξης (λοιμώξεις κοινότητας ή νοσοκομειακές λοιμώξεις) και ανάλογα από το υποκείμενο νόσημα (π.χ. νευρογενής κύστη, διαβήτης). Αυτά είναι [10]:

-Gram αρνητικά βακτηρίδια: όπως είναι το *E. coli* (75% - 95%), άλλα εντεροβακτηριακά όπως είναι *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*.

-Gram θετικοί κόκκοι: *Enterococcus spp*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus bovis*, *Aerococcus spp*.

-Gram αρνητικοί κόκκοι: *Neisseria gonorrhoeae* (γονοκοκκική ουρηθρίτιδα).

Τα αναερόβια μικρόβια σπάνια προκαλούν ουρολοιμώξεις. Άλλα σπανιότερα αίτια ουρολοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος είναι: *Ureoplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Corynebacterium urealyticum*,

Haemophilus influenzae, *Mycobacterium tuberculosis*, *Leptospira*, *Trichomonas vaginalis*, *Schistosoma haematovium*, *Strongyloides stercoralis*, *W. Bancrofti*.

Συχνά έχουμε ουρολοιμώξεις και από μύκητες, με σημαντικότερο εκπρόσωπο την *Candida*. Συμβαίνουν σε νοσοκομειακούς ηλικιωμένους ασθενείς με καθετήρα και μάλιστα όταν χορηγούνται πολλά αντιμικροβιακά και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Επίσης, πολλές φορές ουρολοιμώξεις προκαλούνται και από ορισμένους ιούς όπως αδενοϊοί (τύπου 11,21) και ο ιός BK (αιμορραγική κυστίτιδα). Η απομόνωση αυτών από τα ούρα είναι πολύ δύσκολη και απαιτείται ειδικό εργαστήριο.

Σημαντικό ρόλο επίσης παίζει η προσκολλητική ικανότητα των μικροοργανισμών στο βλεννογόνο του κόλπου [11]. Αυτή αυξάνει μετά την εμμηνόπαυση λόγω της έλλειψης οιστρογόνων. Η λοιμογόνος δύναμη των μικροοργανισμών καθορίζεται από συγκεκριμένα ινίδια του κυτταρικού τοιχώματος. Η προσκόλληση των βακτηρίων στα ουροεπιθηλιακά κύτταρα γίνεται αρχικά μέσω του ινιδίων τύπου 1. Αν διαθέτουν και P ινίδια τότε η προσκόλληση είναι πολύ ισχυρή και προκαλείται λοίμωξη.

Στην αντίθετη περίπτωση, η αρχική προσκόλληση δεν είναι ικανή να προκαλέσει λοίμωξη και τα βακτήρια θα αποβληθούν μαζί με τη βλέννη που αποτελεί το προστατευτικό στρώμα του ουροθηλίου.

5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΟΥΡΙΑΣ

Η συλλογή του δείγματος για τη διάγνωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας πρέπει να έχει γίνει με άσηπτο τρόπο και η μεταφορά στο εργαστήριο να είναι γρήγορη έτσι ώστε να περιοριστεί κατά το δυνατόν η ανάπτυξη των μικροβίων [12].

Ποσοτικά κριτήρια για τη διάγνωση σημαντικής βακτηριουρίας σε ασυμπτωματικό άτομο είναι: 1) τουλάχιστον 10^5 cfu/ml ούρων σε 15 δείγμα μέσης ούρησης και 2) τουλάχιστον 100 cfu/ml ούρων σε δείγμα από καθετηριασμένη κύστη. (Πίνακας 1). Σύμφωνα με τα κριτήρια της IDSA, η διάγνωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας στις γυναίκες τίθεται μόνον όταν απομονώνεται το ίδιο είδος μικροβίου σε ποσότητα τουλάχιστον 10^5 cfu/ml σε τουλάχιστον δύο διαφορετικά δείγματα ούρων.

Ο ποσοτικός ορισμός των 10^5 cfu/ml είχε προταθεί αρχικά από αρκετά παλαιές μελέτες. Σε αυτές τις μελέτες, η συγκέντρωση των 10^5 cfu/ml από δείγμα μέσης ούρησης επιβεβαιωνόταν σε ποσοστό μεγαλύτερο του 95% με καθετηριασμό της κύστης, ενώ, αντίθετα, χαμηλότερες συγκεντρώσεις δεν επαληθεύονταν συνήθως με καθετηριασμό.

Πίνακας 1: Διαγνωστικά κριτήρια ασυμπτωματικής βακτηριουρίας [12].

<i>Διαγνωστικά κριτήρια για ασυμπτωματική βακτηριουρία</i>
Δείγμα μέσης ούρησης Σε γυναίκες, δύο συνεχόμενα δείγματα με απομόνωση του ίδιου είδους σε ποσότητα τουλάχιστον 10 ⁵ cfu/ml ούρων Σε άνδρες, ένα δείγμα ούρων με απομόνωση ενός βακτηριακού είδους σε ποσότητα τουλάχιστον 10 ⁵ cfu/ml ούρων
Δείγμα από καθετηριασμό κύστης Σε γυναίκες και άνδρες, ένα δείγμα ούρων με απομόνωση ενός βακτηριακού είδους σε ποσότητα τουλάχιστον 10 ⁴ cfu/ml ούρων

Σε μελέτη επιπολασμού της βακτηριουρίας σε ασυμπτωματικές γυναίκες με έλεγχο πολλαπλών δειγμάτων ούρων, μία θετική καλλιέργεια στο πρώτο δείγμα παρέμενε θετική σε επόμενο δείγμα, συνήθως μετά από αρκετές ημέρες, μόνο στο 80% των περιπτώσεων [13]. Όταν υπήρχαν δύο συνεχόμενα θετικά δείγματα, ένα τρίτο δείγμα θα ήταν θετικό σε περισσότερα από 95% των δειγμάτων.

Όσον αφορά τον ορισμό της βακτηριουρίας στις γυναίκες, κάποιες μελέτες χρησιμοποιούν πιο αυστηρούς ορισμούς, απαιτώντας 3 θετικές ουροκαλλιέργειες με το ίδιο μικρόβιο σε διάστημα τριών εβδομάδων, ενώ άλλες μελέτες χρησιμοποιούν το κριτήριο της μιας θετικής ουροκαλλιέργειας. Εφόσον η παροδική βακτηριουρία είναι συχνή στις γυναίκες, συνιστάται η χρήση του ορισμού που απαιτεί δύο συνεχόμενες θετικές ουροκαλλιέργειες.

Στους άνδρες, τα κριτήρια για τη διάγνωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας δεν είναι τόσο συγκεκριμένα. Σε άνδρες που έχουν θετική ουροκαλλιέργεια με κάποιο

Εντεροβακτηριακό με τίτλο 10^5 cfu/ml, το αποτέλεσμα επαναλαμβανόταν μετά από 1 εβδομάδα στο 98% των ατόμων.

Εφόσον η παροδική βακτηριουρία δεν φαίνεται να είναι συχνή στους άνδρες, μία θετική ουροκαλλιέργεια στην προαναφερθείσα συγκέντρωση είναι αρκετή για τη διάγνωση της βακτηριουρίας. Σε άνδρες και γυναίκες, σε δείγμα που έχει ληφθεί με καθετηριασμό, η χαμηλότερη συγκέντρωση των 10^2 cfu/ml ορίζει τη βακτηριουρία.

Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, ασθενείς υπό διούρηση και ασθενείς με λοίμωξη από μικρόβια που δεν αναπτύσσονται εύκολα στην ουροκαλλιέργεια μπορεί να έχουν βακτηριουρία με χαμηλότερο τίτλο, αλλά δεν υπάρχουν συγκεκριμένα κριτήρια για αυτές τις περιπτώσεις.

Η σημασία της πυουρίας

Εξ αιτίας της συχνής συνύπαρξης πυουρίας και λοίμωξης, συνιστάται πάντα έλεγχος των ούρων για παρουσία λευκοκυττάρων [14]. Εν τούτοις, η αξιολόγηση αυτού του ευρήματος πρέπει να γίνεται με προσοχή. Δύο σημαντικές παράμετροι που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι η επιμόλυνση με κολπικές εκκρίσεις στις γυναίκες και η ποσότητα του υπερκειμένου στο οποίο επαναδιαλύεται το φυγοκεντρημένο ίζημα για τη μικροσκοπηση.

Η πυουρία έχει οριστεί ως τουλάχιστον 8000 λευκοκύτταρα ανά ml μη φυγοκεντρημένων ούρων, που αντιστοιχεί σε 2 έως 5 λευκοκύτταρα ανά οπτικό πεδίο σε φυγοκεντρημένο δείγμα. Ένας άλλος ορισμός απαιτεί πάνω από 20000 λευκοκύτταρα ανά ml ούρων σε γυναίκες με βακτηριουρία.

Η πυουρία αποτελεί ένδειξη φλεγμονής του ουροποιογεννητικού και είναι συχνή σε ασθενείς με ασυμπτωματική βακτηριουρία. Πυουρία συνυπάρχει με ασυμπτωματική βακτηριουρία στο 32% των νέων γυναικών, στο 30-70% εγκύων γυναικών, στο 70% διαβητικών γυναικών, στο 90% των ιδρυματισμένων ηλικιωμένων, στο 90% αιμοκαθαιρομένων, στο 30-75% ασθενών με βακτηριουρία και πρόσφατη τοποθέτηση ουροκαθετήρα και στο 50-100% ασθενών με μόνιμο ουροκαθετήρα.

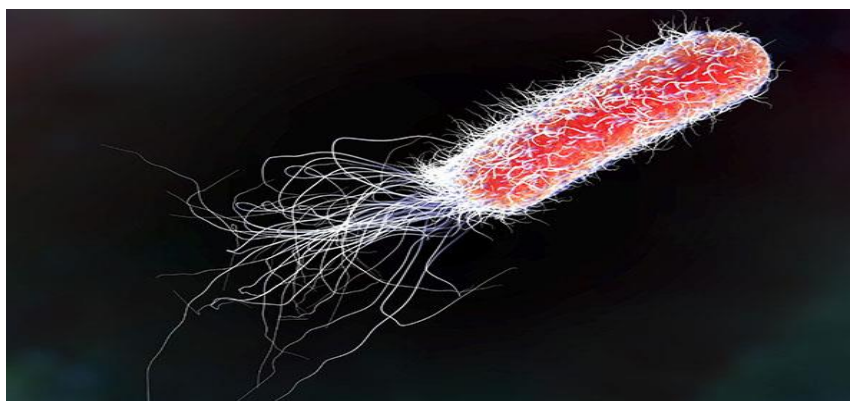
Επίσης, η πυουρία συνοδεύει και άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις του ουροποιογεννητικού σε ασθενείς με στείρες καλλιέργειες ούρων. Αυτές μπορεί να είναι λοιμώξεις, όπως η φυματίωση του ουροποιητικού και τα σεξουαλικά

μεταδιδόμενα νοσήματα, ή άλλες παθήσεις όπως η διάμεση νεφρίτιδα, η νεφρολιθίαση και ο καρκίνος του ουροποιητικού [15]. Επομένως, η παρουσία πυουρίας από μόνη της δεν είναι αρκετή για τη πρόβλεψη παρουσίας βακτηριουρίας και η παρουσία ή η απουσία της δεν βοηθά στη διαφορική διάγνωση ασυμπτωματικής βακτηριουρίας από συμπτωματική λοίμωξη.

Η δοκιμασία της εστεράσης των λευκοκυττάρων χρησιμοποιείται συχνά στην πρωτοβάθμια φροντίδα για την αξιολόγηση συμπτωμάτων του ουροποιητικού. Δεν είναι όμως χρήσιμη για την διάγνωση ουρολοίμωξης σε ασυμπτωματικό ασθενή. Η δοκιμασία εστεράσης των λευκοκυττάρων έχει ευαισθησία 75 έως 96% και ειδικότητα 94 έως 98% για την παρουσία πυουρίας, εν τούτοις, η πυουρία από μόνη της δεν είναι, όπως αναφέρθηκε, ειδική για ουρολοίμωξη.

6. ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΟΥΡΙΑΣ

Το *E. coli* είναι με διαφορά το συχνότερα απομονούμενο μικρόβιο από γυναίκες με βακτηριουρία, αν και με σχετικά μικρότερη συχνότητα από ό,τι στις συμπτωματικές ουρολοιμώξεις [16]. Τα στελέχη *E. coli* που απομονώνονται από ασυμπτωματικές γυναίκες χαρακτηρίζονται από ασθενέστερους παράγοντες λοιμογονικότητας από αυτά που απομονώνονται από ασθενείς με συμπτώματα.



Εικόνα 1: E. Coli [16].

Άλλα Εντεροβακτηριακά (όπως η *Klebsiella*) και άλλοι μικροοργανισμοί (όπως κοαγκουλάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι, Εντερόκοκκοι, Στρεπτόκοκκοι ομάδος Β και *Gardnerella vaginalis*) είναι επίσης συχνοί.

Στους άνδρες, τα Εντεροβακτηριακά, οι Εντερόκοκκοι και οι κοαγκουλάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι είναι τα συχνότερα απομονούμενα μικρόβια [17]. Σε μία επιδημιολογική μελέτη, σε ηλικιωμένους άνδρες με ασυμπτωματική βακτηριουρία, συχνότερα αίτια ήταν τα θετικά κατά gram μικρόβια, σε αντίθεση με άνδρες με συμπτωματική λοίμωξη, στους οποίους ήταν συχνότερα τα Εντεροβακτηριακά.

Όσον αφορά ασθενείς με ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού ή ιδρυματισμένα άτομα, παρατηρείται μεγαλύτερη ποικιλία μικροοργανισμών. Το *E. coli* παραμένει το συχνότερο αίτιο στις γυναίκες, ενώ στους άνδρες είναι συχνότερα άλλα αίτια όπως ο *Proteus mirabilis*. Άνδρες και γυναίκες που φέρουν μόνιμο ουροκαθετήρα συνήθως έχουν πολυμικροβιακή βακτηριουρία, η οποία συχνά περιλαμβάνει *P. aeruginosa* και μικροοργανισμούς που παράγουν ουρεάση, όπως *P. mirabilis*, *Providencia stuartii* και *Morganella morganii*.

Στον Πίνακα 2 αναφέρονται τα συχνότερα αίτια από μία επιδημιολογική μελέτη σε διαβητικές γυναίκες με ασυμπτωματική βακτηριουρία [18]. Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα αίτια αυτής σε μία επιδημιολογική μελέτη σε ηλικιωμένους.

Πίνακας 2: Αίτια ασυμπτωματικής βακτηριουρίας σε διαβητικές γυναίκες [18].

<i>Μικροοργανισμός</i>	<i>Αριθμός θετικών καλλιιεργειών (%)</i>
<i>E. coli</i>	64 (60,9)
<i>K. pneumoniae</i>	13 (12,4)
<i>Citrobacter spp.</i>	3 (2,8)
<i>Proteus spp.</i>	2 (1,9)
<i>S. agalactiae</i>	12 (11,4)
Σταφυλόκοκκοι κοαγκουλάση αρνητικοί	6 (5,7)
<i>G. vaginalis</i>	3 (2,8)
<i>E. faecalis</i>	2 (1,9)

Πίνακας 3: Αίτια ασυμπτωματικής βακτηριουρίας σε ηλικιωμένους [18].

<i>Μικροοργανισμός</i>	<i>Αριθμός θετικών καλλιιεργειών (%)</i>
<i>E. coli</i>	26 (49)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (2)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (2)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (2)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (2)
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (9)
Στρεπτόκοκκοι ομάδος Β	7 (13)
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	4 (8)
	3 (6)
Σταφυλόκοκκοι κοαγκουλάση αρνητικοί	2 (4)

Σε μία άλλη μελέτη σε ηλικιωμένα άτομα στην κοινότητα, το *E. coli* ήταν το αίτιο σε 44 από 64 ασθενείς (68,8%), σε 4 από 8 άνδρες (50%) και 40 από 56 γυναίκες (71,4%).

Η *Klebsiella pneumoniae* ήταν το δεύτερο σε συχνότητα αίτιο, σε 6 ασθενείς, όλες γυναίκες (9,4%). Όλα τα υπόλοιπα μικρόβια απομονώθηκαν σε ποσοστό μικρότερο του 5%. Επιπλέον, σε μία μελέτη σε ηλικιωμένους ασθενείς από γηροκομείο, τα απομονωθέντα μικρόβια κατά σειρά συχνότητας ήταν: *E. coli* (29,7%), *Klebsiella* (21,6%), *Providencia* (16,2%) και *Pseudomonas* (13,5%). Πολυμικροβιακή βακτηριουρία παρατηρήθηκε στο 21,6% των ασθενών.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα μικρόβια που απομονώνονται συχνότερα από ασθενείς με βακτηριουρία [19].

E. coli

Το *E. coli* είναι με διαφορά το συχνότερο αίτιο βακτηριουρίας και συμπτωματικής λοίμωξης, κυρίως στην κοινότητα και σε πρώτο επεισόδιο λοίμωξης. Είναι, επίσης, το συχνότερο αίτιο ασυμπτωματικής βακτηριουρίας σε όλες τις πληθυσμιακές ομάδες. Τα στελέχη *E. coli* με βιολογική σημασία μπορούν να καταταχθούν σε αποικιστές του γαστρεντερικού σωλήνα, σε εντεροπαθογόνα και εξωεντερικά παθογόνα.

Τα στελέχη που αποικίζουν τον πεπτικό σωλήνα έχουν συμβιωτική σχέση με τον ξενιστή και δεν προκαλούν λοίμωξη [20]. Τα περισσότερα από αυτά τα στελέχη ανήκουν στη φυλογενετική ομάδα A, όπως ορίζεται με multilocus enzyme electrophoresis και δεν διαθέτουν τους παράγοντες παθογονικότητας που χαρακτηρίζουν τα εντερικά και εξωεντερικά παθογόνα.

Σε αντίθεση με τα στελέχη αποικιστές, τα εντεροπαθογόνα δεν απομονώνονται από τον πεπτικό σωλήνα υγιών ατόμων, αποτελώντας υποχρεωτικά παθογόνα και προκαλώντας λοίμωξη όταν προσληφθούν από κάποιο ξενιστή [21]. Έξι παθογενετικές κατηγορίες έχουν περιγραφεί: Εντεροτοξινογόνο (EPEC), Εντεροαιμορραγικό ή παράγον τοξίνη Shiga (EHEC/STEC), Εντεροπαθογόνο (EPEC), Εντεροδιεισδυτικό (EIEC), Enteroaggregative (EAEC) και Diffusely Adherent (DAEC).

Ο καθένας από αυτούς τους παθογονικούς τύπους κατέχει ένα ιδιαίτερο συνδυασμό λοιμογόνων παραγόντων που προκαλούν το αντίστοιχο κλινικό σύνδρομο, ενώ δεν είναι ικανά να προκαλέσουν νόσο εκτός του πεπτικού σωλήνα.

Τέλος, τα εξωεντερικά παθογόνα είναι υπεύθυνα κυρίως για λοιμώξεις του ουροποιητικού αλλά και για ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, πνευμονία, μηνιγγίτιδα σε νεογνά και μετά από νευροχειρουργικές επεμβάσεις, οστεομυελίτιδα και λοιμώξεις ενδοαγγειακών καθετήρων. Ευθύνονται για άνω του 90% των λοιμώξεων του ουροποιητικού σε ασθενείς χωρίς ανατομικές ανωμαλίες ή επεμβατικούς χειρισμούς. Δεν φαίνεται να προκαλούν εντερικές λοιμώξεις, μπορούν όμως να αποικίζουν τον πεπτικό σωλήνα και αποτελούν το κυρίαρχο στέλεχος στο 20% των υγιών ατόμων.

Αν και προκαλούν κατά κανόνα λοιμώξεις της κοινότητας, παραμένουν το συχνότερα απομονούμενο Ενεροβακτηριακό είδος σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Η παρουσία πολλαπλών υποκειμένων νοσημάτων σχετίζεται, όπως είναι φυσικό, με δυσμενέστερη

έκβαση αυτών των λοιμώξεων, δεν αποκλείεται όμως βαρεία λοίμωξη ή και θάνατος ακόμα και σε προηγουμένως υγιή άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου.

Η ικανότητα αυτών των παθογόνων να προκαλούν λοίμωξη εξαρτάται από τη διείσδυσή τους σε εξωεντερικούς ιστούς, με συχνότερο το ουροποιητικό. Σε αντίθεση με τα στελέχη-αποικιστές, τα εξωεντερικά παθογόνα ανήκουν στις φυλογενετικές ομάδες B2 ή D και περιέχουν γονίδια που εκφράζουν μόρια συγκόλλησης (P και S fimbriae), συστήματα πρόσληψης σιδήρου (αεροβακτήνη), μηχανισμούς αποφυγής της άμυνας του ξενιστή (έλυτρο ή αντιγόνο O) και τοξίνες (αιμολυσίνη).

Συχνά τα γονίδια για αυτούς τους παράγοντες παθογονικότητας εντοπίζονται σε περιοχές που ονομάζονται pathogenicity-associated islands, κατ'αναλογία με αντίστοιχες περιοχές στα εντεροπαθογόνα *E. coli*. Πειράματα σε ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι, εξαιτίας αυτών των παραγόντων, τα στελέχη αυτά έχουν μεγαλύτερη λοιμογονικότητα από τα στελέχη αποικιστές. Συγκεκριμένα, τα type-1 fimbriae είναι υπεύθυνα για τον αποικισμό της ουροδόχου κύστης, όπου βρίσκονται υποδοχείς που περιέχουν μαννόζη, όπως η ουροπλακίνη.

Η σύνδεση των μικροβίων με αυτούς τους υποδοχείς, όπως έχει παρατηρηθεί με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, οδηγεί σε απόπτωση αυτών των επιφανειακών κυττάρων και σε έκθεση των εν τω βάθει κυττάρων στα μικρόβια [22]. Η παραγωγή των type-1 pili υπόκειται σε ρύθμιση από τα βακτηριακά κύτταρα, έτσι ώστε να παράγονται όταν είναι πιο χρήσιμο, δηλαδή στα πρώτα στάδια του αποικισμού του ουροποιητικού.

Η παρουσία των type-1 fimbriae δεν εξηγεί από μόνη της τη λοιμογονικότητα των ουροπαθογόνων στελεχών, εφόσον αυτοί οι παράγοντες υπάρχουν και στα μη παθογόνα στελέχη. Από τους άλλους παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με την ικανότητα αποικισμού του ουροποιητικού και πρόκλησης λοίμωξης σημαντικά είναι τα P fimbriae. Αυτοί οι παράγοντες συνδέονται σε γλυκοσφιγγολιπίδια που περιέχουν το δισακχαρίτη γαλακτόζη-α (1-4)-γαλακτόζη, στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων του νεφρού.

Ο ρόλος των P fimbriae στην παθογένεση των ουρολοιμώξεων ενισχύεται από το γεγονός ότι στελέχη με μετάλλαξη στο γονίδιο *papG* που παράγει μία πρωτεΐνη των P fimbriae αποίκιζαν το νεφρό πειραματοζώων για λιγότερο χρονικό διάστημα. Μελέτες σε στελέχη *E. coli* από λοιμώξεις ουροποιητικού έδειξαν ότι 60% των

στελεχών από κυστίτιδες, και 50 έως 90% των στελεχών από πυελονεφρίτιδες σε ενήλικες εκφράζουν P fimbriae.

Klebsiella

Οι περισσότερες λοιμώξεις από *Klebsiella* προσβάλλουν νοσηλευόμενους ασθενείς με αρκετά συνυπάρχοντα προβλήματα [23]. Συχνότερο παθογόνο είναι η *K. pneumoniae* και σπανιότερο η *K. oxytoca*. Είναι αρκετά συχνά αίτια ουρολοιμώξεων, αποτελώντας το δεύτερο, μετά το *E. coli*, αίτιο μικροβιαμίας με εστία το ουροποιητικό.

Η *K. pneumoniae* μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη σε άτομα προηγουμένως υγιή, όσο και σε άτομα με πολλαπλά υποκείμενα νοσήματα και ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού. Οι ουρολοιμώξεις από *Klebsiella* δεν παρουσιάζουν χαρακτηριστικά που να τις διακρίνουν από λοιμώξεις από άλλα παθογόνα.

Ο κυριότερος παθογενετικός παράγοντας της *Klebsiella* είναι το πολυσακχαριτιδικό έλυτρο, το οποίο διακρίνεται σε πάνω από 70 αντιγονικούς τύπους και είναι υπεύθυνο για την βλεννώδη σύσταση του μικροβίου κατά την ανάπτυξη σε θεραπευτικά υλικά. Ο μηχανισμός με τον οποίο το έλυτρο προάγει την παθογονικότητα του μικροβίου είναι η αναστολή της φαγοκυττάρωσης.

Παράλληλα, πιθανολογείται ότι το έλυτρο συμβάλλει στον αποικισμό του ουροποιητικού, σε συνδυασμό με την παραγωγή type-1 pili. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί σε πρόσφατες μελέτες ότι κάποια χαρακτηριστικά του μικροβίου σχετίζονται με μεγαλύτερη θνητότητα. Συγκεκριμένα, σε μία μελέτη, στελέχη με τον ορότυπο K1 ή K2, στελέχη με βλεννώδη φαινότυπο και στελέχη με την ικανότητα παραγωγής αεροβακτίνης προκαλούν σημαντικά μεγαλύτερη θνητότητα όταν ενοφθαλμιστούν σε ποντίκια.

Τέτοια στελέχη έχουν ενοχοποιηθεί για πρόκληση βαρείας πνευμονίας της κοινότητας, μηνιγγίτιδας, ηπατικού αποστήματος και ενδοφθαλμίτιδας. Επίσης, στελέχη με ορότυπο K1 και K2 απομονώνονται συχνότερα από ασθενείς με λοιμώξεις της κοινότητας. Ο βαθμός λοιμογονικότητας που προκαλείται από κάποιο αντιγόνο K πιθανώς να εξαρτάται από το περιεχόμενο του πολυσακχαρίτη του ελύτρου σε μαννόζη. Σε τύπους ελύτρου με υψηλή λοιμογονικότητα σε ζωικά μοντέλα, όπως ο K2, απουσιάζει η δομή μαννόζη-α-2/3-μαννόζη που υπάρχει σε τύπους χαμηλότερης

παθογονικότητας. Αυτές οι δομές αναγνωρίζονται από μία επιφανειακή λεκτίνη των μακροφάγων που προάγει τη φαγοκυττάρωση.

Επομένως, στελέχη χωρίς τη συγκεκριμένη δομή μπορεί να μην αναγνωρίζονται από τα φαγοκύτταρα και η φαγοκυττάρωση να μην είναι το ίδιο αποτελεσματική [24]. Επιπλέον, ο επιφανειοδραστικός παράγοντας προάγει τη φαγοκυττάρωση από τα κυψελιδικά μακροφάγα των στελεχών *Klebsiella* που περιέχουν έλυτρο με τη δομή μαννόζη-α-2/3-μαννόζη. Κάποια στελέχη που ανήκουν στον ορότυπο K2 δεν είναι τόσο λοιμογόνα όσο άλλα. Επομένως, και άλλοι παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της λοίμωξης από *Klebsiella*.

Στην ίδια μελέτη, διαπιστώθηκε ότι βλεννώδη στελέχη με ορότυπο K1 ή K2 ήταν πιο παθογόνα σε ποντίκια από στελέχη μη βλεννώδη με τους ίδιους ορότυπους, και μάλιστα, σε πολυπαραγοντική ανάλυση, το χαρακτηριστικό της βλεννώδους αποικίας σχετιζόταν περισσότερο με θνητότητα από ό,τι ο ορότυπος του ελύτρου.

Η *Klebsiella* είναι ανθεκτική στην αμπικιλίνη εξ αιτίας της παραγωγής μιας χρωμοσωμικής β-λακταμάσης, τύπου SHV. Επίσης, όπως θα αναφερθεί, τα νοσοκομειακά στελέχη παρουσιάζουν συχνά αντοχή σε πολλές ομάδες αντιβιοτικών εξ αιτίας της παραγωγής ευρέος φάσματος β-λακταμασών (ESBLs) αλλά και καρβαπενεμασών. Η διασπορά αυτών των στελεχών αποκτά σημαντικές διαστάσεις και αποτελεί σοβαρό πρόβλημα, εφόσον οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες.

Proteus, Providencia, Morganella

Ο *Proteus* είναι συχνό αίτιο ουρολοιμώξεων, τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς που φέρουν ουροκαθετήρα, ή με ανωμαλίες του ουροποιητικού. Τα συχνότερα είδη που απομονώνονται κλινικά δείγματα είναι ο *P. mirabilis* και ο *P. Vulgaris* [25]. Οι ουρολοιμώξεις από *Proteus* γενικά είναι βαρύτερες από αυτές που προκαλούνται από *E. coli*, με μεγαλύτερη συχνότητα πυελονεφρίτιδας, και το μικρόβιο απομονώνεται σχετικά συχνά από το αίμα.

Ο *Proteus* μπορεί να είναι το δεύτερο σε συχνότητα Εντεροβακτηριακό που αποικίζει τα ούρα. Η παθογένεια του αποικισμού των ούρων και της πρόκλησης λοίμωξης από *Proteus* έχει γίνει αντικείμενο εκτενούς μελέτης. Αυτοί οι μικροοργανισμοί παράγουν διάφορους τύπους pili, τα σημαντικότερα από τα οποία είναι τα MR/P fimbriae. Τα

MR/P fimbriae παρουσιάζουν αναλογίες με τα type-1 fimbriae του *E. coli*, συμβάλλοντας στην προσκόλληση του μικροβίου στα τοιχώματα της κύστης.

Ένας άλλος παράγοντας που αυξάνει τη λοιμογονικότητα του μικροβίου είναι η παραγωγή ουρεάσης, η οποία έχει σημαντικό ρόλο στον αποικισμό της κύστης και στη δημιουργία λίθων. Το συγκεκριμένο ένζυμο, υδρολύοντας την ουρία σε αμμωνία και διοξείδιο του άνθρακα, αλκαλοποιεί τα ούρα, οδηγώντας σε καθίζηση στρουβίτου και πρόκληση λιθίασης.

Επίσης, η παραγωγή ουρεάσης έχει συνδεθεί με την πρόκληση πυελονεφρίτιδας. Οι λίθοι δρουν ως ξένα σώματα στα οποία ενσωματώνονται τα μικρόβια και προκαλούν υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις.

Η θεραπεία των λοιμώξεων από *Proteus* συνήθως δεν παρουσιάζει προβλήματα, εφόσον είναι γενικά ευαίσθητα μικρόβια [26]. Έχουν όμως αναφερθεί με αυξανόμενη συχνότητα και πολυανθεκτικά στελέχη, ακόμη και στελέχη που παράγουν καρβαπενεμάση. Η θεραπεία των λοιμώξεων που προκαλείται από αυτά τα στελέχη παρουσιάζει επιπρόσθετη δυσκολία εξ αιτίας της ενδογενούς αντοχής του *Proteus* στην κολιμυκίνη και την τιγκεκυκλίνη.

Η *Providencia stuartii*, και σπανιότερα η *Providencia rettgeri*, είναι σχετικά σπάνιο μικρόβιο, απομονώνεται όμως με αυξημένη συχνότητα από τα ούρα ασθενών από γηροκομεία, που φέρουν μόνιμους ουροκαθετήρες. Σε τέτοιους ασθενείς, η *Providencia* μπορεί να απαντάται στην ίδια συχνότητα με τα πιο γνωστά παθογόνα. Στο 21 έως 61% των καλλιιεργειών από τα ούρα ασθενών με μόνιμους ουροκαθετήρες μπορεί να απομονώνεται *P. mirabilis* ή *P. stuartii*.

Οι λοιμώξεις που προκαλεί η *P. stuartii* μπορεί να επιπλακούν από βακτηριαιμία και σοβαρή σήψη. Υπάρχουν λίγες αναφορές νοσοκομειακών λοιμώξεων από *P. rettgeri*. Η *Providencia* είναι γενικά ανθεκτική στη γενταμικίνη και τομπραμυκίνη αλλά ευαίσθητη στην αμικασίνη. Το ποσοστό των ανθεκτικών μικροβίων αυξάνεται. Μπορεί να παράγει επαγωγίμη ευρέος φάσματος βλακταμάση.

Η *Morganella morganii* είναι ένα άλλο παθογόνο που απομονώνεται σπάνια από ουροκαλλιέργειες κυρίως νοσηλευομένων ασθενών. Είναι εγγενώς ανθεκτική σε αρκετά αντιμικροβιακά, όπως η αμπικιλίνη, οι κεφαλοσπορίνες πρώτης και δεύτερης

γενεάς, η ερυθρομυκίνη και η κολιστίνη. Παράγει AmpC χρωμοσωμική β-λακταμάση.

Enterobacter, Serratia, Citrobacter

Τα είδη *Enterobacter* που είναι υπεύθυνα για την πλειοψηφία των λοιμώξεων είναι τα *E. cloacae*, *E. aerogenes* και *E. Sakazakii* [27]. Συνήθως απομονώνονται από ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας που έχουν εκτεθεί σε πολλαπλά αντιβιοτικά. Προκαλούν συχνότερα λοιμώξεις του αναπνευστικού, ενοχοποιούνται όμως και στο ουροποιητικό. Λίγα είναι γνωστά για τους παθογενετικούς μηχανισμούς των λοιμώξεων από *Enterobacter*. Πιθανώς να ενέχεται η έκφραση type-1 fimbriae και αεροβακτίνης.

Τα στελέχη *Enterobacter* έχουν εγγενή αντοχή στην αμπικιλίνη και στις κεφαλοσπορίνες πρώτης και δεύτερης γενεάς, εξ αιτίας της παραγωγής επαγωγίμης AmpC χρωμοσωμιακής β-λακταμάσης. Επιπλέον, μεταλλαγμένα στελέχη που παράγουν υψηλά επίπεδα β-λακταμάσης εμφανίζονται με μεγάλη συχνότητα, με αποτέλεσμα τέτοια στελέχη να είναι ήδη παρόντα στους περισσότερους ασθενείς με την έναρξη της θεραπείας. Επομένως, δεν θα πρέπει να επιλέγονται κεφαλοσπορίνες τρίτης γενεάς για τη θεραπεία λοιμώξεων από *Enterobacter*, ακόμη και όταν το στέλεχος είναι φαινοτυπικά ευαίσθητο.

Σε αντίθεση με άλλα Εντεροβακτηριακά, η *Serratia* δεν αποτελεί συνήθως τμήμα της χλωρίδας και οι περισσότερες λοιμώξεις είναι εξωγενείς. Τα παθογόνα είδη για τον άνθρωπο είναι κυρίως η *S. marcescens* και σπανιότερα η *S. liquefaciens*. Συχότερη εστία λοιμώξεων για τη *Serratia* είναι το ουροποιητικό.

Τα στελέχη *Serratia* είναι ανθεκτικά στην αμπικιλίνη και στις κεφαλοσπορίνες πρώτης και δεύτερης γενεάς εξ αιτίας της παραγωγής μιας AmpC β-λακταμάσης αντίστοιχης με αυτής του *Enterobacter*. Εξ αιτίας της εκτεταμένης αντοχής σε πολλές κατηγορίες αντιμικροβιακών, η θεραπεία των λοιμώξεων από *Serratia* παρουσιάζει δυσκολίες.

Τα συχνότερα είδη *Citrobacter* είναι τα *C. freundii*, *C. diversus* και *C. amalonaticus*. Αυτά τα μικρόβια απομονώνονται κυρίως από το ουροποιητικό, και συνηθέστερα από ασθενείς που φέρουν μόνιμους καθετήρες. Παράγουν επαγωγίμες β-λακταμάσες κατ' αναλογία με το *Enterobacter* και τη *Serratia*.

Pseudomonas aeruginosa

Ο αποικισμός των ούρων από *P. aeruginosa* γενικά σχετίζεται με παρουσία ξένου σώματος όπως ουρολιθίασης, ουροκαθετήρα ή ουρητηρικού stent [28]. Επίσης, η *P. aeruginosa* είναι συχνότερη όταν υπάρχει απόφραξη του ουροποιητικού ή μετά από χειρουργικές επεμβάσεις ή χειρισμούς. Είναι συχνό αίτιο νοσοκομειακών ουρολοιμώξεων, αποτελώντας το 12% περίπου των λοιμώξεων αυτών.

Οι παραπληγικοί ασθενείς βρίσκονται σε ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο για αποικισμό και λοίμωξη από ψευδομονάδα, και η συχνή χρήση των αντιβιοτικών είναι ένας ακόμη παράγοντας κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς.

Το σημαντικότερο χαρακτηριστικό των λοιμώξεων του ουροποιητικού από *P. aeruginosa* είναι η συχνή εμφάνιση ανιούσας λοίμωξης και βακτηριαιμίας, με μεγάλη θνητότητα. Το ουροποιητικό είναι η εστία στο 40% των περιπτώσεων βακτηριαιμίας από *P. aeruginosa*. Οι περισσότερες ουρολοιμώξεις από *P. aeruginosa* θεωρούνται επιπλεγμένες λοιμώξεις και απαιτούν παρατεταμένη διάρκεια θεραπείας.

Συνήθως απαιτούνται 7 έως 10 ημέρες αντιμικροβιακής αγωγής, και τουλάχιστον 2 εβδομάδες για πυελονεφρίτιδα. Εφ' όσον υπάρχει η επιπλοκή της βακτηριαιμίας, η θεραπεία θα πρέπει να είναι ακόμη μεγαλύτερης διάρκειας.

Staphylococcus saprophyticus και άλλοι κοαγκουλάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι

Ο *S. saprophyticus* είναι το δεύτερο αίτιο λοίμωξης του ουροποιητικού, μετά το *E. coli*, σε νέες γυναίκες. Η μεγάλη πλειοψηφία των λοιμώξεων είναι μη επιπλεγμένες κυστίτιδες, αναφέρονται όμως και επιπλοκές όπως πυελονεφρίτις, βακτηριαιμία και ενδοκαρδίτις [29].

Σε μία μελέτη, ο *S. saprophyticus* απομονώθηκε από τα ούρα στο 22% νέων γυναικών με βακτηριουρία, με τη μεγαλύτερη συχνότητα (42,3%) σε γυναίκες ηλικίας 16 έως 25 ετών. Αντίθετα, άλλοι κοαγκουλάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι απομονώνονται συχνότερα από τα ούρα ασθενών μεγαλύτερης ηλικίας, συνήθως νοσηλευομένων, που φέρουν ουροκαθετήρα. Η προδιάθεση των νέων γυναικών στον αποικισμό με *S. saprophyticus* δεν έχει εξηγηθεί επαρκώς, υπάρχει όμως συσχέτιση με πρόσφατη

σεξουαλική επαφή, ενώ ο μικροοργανισμός απομονώνεται συχνά από τον κόλπο και το πεπτικό.

Μία επιδημιολογική μελέτη έδειξε ότι η επίπτωση του αποικισμού του ουρογεννητικού συστήματος από *S. saprophyticus* σε υγιείς γυναίκες είναι 6,9%, και του ορθού 40%. Η ικανότητα του *S. saprophyticus* να προσκολλάται στα ουροεπιθηλιακά κύτταρα είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή του *S. aureus* ή του *S. epidermidis*. Οι σημαντικότεροι παράγοντες παθογένειας είναι το λιποτειχοϊκό οξύ, μία αιμοσυγκολλητίνη και η παραγωγή εξωκυττάριας βλέννης.

Η θεραπεία των λοιμώξεων από *S. saprophyticus* γενικά δεν παρουσιάζει δυσκολίες εφ' όσον παρουσιάζει συνήθως ευαισθησία στα συχνά χρησιμοποιούμενα αντιμικροβιακά.

Εντερόκοκκος

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού είναι οι συχνότερες λοιμώξεις που προκαλούνται από Εντερόκοκκο (κυρίως *Enterococcus faecalis*, ο οποίος είναι υπεύθυνος για το 80% των λοιμώξεων) και τα ούρα η συχνότερη πηγή απομόνωσης Εντεροκόκκων στο μικροβιολογικό εργαστήριο [30].

Οι περισσότερες Εντεροκοκκικές λοιμώξεις είναι νοσοκομειακές και σχετίζονται με ουρολογικούς χειρισμούς ή τοποθέτηση ουροκαθετήρα, ενώ σπανιότερα εμφανίζονται στην κοινότητα με την μορφή κυστίτιδας ή πυελονεφρίτιδας. Επίσης, παρατηρούνται επιπλοκές όπως προστατίτιδα και περινεφρικό απόστημα. Η συχνότητα των λοιμώξεων από Εντερόκοκκο δείχνει να αυξάνεται τα τελευταία χρόνια. Η μικροβιαμία είναι σχετικά σπάνια επιπλοκή της λοίμωξης του ουροποιητικού από Εντερόκοκκο.

Ο αποικισμός του ουροποιητικού από τον Εντερόκοκκο φαίνεται να εξαρτάται από την ικανότητα προσκόλλησης στα κύτταρα των ουροφόρων οδών. Σε μία μελέτη αποδείχθηκε ότι στελέχη *E. faecalis* που απομονώθηκαν από ασθενή με ουρολοίμωξη προσκολλούνταν αποτελεσματικότερα σε επιθηλιακά κύτταρα του νεφρού από ό,τι στελέχη από ενδοκαρδίτιδα. Επιπλέον, μία επιφανειακή πρωτεΐνη που ονομάστηκε aggregation substance, της οποίας το γονίδιο είναι πλασμιδιακό, έχει κεντρικό ρόλο στην ικανότητα του Εντεροκόκκου να προσκολλάται στα κύτταρα των ουροφόρων οδών.

Η θεραπεία των λοιμώξεων από Εντερόκοκκο επιπλέκεται από το γεγονός ότι αυτοί οι μικροοργανισμοί εμφανίζουν αντοχή σε πολλαπλά αντιμικροβιακά και από τις ιδιαιτερότητες στην περιγραφή αυτής της αντοχής. Για παράδειγμα, είναι απαραίτητος ο έλεγχος για υψηλού επιπέδου αντοχή στις αμινογλυκοσίδες για να προσδιοριστεί η παρουσία συνέργειας μεταξύ β-λακταμών και αμινογλυκοσιδών. Η χρήση συνδυασμού αντιμικροβιακών ενδείκνυται στις περιπτώσεις βακτηριαμίας και ενδοκαρδίτιδας από Εντερόκοκκο, η αξία της όμως δεν είναι τεκμηριωμένη στις λοιμώξεις του ουροποιητικού.

7. ΑΜΥΝΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Με εξαίρεση το βλεννογόνο της ουρήθρας, το φυσιολογικό ουροποιητικό σύστημα είναι ανθεκτικό στον αποικισμό από βακτήρια και απομακρύνει αποτελεσματικά τα βακτήρια που εισέρχονται στην κύστη [31]. Οι αμυντικοί μηχανισμοί του ουροποιητικού περιγράφονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Αντιμικροβιακοί μηχανισμοί άμυνας του ουροποιητικού [31].

Ούρα (Οσμωτικότητα, pH, οργανικά οξέα)
Ροή των ούρων και ούρηση
Βλεννογόνο του ουροποιητικού (κυτταροκίνες, ντεφενσίνες)
Αναστολείς της προσκόλλησης των βακτηρίων
Πρωτεΐνη Tamm-Horsfall
Βλεννοπολυσακχαρίτες της κύστης
Ολιγοσακχαρίτες χαμηλού μοριακού βάρους
Εκκριτική IgA
Λακτοφερρίνη
Φλεγμονώδης απάντηση
Πολυμορφοπύρηνα
Κυτταροκίνες
Ανοσοποιητικό σύστημα
Χημική ανοσία
Κυτταρική ανοσία
Προστατικές εκκρίσεις

Τα ουροπαθογόνα προκαλούν την ενεργοποίηση της φλεγμονώδους απάντησης από τον ξενιστή. Η συστηματική παραγωγή IL-1β και IL-6 οδηγεί σε πυρετό και αντίδραση οξείας φάσης. Τα επίπεδα IL-6 στον ορό και στα ούρα αντικατοπτρίζουν τη βαρύτητα της λοίμωξης, με υψηλότερα επίπεδα στην πυελονεφρίτιδα και τη βακτηριαιμία. Η χημειοτακτική κυτταροκίνη IL-8 εκκρίνεται στην περιοχή της

φλεγμονής προκαλώντας πυουρία και την απομάκρυνση των μικροβίων, ενώ η έλλειψη του υποδοχέα της IL-8 συνδέεται με προδιάθεση σε οξεία πυελονεφρίτιδα.

Επιπλέον, η άμεση επαφή των βακτηρίων με τα ουροεπιθηλιακά κύτταρα οδηγεί σε καταστολή τους μέσω άλλων μηχανισμών. Αν και τα ούρα αποτελούν καλό καλλιεργητικό υλικό για τα μικρόβια, κατέχουν και κάποια αντιβακτηριακή δράση. Έχει αποδειχθεί ότι το χαμηλό pH, οι υψηλές συγκεντρώσεις ουρίας και η πολύ υψηλή ή χαμηλή οσμωτικότητα εμποδίζουν την ανάπτυξη των μικροβίων. Η παρουσία γλυκόζης ευνοεί, ενώ η παρουσία προστατικών εκκρίσεων αναστέλλει το βακτηριακό πολλαπλασιασμό.

Η πρωτεΐνη Tamm-Horsfall, η οποία παράγεται από τα κύτταρα του ανιόντος τμήματος της αγκύλης του Henle, δεσμεύει τα κύτταρα *E. coli* που παράγουν type 1 και S fimbriae, λειτουργώντας ως αντιβακτηριακός αμυντικός μηχανισμός που εμποδίζει την προσκόλληση των βακτηρίων στα επιθηλιακά κύτταρα. Σε μελέτες των αμυντικών μηχανισμών της κύστης, αποδείχθηκε ενεργός ρόλος του βλεννογόνου της κύστης στην αποτροπή της προσκόλλησης των βακτηρίων. Η προσκολλητικότητα των βακτηρίων διαπιστώθηκε ότι αυξάνεται με την απενεργοποίηση ενός επιφανειακού βλεννοπολυσακχαρίτη, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη φυσική αντοχή στην προσκόλληση, ανεξαρτήτως είδους μικροβίου.

Επομένως, μικρές συγκεντρώσεις βακτηρίων απομακρύνονται επιτυχώς από την κύστη, αλλά η παρουσία μεγαλύτερων συγκεντρώσεων θα οδηγεί σε εξουδετέρωση του μηχανισμού αυτού, σε αποικισμό και λοίμωξη. Στις γυναίκες, ο αποικισμός της εισόδου του κόλπου και της περιουρηθρικής περιοχής από Εντεροβακτηριακά είναι το σημαντικότερο βήμα στην παθογένεια των ουρολοιμώξεων και σχεδόν πάντα ο αποικισμός με το ίδιο στέλεχος προηγείται της σημαντικής βακτηριουρίας.

Μικροβιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η ουρήθρα, ο κόλπος και η περιουρηθρική περιοχή γυναικών με υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις είναι πιο συχνά αποικισμένα με μικρόβια [32]. Το χαμηλό pH του κόλπου είναι σημαντικός αμυντικός μηχανισμός. Έχει διαπιστωθεί ότι ορότυποι ουροπαθογόνου *E. coli* είναι πιο ανθεκτικοί σε χαμηλό pH από άλλους. Επίσης, έχει βρεθεί ότι το *E. coli* είναι γενικά πιο ανθεκτικό στις εκκρίσεις του κόλπου από ό,τι άλλα μικρόβια όπως ο *P. mirabilis* και η *P. aeruginosa*.

Επιπλέον, κάποιες γυναίκες με προδιάθεση σε ουρολοιμώξεις από E. coli δεν εκκρίνουν κάποια αντιγόνα με αποτέλεσμα τα ουροεπιθηλιακά τους κύτταρα να δεσμεύουν το E. coli με μεγαλύτερη ευκολία. Τέτοια αντιγόνα είναι τα αντιγόνα ομάδων αίματος ABH. Αντίθετα, άλλες μελέτες δείχνουν ότι ο αποικισμός είναι το ίδιο συχνός και σε γυναίκες χωρίς προδιάθεση σε λοιμώξεις.

8. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Το φύλο

Στις γυναίκες είναι ακόμη πιο συχνές η βακτηριουρία, γιατί η ουρήθρα τους βρίσκεται πιο κοντά στον πρωκτό, με αποτέλεσμα το μεγαλύτερο αποικισμό από gram αρνητικούς βακίλους του παχέος εντέρου [33]. Το 25% - 30% των γυναικών ηλικίας 20 - 40 ετών θα παρουσιάσει ένα τουλάχιστον επεισόδιο ουρολοίμωξης και 20% θα υποτροπιάσει. Όσον αφορά τους άνδρες, στους πρώτους μήνες της ζωής οι ουρολοιμώξεις είναι συχνότερες στα αγόρια λόγω συγγενών ανωμαλιών. Οι ουρολοιμώξεις είναι σπάνιες σε άνδρες ηλικίας 15 - 50 ετών, αλλά σε μεγάλη ηλικία λόγω υπερτροφίας του προστάτη οι ουρολοιμώξεις αυξάνονται.

Η σεξουαλική δραστηριότητα

Η σεξουαλική δραστηριότητα μπορεί να προκαλέσει την είσοδο μικροβίων στην κύστη με αποτέλεσμα να οδηγείται στη σημαντική αύξηση του αποικισμού με gram (+) βακτήρια και κίνδυνο λοίμωξης του ουροποιητικού. Επίσης, είναι δυνατόν, στις γυναίκες, εντερικά μικρόβια να απικοίσουν την ουρήθρα προκαλώντας οξείες λοιμώξεις (κυστίτιδα του μήνα του μέλιτος).

Κύηση

Ιδιαίτερα συχνές είναι οι ουρολοιμώξεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [34]. Πολλές περιπτώσεις πρόωρων τοκετών και νεογνικής θνησιμότητας είναι πιθανό να

οφείλονται σε ουρολοίμωξη κατά την εγκυμοσύνη και ιδιαίτερα σε ουρολοιμώξεις στις ανώτερες ουροφόρες οδούς.

Καθετηριασμός της ουροδόχου κύστης

Ο καθετηριασμός της ουροδόχου κύστης αποτελεί σημαντικό παράγοντα που προδιαθέτει σε βακτηριουρία, ιδιαίτερα σε άτομα που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο. Ακόμα και στην περίπτωση ενός και μόνο καθετηριασμού που γίνεται με όλες τις συνθήκες ασηψίας, παρατηρείται βακτηριουρία σε ποσοστό 1-2%. Σε ασθενείς με μόνιμο καθετήρα παρατηρείται βακτηριουρία σε ποσοστό 95% την 4η ημέρα από την τοποθέτηση του καθετήρα.

Νευρογενής δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης

Διαταραχές του νευρομυϊκού μηχανισμού της ουροδόχου κύστης έχουν ως αποτέλεσμα την κατακράτηση ούρων στην κύστη, γεγονός που ευνοεί την ανάπτυξη ουρολοιμώξεως.

Οι διαταραχές αυτές της λειτουργίας της κύστης μπορεί να οφείλονται σε συγγενείς ανωμαλίες, π.χ. δισχιδής ράχη, σε νοσήματα του νευρικού συστήματος, π.χ. σκλήρυνση κατά πλάκας, ή σε άλλα νοσήματα, π.χ. σακχαρώδης διαβήτης.

Χρόνια νοσήματα

Χρόνια νοσήματα που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη ουρολοιμώξεων είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και η δρεπανοκυτταρική αναιμία. Ο διαβήτης προκαλεί νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος με αποτέλεσμα τη νευρογενή δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης και την κατακράτηση ούρων. Η δρεπανοκυτταρική αναιμία προδιαθέτει στην ανάπτυξη πυελονεφρίτιδας, πιθανώς επειδή τα ερυθρά αιμοσφαίρια προκαλούν μικροεμβολές στο αγγειακό σύστημα του νεφρού.

Η μεγάλη ηλικία

Οι ουρολοιμώξεις είναι πιο συχνές στην τρίτη ηλικία. Παράγοντες που συμβάλλουν στην αυξημένη συχνότητα των ουρολοιμώξεων στους ηλικιωμένους φαίνεται ότι είναι η αποφρακτική ουροπάθεια από υπερτροφία του προστάτη και η απώλεια της αντιμικροβιακής δραστηριότητας του προστατικού υγρού στους άντρες, η ανεπαρκής κένωση της κύστης από πρόπτωση της μήτρας στις γυναίκες και διάφορες νευρομυϊκές διαταραχές ή ο καθετηριασμός της κύστης σε αμφότερα τα φύλα.

9. ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΟΥΡΙΑΣ

Η ασυμπτωματική βακτηριουρία είναι συχνή, με την επίπτωσή της να ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και την παρουσία ανατομικών ανωμαλιών [35]. Για τις υγιείς γυναίκες, η επίπτωση αυξάνει με την ηλικία, από 1% σε κορίτσια σχολικής ηλικίας σε >20% σε υγιείς γυναίκες άνω των 80 ετών. Στις γυναίκες υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ βακτηριουρίας και σεξουαλικής δραστηριότητας.

Σε μία μελέτη, η επίπτωση ήταν 4,6% σε προεμμηνόπαυσιακές σεξουαλικά ενεργές γυναίκες και μόνο 0,7% σε μοναχές αντίστοιχης ηλικίας. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε σεξουαλικά ενεργές γυναίκες στην οποία συνελέχθησαν 2 έως 10 δείγματα για καλλιέργεια από κάθε γυναίκα, ένα αρκετά σημαντικό ποσοστό, 22%, είχε τουλάχιστον ένα θετικό δείγμα με $\geq 10^5$ CFU/ml, ενώ δύο θετικά δείγματα, πληρώντας τα κριτήρια της IDSA για τη διάγνωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας, είχε μόνο το 5%. Η εκτιμώμενη επίπτωση της βακτηριουρίας στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν 0,39 έως 0,53 επεισόδια ανά άτομο ανά έτος.

Ένα άλλο εύρημα της μελέτης ήταν ότι μικρότερες συγκεντρώσεις μικροβίων (10 έως 10^5 cfu/ml) ήταν πολύ πιο συχνές στον πληθυσμό (36%).

Η εγκυμοσύνη δεν σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα βακτηριουρίας (2-7%). Αντίθετα, η βακτηριουρία είναι συχνότερη σε διαβητικές γυναίκες, με μία επίπτωση 8-14%, και συνήθως σχετίζεται με τη διάρκεια του διαβήτη και την παρουσία των διαφόρων επιπλοκών του, και λιγότερο με τον πρόσφατο γλυκαιμικό έλεγχο [36].

Μία μελέτη ανέλυσε τέσσερις κατηγορίες γυναικών: 337 ασυμπτωματικές γυναίκες, 54 ασυμπτωματικές διαβητικές γυναίκες, 52 ασυμπτωματικές γυναίκες με κυστοκήλη και 74 ασθενείς με τη διάγνωση της πυελονεφρίτιδας.

Χρησιμοποιώντας το όριο των 10^5 cfu/ml, βακτηριουρία παρατηρήθηκε σε 6% των υγιών, στο 18% των διαβητικών, στο 23% των γυναικών με κυστοκήλη και στο 95% αυτών με πυελονεφρίτιδα. Στους διαβητικούς άνδρες δεν φαίνεται να αυξάνει η επίπτωση της βακτηριουρίας σε σχέση με τους μη διαβητικούς.

Η βακτηριουρία είναι σπάνια σε νέους άνδρες, με επίπτωση κάτω του 1% μέχρι την ηλικία των 60 ετών, και κάτω του 3% μέχρι την 63 ηλικία των 65 ετών. Ασθενείς όμως με χρόνιες παθήσεις που χαρακτηρίζονται από διαταραχές στην κένωση της κύστης ή που απαιτούν ουρολογικούς χειρισμούς παρουσιάζουν πολύ μεγαλύτερη συχνότητα βακτηριουρίας, ανεξαρτήτως φύλου.

Είναι χαρακτηριστικό ότι ασθενείς με πρόσφατη τοποθέτηση καθετήρα κύστεως αποκτούν βακτηριουρία με ρυθμό 2-7% την ημέρα, ενώ άτομα που φέρουν χρονίως ουροκαθετήρα ή ουρητηρικό stent είναι σχεδόν πάντα βακτηριουρικοί. Επίσης, ασθενείς με κακώσεις του νωτιαίου μυελού έχουν επίπτωση άνω του 50%, ανεξαρτήτως του αν η κένωση της κύστης επιτυγχάνεται με διαλείποντα καθετηριασμό ή με σφιγκτηροτομή. Στον Πίνακα 5 καταγράφεται η συχνότητα της βακτηριουρίας σε διάφορους πληθυσμούς.

Πίνακας 5: Επίπτωση ασυμπτωματικής βακτηριουρίας σε διάφορους πληθυσμούς [36].

<i>Πληθυσμός</i>	<i>Επίπτωση, %</i>
Υγιείς, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	1-5
Έγκυες γυναίκες	1,9-9,5
Μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 50-70 ετών	2,8-8,6
Διαβητικοί ασθενείς	
Γυναίκες	9-27
Άνδρες	0,7-11
Άτομα πάνω από 70 ετών στην κοινότητα	
Γυναίκες	10,8-16
Άνδρες	3,6-19
Ηλικιωμένα, ιδρυματισμένα άτομα	
Γυναίκες	25-50
Άνδρες	15-40

ΣΚΟΠΟΣ - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Σκοπός της ανασκοπικής αυτής μελέτης είναι η παρουσία ασυμπτωματικής βακτηριουρίας σε γυναίκες που κυοφορούν, πώς αυτή επηρεάζει την εξέλιξη της κύησης, τις πιθανές επιπλοκές και τις επιπτώσεις στο έμβρυο και το νεογνό.

Μελετήθηκαν 8 ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπως PUBMED, WebMD, Wikipedia, EMBASE, embio, Medlab, American Society of Obstetrics-Gynecology, MedLine.

Χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά, όπως: Βακτηριουρία, πυελονεφρίτιδα, επιπλοκές, κύηση, θεραπεία. Από την ανασκόπηση προέκυψαν: 68 βιβλιογραφικές αναφορές (65 αγγλικής και 3 ελληνικής βιβλιογραφίας).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Με δεδομένο ότι κατά την εγκυμοσύνη επισυμβαίνουν φυσιολογικές βιοχημικές και ανατομικές μεταβολές τόσο σε συστηματικό όσο και σε τοπικό επίπεδο. Η φυσιολογική προσαρμογή στην κύηση περιλαμβάνει ένα σύμπλεγμα μεταβολών που αφορούν κυρίως στο κυκλοφορικό, ορμονικό και ανοσοβιολογικό σύστημα που στοχεύουν από τη μία πλευρά στην εξασφάλιση σταθερού και ιδανικού περιβάλλοντος για την ανάπτυξη του κηήματος και από την άλλη στην αποτελεσματική προστασία του μητρικού οργανισμού [37].

Η γνώση των φυσιολογικών μεταβολών κατά την εγκυμοσύνη είναι απαραίτητη για την κατανόηση των νοσηρών καταστάσεων που μπορεί να συμβούν σε αυτήν. Στην παρούσα πτυχιακή εργασία με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία των σύγχρονων βιβλιογραφικών αναφορών επιχειρείται μία σύντομη ανασκόπηση της ασυμπτωματικής βακτηριουρία κατά την κύηση αναφορικά με την αιτιοπαθογένεια, τη διάγνωση, την πρόγνωση καθώς και τις βασικές αρχές αντιμετώπισης των εγκύων αυτών, η ορθή γνώση των οποίων είναι σε θέση να διασφαλίσει κατά το μέγιστο δυνατό την καλύτερη υγεία για την μητέρα και το καλύτερο περιγεννητικό αποτέλεσμα.

Ως **ασυμπτωματική βακτηριουρία** ορίζεται η ανεύρεση παθογόνων μικροβίων σε συγκέντρωση μεγαλύτερη των 100.000/ ml σε καλλιέργεια ούρων εγκύων γυναικών οι οποίες δεν φέρουν συμπτώματα από το ανώτερο ή το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα [38]. Ο παραπάνω ορισμός είναι συμβατικός και αφορά αποκλειστικά στις ασυμπτωματικές έγκυες δεδομένου ότι οι μικρότερες συγκεντρώσεις μικροβίων είναι δυνατόν να αντιπροσωπεύουν ακόμη και ενεργό λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος.

Γενικά, η συχνότητα εμφάνισης της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατά την κύηση υπολογίζεται ότι αφορά περίπου το 20% του συνόλου των εγκύων γυναικών. Οι περισσότεροι πιστεύουν ότι η εγκυμοσύνη αυξάνει ελάχιστα την βακτηριουρία στις γυναίκες. Η ανεπαρκής όμως αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατά τη διάρκεια της κύησης εκτιμάται ότι αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο **εκδήλωσης πυελονεφρίτιδας** και το κίνδυνο **έναρξης πρόωρου τοκετού**.

Πρόσφατα, η Perera και οι συνεργάτες της αναλύοντας τα αποτελέσματα των ερευνών τους έδειξαν ότι η ασυμπτωματική βακτηριουρία αφορά το 3,6% του

πληθυσμού των κυήσεων. Τελευταία, ο Obirikorang και οι συνεργάτες του σε πρόσφατη μελέτη τους έδειξαν ότι η επίπτωση της ασυμπτωματική βακτηριουρία σε επί του συνόλου των κυήσεων είναι 9,5%. Η ασυμπτωματική βακτηριουρία είναι πιο συχνή στις διαβητικές έγκυες καθώς και σε εκείνες που είναι χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου.

Ανατομία της ουροδόχου κύστεως και της γυναικείας ουρήθρας

Για να γίνει κατανοητό το πρόβλημα των λειτουργικών διαταραχών και των ουροδυναμικών μεταβολών κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι απολύτως απαραίτητο να γνωρίζουμε βασικά στοιχεία της ανατομίας και της φυσιολογίας του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος [39].

Η ουροδόχος κύστη

Είναι ένα κοίλο μωδές και κατά κύριο λόγο ενδοπυελικό όργανο, του οποίου η βασική λειτουργία είναι η αποθήκευση και ενεργητική αποβολή των ούρων. Η ουροδόχος κύστη διακρίνεται στο σώμα και τον θόλο, το τρίγωνο την κυστεοουρητηρική συμβολή και τον αυχένα. Το περιτόναιο καλύπτει την ουροδόχο κύστη από την κορυφή μέχρι τις εισόδους των ουρητήρων.

Το τοίχωμά της αποτελείται από τρεις χιτώνες [40].

1. Από έναν εξωτερικό από συνδετικό ιστό
2. Από τον μυϊκό χιτώνα (εξωστήρας μυς), και
3. Από τον βλεννογόνο που επικαλύπτει το εσωτερικό του οργάνου

Εξωστήρας μυς

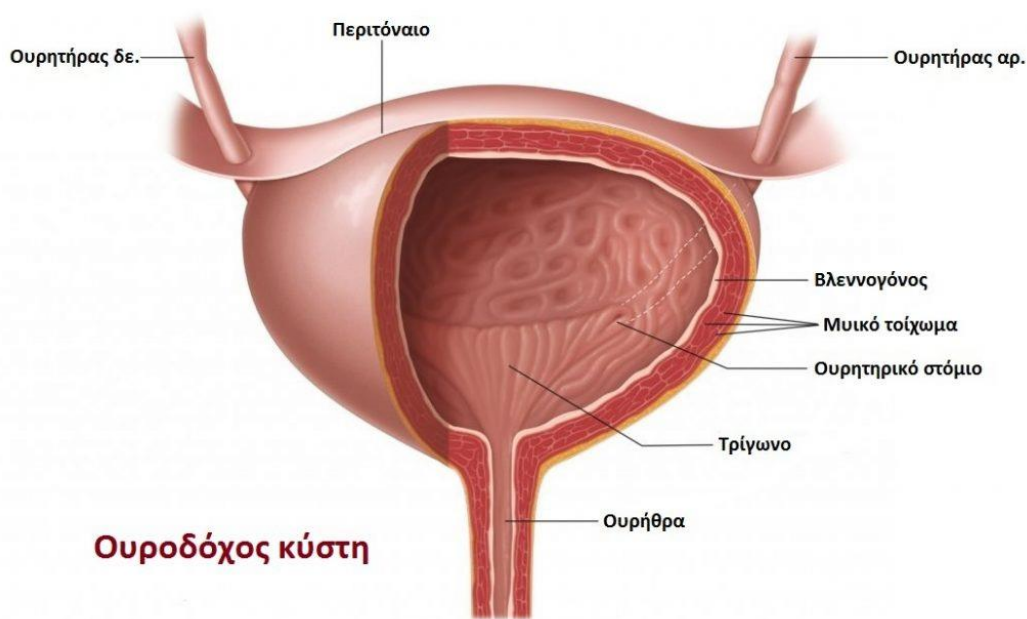
Αποτελείται από τρεις στιβάδες.

α) Έσω επιμήκης. Οι μυϊκές δεσμίδες της στοιβάδας αυτής φέρονται προς διάφορες κατευθύνσεις. Κοντά στον αυχένα συγκεντρώνονται κυρίως στην πρόσθια επιφάνειά του και συνεχίζονται μέσα στην ουρήθρα, αποτελώντας την εσωτερική της στοιβάδα 1.

β) Μέση κυκλοτερής. Αποτελείται από μυϊκές δεσμίδες που φέρονται εγκάρσια και αναπτύσσονται ιδιαίτερα στο πρόσθιο και κάτω τοίχωμα της κύστης. Στο πρόσθιο χείλος του αυχένα οι ίνες αυτές φέρονται κυκλικά και σχηματίζουν κωνοειδή

δακτύλιο. Χαρακτηριστικό της στοιβάδας αυτής είναι ότι οι ίνες της δεν επεκτείνονται μέσα στο τοίχωμα της ουρήθρας.

γ) Έξω επιμήκης. Αναπτύσσεται κυρίως στο πρόσθιο και οπίσθιο τοίχωμα της κύστης. Οι μυϊκές δεσμίδες της εξωτερικής πλευράς σχηματίζουν πάλι, διατασσόμενες ακτινοειδώς, την έξω επιμήκη στιβάδα. Τέλος ορισμένες μυϊκές ίνες από αυτήν τη μυϊκή στιβάδα, περιβάλλουν κυκλικά το εγγύς τμήμα της ουρήθρας σχηματίζοντας την έξω μυϊκή στιβάδα αυτής (Εικόνα 2).



Εικόνα 2: Ανατομία ουροδόχου κύστεως [40].

Κυστικό τρίγωνο και κνστεοουρητηρική συμβολή

Οι ουρητήρες εισέρχονται στην κύστη από το οπίσθιο τοίχωμά της και πορεύονται μέσα στο τοίχωμά της σε μήκος 1,5 - 2 εκ. πριν καταλήξουν στα ουρητηρικά στόμια. Στον πυθμένα μεταξύ των εκβολών και των δυο ουρητήρων και του στομίου της ουρήθρας, σχηματίζεται το κυστικό τρίγωνο [41]. Η μυϊκή δομή του τριγώνου αποτελείται από δυο διακριτές μυϊκές στοιβάδες, που πολλές φορές περιγράφονται και σαν επιπολής και εν τω βάθει μυς του τριγώνου. Ο τελευταίος (εν τω βάθει μυς) προέρχεται από τον εξωστήρα και αποτελεί ουσιαστικά το οπίσθιο και κάτω τμήμα αυτού.

Ο επιπολής μυς του τριγώνου είναι ένα μορφολογικά ξεχωριστό τμήμα του τριγώνου, που αποτελείται από μυϊκές ίνες σχετικά μικρότερες από αυτές του εξωστήρα, οι οποίες συνεχονται με τα μυϊκά στοιχεία του ενδοτοιχωματικού ουρητήρα. Η μυϊκή αυτή στιβάδα είναι σχετικά λεπτή, ενώ παχύνεται αντίστοιχα με το άνω όριό της, όπου σχηματίζει τη μεσοουρητηρική πτυχή, καθώς και αντίστοιχα προς τα ουρητηρικά στόμια. Ο επιπολής μυς του τριγώνου συνέχεια με το μυϊκό τοίχωμα της οπίσθιας ουρήθρας.

Ο αυχένας της κύστης στη γυναίκα

Οι λείες μυϊκές ίνες αυτής της περιοχής είναι διαφορετικές ιστολογικά και ιστοχημικά από τις μυϊκές ίνες του εξωστήρα. Έτσι οι μεγάλης διαμέτρου δεσμίδες του εξωστήρα μεταπίπτουν σε μικρότερης διαμέτρου δεσμίδες στην περιοχή του αυχένα [42]. Γι' αυτό το λόγο ο αυχένας της κύστης πρέπει να θεωρείται ως ξεχωριστή λειτουργική μονάδα.

Υπάρχουν χαρακτηριστικές διαφορές στη διάταξη των μυϊκών ινών μεταξύ ανδρών και γυναικών. Στη γυναίκα οι μυϊκές δεσμίδες δεν έχουν κυκλωτερή διάταξη αλλά επιμήκη λοξή και έτσι επεκτείνονται στο τοίχωμα της ουρήθρας. Συνεπώς η γυναίκα στερείται ενεργητικού σφιγκτηριακού μηχανισμού στον αυχένα της κύστης, αν και αυτός συμπεριφέρεται σαν παθητικός σφιγκτήρας, καθ' ότι σε φυσιολογικό άτομο δεν ανοίγει, αν δεν συσπασθεί ταυτόχρονα και ο εξωστήρας μυς.

Ο αυχένας της κύστης της γυναίκας δεν έχει την πλούσια συμπαθητική νεύρωση που έχει ο ανδρικός αλλά έχει αρκετές παρασυμπαθητικές ίνες. Αυτό πιθανώς ερμηνεύεται από το γεγονός ότι η περιοχή αυτή στην γυναίκα δεν έχει και ταυτόχρονη γεννητική λειτουργία.

Ο βλεννογόνος της κύστης

Η κύστη εσωτερικά καλύπτεται από πολύστοιβο μεταβατικό επιθήλιο, που γρήγορα μεταβάλλεται από υψηλό σε χαμηλό κυλινδρικό ανάλογα με τις μεταβολές του όγκου της. Έτσι όταν η κύστη είναι άδεια, ο βλεννογόνος σχηματίζει βαθειές ρυτίδες· ενώ όταν είναι γεμάτη, γίνεται λείος. Ο βλεννογόνος του κυστικού τριγώνου προσφύεται

στερά στη μυϊκή στοιβάδα, αλλά στις άλλες θέσεις προσφύεται χαλαρά. Έτσι η περιοχή του τριγώνου εμφανίζεται πάντοτε λεία. Μερικές φορές στην περιοχή των ουρητηρικών στομίων και του έσω στομίου της ουρήθρας απαντώνται αδένες που παράγουν βλέννη. Στις ενήλικες γυναίκες αρκετά συχνά συναντάται πλακώδης μεταπλασία κολπικού τύπου χωρίς κερατινοποίηση, ιδιαίτερα στην περιοχή του τριγώνου.

Γυναικεία ουρήθρα

Αυτή έχει μήκος 3 - 4 εκ. και διάμετρο αυλού 6 χιλ. και πορεύεται πίσω από την ηβική σύμφυση με φορά προς τα εμπρός και κάτω και επικάθεται σταθερά στο πρόσθιο τοίχωμα του κόλπου. Εμφανίζει δε δύο στόμια: το έσω και το έξω ανάμεσα στα οποία βρίσκεται το σώμα της. Ο αυλός της σε εγκάρσια διατομή εμφανίζει σχήμα ατρακτοειδές.

Εκτός από την ώρα της ούρησης, το πρόσθιο και το οπίσθιο τοίχωμα της ουρήθρας ευρίσκονται σε επαφή και το επιθήλιο διατάσσεται σε επιμήκειες πτυχές. Το τοίχωμα της ουρήθρας αποτελείται από δυο στοιβάδες [43]:

- Έσω επιμήκη που αποτελεί συνέχεια της έσω επιμήκους μυϊκής στοιβάδος της κύστης και
- Έξω κυκλωτερή, συνέχεια της έξω επιμήκους στοιβάδος.

Κατά το μέσο τριτημόριο εμφανίζει ένα δακτύλιο από γραμμωτές μυϊκές ίνες, ο οποίος είναι ατελής κατά το οπίσθιο τμήμα του και αποτελεί τον βουλητικό σφιγκτήρα. Από λειτουργική άποψη φαίνεται ότι οι ίνες που τον αποτελούν είναι ικανές για παρατεταμένη εφαρμογή πίεσης σύγκλεισης στον αυλό της ουρήθρας. Οι λείες μυϊκές δεσμίδες καταλήγουν στον υποδόριο λιπώδη ιστό γύρω από το έξω στόμιο της ουρήθρας. Το επιθήλιο είναι κατ' αρχάς μεταβατικό, που μεταπίπτει σε πολύστοιβο πλακώδες με νησίδες πολύστοιβου κυλινδρικού, καθώς πορεύεται προς το έξω στόμιο.

Η νεύρωση της γυναικείας ουρήθρας προέρχεται από το φυτικό αλλά και το ζωικό νευρικό σύστημα. Σ' όλο το μήκος της ουρήθρας υπάρχουν παρασυμπαθητικές χολινεργικές καθώς και α- αδρενεργικές απολήξεις. Σωματικές ίνες από το αιδοϊκό νεύρο νευρώνουν τον βουλητικό σφιγκτήρα. Ο βλεννογόνος της ουρήθρας ιδιαίτερα

κατά το οπίσθιο τριτημόριο είναι παχύς και συμβάλλει στη σύμπτωση των τοιχωμάτων της ουρήθρας, έτσι ώστε αυτή να «κλείνει».

Νεύρωση της ουροδόχου κύστης

Η ουροδόχος κύστη νευρούται τόσο από το φυτικό νευρικό σύστημα όσο και από το ζωικό νευρικό σύστημα διά του αιδοϊκού νεύρου [44]. Το συμπαθητικό (συμπαθητικές ίνες) ξεκινά από τα κύτταρα των έξω πλαγίων κεράτων των Θ11, Θ12 και Ο1 - Ο2 νευροτομιών και κατέρχεται μέσα από το συμπαθητικό στέλεχος στην αρχή και στα οσφυϊκά συμπαθητικά νεύρα κατόπιν, για να καταλήξει στο άνω υπογάστριο πλέγμα. Αυτό τελικά χορηγεί κλάδους που εισέρχονται στο πυελικό πλέγμα.

Το κυστικό πλέγμα είναι κύρια προέκταση του πυελικού, χορηγεί ίνες προς την κύστη και την ουρήθρα. Οι συμπαθητικές ίνες βοηθούν την πλήρωση της κύστης χαλαρώνοντας τον εξωστήρα. Το παρασυμπαθητικό (παρασυμπαθητικές ίνες) προέρχεται από τα Ι2- Ι4 νευροτόμια που σχηματίζουν το πυελικό παρασυμπαθητικό πλέγμα και μέσω του κυστικού πλέγματος καταλήγει στην κύστη (εξωστήρα). Η αυτόνομη παρασυμπαθητική νεύρωση είναι η σπουδαιότερη. Μικρά αυτόνομα γάγγλια υπάρχουν τόσο στα στελέχη του κυστικού πλέγματος όσο και στους πλέον βαθύτερους κλάδους (εικόνα 3).



Εικόνα 3: Νεύρωση κατώτερου ουροποιητικού [44].

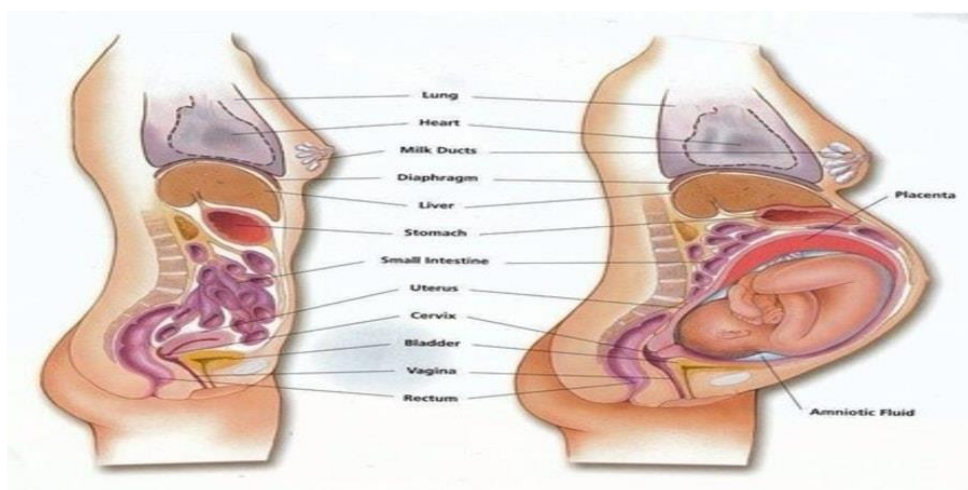
Η κινητική νεύρωση του εξωστήρα παρέχεται από τις παρασυμπαθητικές ίνες (όλες χολινεργικές), ενώ του τριγώνου από τις συμπαθητικές (κυρίως αδρενεργικές). Όσον αφορά την αισθητική νεύρωση πιστεύεται ότι η μεν αίσθηση της τάσεως και

πλήρωσης της ουροδόχου κύστης μεταφέρεται με την παρασυμπαθητική νεύρωση, ενώ οι αισθήσεις πόνου, αφής και θερμοκρασίας με την συμπαθητική. Οι συμπαθητικές νευρικές απολήξεις στον αυχένα και το πρώτο τμήμα της ουρήθρας είναι στην πλειοψηφία τους α - αδρενεργικές, ενώ στον υπόλοιπο εξωστήρα β - αδρενεργικές.

Μεταβολές στο κατώτερο ουροποιητικό σύστημα κατά τη διάρκεια της κύησης

Ουροδόχος κύστη

Η ουροδόχος κύστη, επειδή είναι σε στενή ανατομική σχέση με τον τράχηλο και το κατώτερο τμήμα της μήτρας, εκτοπίζεται προς τα μπροστά και προς τα πάνω, καθώς μεγαλώνεται η μήτρα [45]. Έτσι καθώς η εγκυμοσύνη εξελίσσεται, η ουροδόχος κύστη γίνεται περισσότερο ένα ενδοκοιλιακό όργανο και λιγότερο ένα πυελικό. Η κύστη συμμετέχει σε μια γενικευμένη υπεραιμία των οργάνων της πυέλου και η επιφάνεια του βλεννογόνου συχνά παρουσιάζει συμφόρηση και ηυξημένο μέγεθος με ελικοειδή αγγεία. Κάποιου βαθμού υπερτροφία των μυών, πιθανώς σαν αποτέλεσμα οιστρογονικής επίδρασης, πρέπει να σημειωθεί σε ιστολογικές τομές, αλλά το αποτέλεσμα δεν είναι συνήθως εμφανές κυστεοσκοπικά (εικόνα 4).



Εικόνα 4: Μεταβολές κατά την κύηση [45].

Η χωρητικότητα της ουροδόχου κύστης αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προφανώς σαν αποτέλεσμα της γνωστής ατονίας από την επίδραση της

προγεστερόνης στον λείο μυ. Διάφοροι ερευνητές διέκριναν μια προοδευτική αύξηση στη χωρητικότητα της ουροδόχου κύστης σε ένα λίτρο ή και περισσότερο κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Σε μια άλλη εργασία οι Rubi και Sala (1972) κατέγραψαν όγκους ούρων 756 και 838ml σε μη έγκυες και έγκυες γυναίκες αντίστοιχα, μια στατιστικά ασήμαντη διαφορά. Οι τελευταίοι ερευνητές επίσης επισημαίνουν τη μικρή αύξηση της πίεσης στην κενή κύστη στις έγκυες σε σύγκριση με τις μή έγκυες γυναίκες, μολονότι η εγκυμοσύνη δεν επηρεάζει εν ηρεμία την πίεση.

Ουρήθρα

Οι ανατομικές αλλαγές στη γυναικεία ουρήθρα είναι σχετικά μικρές, τουλάχιστον πριν από τον τοκετό [46]. Η προς τα πάνω μετατόπιση της κύστης έχει σαν αποτέλεσμα την επιμήκυνση της ουρήθρας. Στην ουρηθροσκόπηση, ο βλεννογόνος εμφανίζεται συμφορητικός και υπεραιμικός και κυτταρολογικά το μεταβατικό επιθήλιο γίνεται λιγότερο εύθρυπτο, όπως από την επίδραση υψηλής στάθμης οιστρογόνων.

Επίδραση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στο κατώτερο ουροποιητικό σύστημα

Κατά την εγκυμοσύνη, η μήτρα διευρύνεται ενεργητικά με την επίδραση των οιστρογόνων και το βάρος της αυξάνει από 30 - 40 gr σε ένα κιλό [47]. Κατά την κύηση η αύξηση του μεγέθους της μήτρας προκαλεί διαταραχές στην έκπτυξη της κύστης ή και την αισθητικότητά της, ενεργώντας σαν εξωκυστικό ξένο σώμα στη μικρή πύελο. Μπορεί ακόμη να διαφοροποιήσει τη λειτουργία της ουρήθρας και του αυχένα της κύστης. Επίσης οι ορμονικοί παράγοντες (οιστρογόνα-προγεστερόνη) μπορούν να δράσουν άμεσα ή έμμεσα στους υποδοχείς της κύστης ή να μεταβάλουν τον βλεννογόνο της, προκαλώντας και από μόνοι τους διαταραχές στην ούρηση.

Όπως ο κόλπος έτσι και η ουροδόχος κύστη με την ουρήθρα περιέχουν πυρηνικούς υποδοχείς οιστρογόνων σε μεγάλο αριθμό λόγω της κοινής εμβρυολογικής προέλευσης από τον ουρογεννητικό σωλήνα. Στην ουρήθρα όπως και στον κόλπο, η

ακεραιότητα του βλεννογόνου εξαρτάται άμεσα από το υποβλεννογόνιο αγγειακό δίκτυο. Το δίκτυο αυτό είναι κάτω από τον άμεσο έλεγχο των οιστρογόνων και έτσι η έλλειψη των ορμονών αυτών οδηγεί σε ατροφία του βλεννογόνου .

Το επιθήλιο στο μέσο και πρόσθιο τριτημόριο της ουρήθρας εμφανίζει εκτός από την έντονη παρουσία υποδοχέων οιστρογόνων και ανάλογες κυτταρολογικές μεταβολές σαν απάντηση στη δράση των ορμονών αυτών. Ακόμη τα οιστρογόνα επιδρούν και στις στηρικτικές δομές του σφιγκτηριακού μηχανισμού και στα διάφορα επίπεδα νευροφυσιολογικής ρύθμισης της σύρσης [48]. Η σύνθεση του κολαγόνου από το οποίο αποτελούνται σε μεγάλο βαθμό όλες οι στηρικτικές δομές του πυελικού εδάφους, φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από τα οιστρογόνα. Έχει διαπιστωθεί σημαντική παρουσία οιστρογονικών υποδοχέων σε όλες αυτές τις δομές και ιδιαίτερα στους ινοβλάστες, όπου γίνεται η σύνθεση των πρωτεϊνικών αλύσεων του κολαγόνου.

Ο μηχανισμός δεν είναι επακριβώς γνωστός, εντούτοις η έλλειψη οιστρογόνων συμβάλλει στην παραγωγή κολαγόνου με μικρότερη στηρικτική ικανότητα. Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη ενισχύουν την δράση των α-αδρενεργικών υποδοχέων στο κατώτερο ουροποιητικό.

Στο σημείο αυτό είναι ενδιαφέρον να αναφερθεί ότι η προγεστερόνη και τα οιστρογόνα ακολουθούν ανοδική πορεία στον ορό της μητέρας κατά την κύηση. Στο τέλος της κύησης, η οιστρόνη και η οιστραδιόλη αυξάνονται περίπου στο εκατονταπλάσιο των τιμών που είχαν εκτός εγκυμοσύνης, ενώ η οιστριόλη αυξάνεται στο χιλιαπλάσιο. Η προγεστερόνη παράγεται στην συγκυτιοτροφοβλάστη από τη χοληστερόλη. Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη αυξάνεται αργά μετά τον 3ο μήνα. Στο τέλος του β' τριμήνου αυξάνεται περισσότερο και στις τελευταίες εβδομάδες ακόμη περισσότερο.

Η βιολογική δράση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης ασκείται σε πολλούς ιστούς του σώματος όπως εγκέφαλο, μάτια, καρδιά, αγγεία, έντερο, οστά, αλλά ιδιαίτερα ευαίσθητο στη δράση αυτών είναι το γεννητικό σύστημα και οι μαστοί. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η δράση της προγεστερόνης και των οιστρογόνων επιτυγχάνεται με τη μεσολάβηση υποδοχέων που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα κυττάρων στόχων. Διαχεόμενη μέσα στο κύτταρο η προγεστερόνη συνδέεται με έναν υποδοχέα προγεστερόνης και σχηματίζει ένα σύμπλεγμα υποδοχέα - ορμόνης. Αυτή η δράση οδηγεί στο σχηματισμό νέων υποδοχέων προγεστερόνης. Επίσης η

προγεστερόνη μειώνει τον αριθμό των υποδοχέων οιστρογόνων στο κυτταρόπλασμα ιστών - στόχων, τροποποιώντας έτσι την οιστρογονική δραστηριότητα και μειώνοντας την παραγωγή νέων οιστρογόνων.

Διαταραχές της ούρησης στην εγκυμοσύνη

Ακράτεια ούρων στην κύηση

Η γνήσια ακράτεια από προσπάθεια έχει συνδεθεί επιδημιολογικά με την εγκυμοσύνη και τον κοιλικό τοκετό [49]. Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους η εγκυμοσύνη και ο κοιλικός τοκετός μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς την εγκράτεια ούρων κατανοούνται ελάχιστα. Μπορεί να εμπλέκονται πολλοί παράγοντες:

1. Βλάβη του αιδοϊκού νεύρου που παρουσιάζεται κατά την ώρα του κοιλικού τοκετού, μπορεί να αποτελέσει παράγοντα για την εμφάνιση της γνήσιας ακράτειας των ούρων.
2. Ο κοιλικός τοκετός μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τη λειτουργία του σφιγκτήρα της ουρήθρας. Βλάβη κατά τον τοκετό στους περιουρηθρικούς μύες, οι οποίοι συμμετέχουν στον μηχανισμό σύγκλεισης του σφιγκτήρα της ουρήθρας, είναι δυνατόν να οδηγήσει τη γυναίκα σε γνήσια ακράτεια ούρων από προσπάθεια.
3. “Θεωρητικά” τα αυξημένα επίπεδα προγεστερόνης κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να οδηγήσουν σε χαλάρωση των συνδέσμων της πυέλου και των λείων μυών, κάτι που μπορεί με τη σειρά του να αποτελεί παράγοντα στην παθοφυσιολογία της ακράτειας ούρων από προσπάθεια που προκαλείται στην εγκυμοσύνη. Όμως ποτέ δεν αποδείχτηκε μια σχέση αιτίου - αποτελέσματος.

Σε αντίθεση με τις εγκρατείς έγκυες γυναίκες, οι έγκυες με γνήσια ακράτεια ούρων από προσπάθεια δεν είχαν αύξηση του συνολικού ή λειτουργικού μήκους της ουρήθρας που παρατηρείται συχνά στην εγκυμοσύνη. Ακόμη οι ασθενείς με ακράτεια δεν παρουσίαζαν σημαντική μεταβολή στη μέγιστη πίεση της ουρήθρας, η οποία έτσι δεν αντιστάθμισε την προοδευτική αύξηση της πίεσης της κύστης κατά την εγκυμοσύνη, με αποτέλεσμα, καθώς προχωρούσε η εγκυμοσύνη στις γυναίκες με ακράτεια ούρων από προσπάθεια, η πίεση σύγκλεισης της ουρήθρας σταδιακά να μειώνεται.

Συμπερασματικά στις εγκρατείς υγιείς γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη υπάρχει μία φυσιολογική αύξηση του μήκους και της πίεσης της ουρήθρας, καθώς προχωρεί η εγκυμοσύνη. Αυτό αντισταθμίζει την επακόλουθη αύξηση της πίεσης της κύστης, που είναι συνέπεια της διογκωμένης μήτρας, διατηρώντας έτσι την εγκράτεια. Η απουσία αντισταθμιστικής αύξησης στην πίεση και στο μήκος της ουρήθρας σε ορισμένες γυναίκες οδηγεί σε μειωμένη πίεση σύγκλεισης της ουρήθρας. Αυτό μπορεί να αποτελέσει παράγοντα ανάπτυξης γνήσιας ακράτειας ούρων από προσπάθεια.

Σε μια μελέτη αναφορικά με τον χρόνο έναρξης της ακράτειας από προσπάθεια διαπιστούται ότι το 8,5% ξεκίνησε πριν από την εγκυμοσύνη, το 72,5% στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και το 19% μετά τον τοκετό [50]. Από αυτές που εμφάνισαν ακράτεια για πρώτη φορά μετά τον τοκετό, αυτή παρέμεινε για ένα χρόνο στο 56% των γυναικών. Σε μια άλλη μελέτη σε γυναίκες που γέννησαν με καισαρική τομή, το 9% είχε ακράτεια πριν από την εγκυμοσύνη, το 40% παρουσίασε για πρώτη φορά ήπια στην εγκυμοσύνη και το 51% είχε σοβαρή ακράτεια, η οποία εμφανίστηκε είτε στην εγκυμοσύνη είτε στη λοχεία.

Όλες αυτές οι μελέτες δείχνουν μια σχετικά υψηλή παρουσία του συμπτώματος της ακράτειας από προσπάθεια σε σχέση με την εγκυμοσύνη. Υποδεικνύουν ότι οι περισσότερες περιπτώσεις είναι αναστρέψιμες, με ένα μικρό μόνο ποσοστό ακράτειας να παραμένει μακροπρόθεσμα και ότι πολύ λίγες περιπτώσεις έχουν την αρχή τους στη διάρκεια της περιόδου μετά τον τοκετό.

Αιτιοπαθογένεια ασυμπτωματικής βακτηριουρίας

Ο ακριβής αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας μέχρι σήμερα δεν έχει απόλυτα διευκρινιστεί. Οι περισσότεροι από τους ερευνητές πιστεύουν ότι η εγκυμοσύνη δεν συνιστά από μόνη της ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ασυμπτωματικής βακτηριουρίας αλλά συνεισφέρει σημαντικά στην ανάδειξη και επιδείνωση προϋπάρχουσας βακτηριουρίας και πιθανής ανατομικής βλάβης του ουροποιητικού συστήματος.

Το ιστορικό ουρολοίμωξης αποτελεί τον κυριότερο προδιαθεσικό παράγοντα για την ασυμπτωματική βακτηριουρία και εκτιμάται ότι αυξάνει το κίνδυνο εμφάνισής της περίπου κατά 10 φορές [51]. Επιπλέον, η ύπαρξη γνωστής ανατομικής ανωμαλίας του ουροποιητικού συστήματος, η παθολογική καμπύλη σακχάρου και η σακχαρουρία, η

πολυτοκία και η αυξημένη σεξουαλική δραστηριότητα, το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, η μαύρη φυλή και η συνύπαρξη δρεπανοκυτταρικής αναιμίας προδιαθέτουν στην εμφάνιση της ασυμπτωματικής βακτηριουρία κατά τη διάρκεια της κύησης (πίνακας 6).

Πίνακας 6: Οι κυριότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατά την κύηση [51].

- Ιστορικό ουρολοίμωξης
- Ανατομική ανωμαλία του ουροποιητικού
- Παθολογική καμπύλη σακχάρου
- Σακχαρουρία
- Πολυτοκία
- Αυξημένη σεξουαλική δραστηριότητα
- Χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο
- Μαύρη φυλή
- Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Είναι γνωστό ότι τα αυξημένα επίπεδα της προγεστερόνης που παρατηρούνται κατά την φυσιολογικά εξελισσόμενη εγκυμοσύνη προκαλούν χάλαση των λείων μυϊκών ινών με αποτέλεσμα τη μείωση του περισταλτισμού των ουρητήρων. Επιπλέον, η μηχανική πίεση που ασκεί η μήτρα η οποία οφείλεται στην ανάπτυξη του εμβρύου κυρίως μετά από την 12η εβδομάδα της εγκυμοσύνης και η σακχαρουρία ως άριστο θρεπτικό υλικό για την ανάπτυξη μικροβίων οδηγούν σε ουροκινητικές διαταραχές.

Οι διαταραχές αυτές, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η ανεπαρκής ανανέωση των ούρων, η αύξηση του υπολείμματος των ούρων μετά την ούρηση, η δυσκινησία των ουρητήρων, η εκροή ούρων κατά στιβάδες και όχι στρογγυλές προκαλούν ταχεία ανάπτυξη του μικροβιακού πληθυσμού, εύκολη και σταθερή εγκατάσταση των μικροβίων στο ούροεπιθήλιο καθώς και αδυναμία έκπλυσης και απομάκρυνσης των μικροβίων κατά την ούρηση.

Από το σύνολο των μικροβίων που έχουν απομονωθεί σε ουρόκαλλιέργειες εγκύων με ασυμπτωματική βακτηριουρία η *Escherichia coli* αποτελεί το πιο συχνό παθογόνο

μικροοργανισμό, ο οποίος εκτιμάται ότι αφορά στο 70 - 80% των περιπτώσεων. Μόνο σε μία παλαιότερη μελέτη βρέθηκε ότι η *Escherichia coli* ευθύνεται για ποσοστό μεγαλύτερο από το 90% των ασθενών με ασυμπτωματική βακτηριουρία κατά την κύηση [52].

Επιπλέον και άλλοι παθογόνοι μικροοργανισμοί όπως είναι τα gram αρνητικά βακτήρια, ο σταφυλόκοκκος, τα εντεροβακτηριοειδή, ο στρεπτόκοκκος της ομάδας β, η κλεμπσιέλλα, ο πρωτέας και η ψευδομονάδα είναι δυνατόν να απομονωθούν σε ουροκαλλιέργειες εγκύων με ασυμπτωματική βακτηριουρία (πίνακας 7). Ωστόσο όμως εκτιμάται ότι αυτοί οι παθογόνοι μικροοργανισμοί ευθύνονται λιγότερο συχνά για την πρόκληση μολύνσεων του ουροποιητικού συστήματος.

Πίνακας 7: Οι κυριότεροι παθογόνοι μικροοργανισμοί της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατά την κύηση [52].

- *Escherichia coli*
- Σταφυλόκοκκος
- Εντερόκοκκοι
- Στρεπτόκοκκος ομάδας B
- Κλεμπσιέλλα
- Πρωτέας
- Ψευδομονάδα

Διάγνωση ασυμπτωματικής βακτηριουρίας

Η διάγνωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας πρέπει να τίθεται από την αρχή της εγκυμοσύνης και να αντιμετωπίζεται με την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή προκειμένου να αποφευχθεί η εκδήλωση οξείας συμπτωματικής λοιμώξεως του ουροποιητικού συστήματος [53]. Γενικά, οι έγκυες που χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου για λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος πρέπει να υποβάλλονται σε διαγνωστικό έλεγχο με την έναρξη της εγκυμοσύνης και στη συνέχεια ο έλεγχος να επαναλαμβάνεται κάθε τέσσερις με έξι εβδομάδες μέχρι το τέλος της κύησης.

Η ασυμπτωματική βακτηριουρία γενικά εμφανίζεται σαν βακτηριουρία με απουσία συμπτωμάτων μολύνσεις από το ουροποιητικό σύστημα, αν και σε πολλές περιπτώσεις έχουν αναφερθεί παροδικά επεισόδια δυσουρίας. Το κλειδί της διάγνωσης της συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής λοιμώξης του ουροποιητικού συστήματος είναι η διαφοροποίηση της μόλυνσης από την πραγματική βακτηριουρία.

Το διαγνωστικό κριτήριο της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας είναι η ανίχνευση του παθογόνου μικροοργανισμού σε συγκέντρωση μεγαλύτερη από 10^5 cfu/ml σε δύο απολύτως καθαρά λαμβανόμενα δείγματα με πιθανότητα 95% η γυναίκα να έχει αληθινή βακτηριουρία [54]. Η ανίχνευση του υπεύθυνου μικροβίου σε συγκέντρωση μεγαλύτερη του 10^5 cfu/ml σε ένα μόνο δείγμα ούρων είναι πιο πρακτική αλλά η πιθανότητα η γυναίκα να έχει αληθινή βακτηριουρία κατέρχεται στο 80%.

Η διάγνωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρία στηρίζεται στο ιστορικό με το οποίο μπορεί να αναδειχθεί η παρουσία παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση ασυμπτωματικής βακτηριουρίας, καθώς και στην εξέταση των ούρων. Σε κάθε περίπτωση θετικού δείγματος στη γενική εξέταση των ούρων ή στα ειδικά dipsticks για την ανίχνευση στα ούρα αίματος, πρωτεΐνης, νιτρωδών, εστεράσης ή λευκοκυττάρων επιβάλλεται η άμεση εκτέλεση καλλιέργειας των ούρων.

Οι περισσότεροι από τους ερευνητές σήμερα συμφωνούν ότι η αντικειμενική διάγνωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρία μπορεί να γίνει μόνο με την ουροκαλλιέργεια. Οι υπόλοιπες μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορες μελέτες αποδείχθηκαν ανεπαρκείς και καλύπτουν μόνο μερικώς τον ιατρό σε ότι αφορά τον προσδιορισμό της ακριβής συχνότητα της βακτηριουρία. Τα dipsticks είναι μία εύκολη και φθηνή μέθοδος για τη διάγνωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρία αλλά με πολλά ψευδή αποτελέσματα. Η ευαισθησία τους για λευκοκύτταρα ή για νιτρώδη προκειμένου να ανιχνεύσουμε τη βακτηριουρία είναι χαμηλή ακόμα και για τα δύο τεστ παρόλο που η ειδικότητα γενικά είναι υψηλή.

Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση για την ακρίβεια των dipstick σχετικά με τη μόλυνση του ουροποιητικού συστήματος που περιελάμβανε μελέτες εγκύων γυναικών έδειξε ότι η ευαισθησία ήταν 0,46 και ειδικότητα 0,98 [55]. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι στις έγκυες γυναίκες η ευαισθησία των νιτρωδών ήταν υψηλή και το αρνητικό τεστ για λευκοκύτταρα και για νιτρώδη μπορεί να σημαίνει μόλυνση των εγκύων.

Τέλος, ο Garingalo – Molina σε μία συστηματική ανασκόπηση της κρισιμότητας των διαγνωστικών τεστ για την ταχεία ανίχνευση της ασυμπτωματική βακτηριουρία στην εγκυμοσύνη που περιλάμβανε 8 μελέτες στις οποίες είτε ένα είτε συνδυασμός περισσότερων διαγνωστικών τεστ συγκρίθηκαν με την ουροκαλλιέργεια κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν συνιστάται η χρήση κανενός από τα τεστ ταχείας διάγνωσης και ότι μόνο η καλλιέργεια των ούρων μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρία.

Η ουροκαλλιέργεια και η μικροσκοπική εξέταση των ούρων πρέπει να γίνεται σε όλες τις έγκυες μεταξύ της 12ης και 16^{ης} εβδομάδα της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να ελέγχονται 2 δείγματα ούρων τα οποία πρέπει να λαμβάνονται με διαφορά μιας εβδομάδας. Η λήψη του δείγματος των ούρων προς καλλιέργεια πρέπει να λαμβάνεται στο μέσον της ούρησης μετά από τον επιμελή εξωτερικό καθαρισμό της ουρογεννητικής περιοχής. Η περίπτωση απομόνωσης περισσότερων του ενός μικροβίων είναι ενδεικτική η επιμόλυνση του δείγματος των ούρων. Σε κάθε τέτοια περίπτωση, απαιτείται η επανάληψη της καλλιέργειας των ούρων με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση της ασυμπτωματική βακτηριουρία και την εφαρμογή της καταλληλότερης θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Στις βασικές αρχές αντιμετώπισης της ασυμπτωματική βακτηριουρίας κατά την εγκυμοσύνη περιλαμβάνονται η χορήγηση άφθονων υγρών, η συχνή κένωση της ουροδόχου κύστης, η καλή καθαριότητα της ευαίσθητης περιοχής και η ταυτόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών φαρμάκων (πίνακας 8) [56].

Πίνακας 8: Αντιμετώπιση και θεραπεία της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατά την κύηση [56].

- Χορήγηση υγρών
- Συχνή κένωση της ουροδόχου κύστης
- Καθαριότητα της ευαίσθητης περιοχής
- Χορήγηση αντιβιοτικών
 - ✓ Αμπικιλίνη
 - ✓ Αμοξικιλίνη και κλαβουλανικό οξύ
 - ✓ Κεφαλοσπορίνες
 - ✓ Νιτροφουραντοΐνη
- Υπερηχογράφημα νεφρών
- Ενδοφλέβια πυελογραφία

Οι έγκυες που παρουσιάζουν ασυμπτωματική βακτηριουρία πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπείες με αντιβιοτικά βάσει του αντιβιογράμματος που λαμβάνεται από την ουροκαλλιέργεια. Από τα αντιβιοτικά, η αμπικιλίνη, ο συνδυασμός αμοξικιλίνη και κλαβουλανικό οξύ, οι κεφαλοσπορίνες και η νιτροφουραντοΐνη αποτελούν τα φάρμακα εκλογής για την αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας.

Η **αμπικιλίνη** έχει το πλεονέκτημα ότι δεν έχει τερατογόνο δράση και μπορεί με ασφάλεια να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στα μειονεκτήματα της χορήγησης του φαρμάκου συμπεριλαμβάνονται η υψηλή αντίσταση που είναι δυνατόν να παρουσιάζει σε περιπτώσεις που χορηγείται ως μονοθεραπεία καθώς και η αντίσταση στην E. Coli. Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα εκτιμάται ότι η αντίσταση της E. Coli στην αμπικιλίνη στις Ευρωπαϊκές χώρες και στον Καναδά ήταν 29,8%, ενώ μελέτες προερχόμενες από την Ισπανία αναφέρουν μεγαλύτερη αντίσταση η οποία ανέρχεται στο 53,9%.

Στη Μαλαισία και στην Τανζανία η αντίσταση της E. Coli στο φάρμακο ήταν 48% και 17%, αντίστοιχα. Επιπλέον, στα μειονεκτήματα της χρήσης του φαρμάκου συμπεριλαμβάνεται και το ότι οι φαρμακοκινητικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη φυσιολογικά εξελισσόμενη εγκυμοσύνη μειώνουν τις συγκεντρώσεις στις β-λακτάμες στο πλάσμα στο 50%.

Παρόμοια, η **πενικιλίνη** και οι **κεφαλοσπορίνες** είναι ασφαλείς στην κύηση. Σημαντικό μειονέκτημα των φαρμάκων αποτελούν οι σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις που συχνά σχετίζονται με τη χορήγηση τους [57].

Η χορήγηση της **νιτροφουραντοΐνη** θεωρείται ασφαλής σε όλα τα τρίμηνα της εγκυμοσύνης. Παρόλο που ο αριθμός και η ποιότητα των μελετών μέχρι σήμερα είναι περιορισμένες σε μία παλιότερη μετα-ανάλυση τεσσάρων μελετών δε διαπιστώθηκαν εμβρυϊκές ανωμαλίες μετά από τη χορήγηση νιτροφουραντοΐνη στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, στα πλεονεκτήματα του φαρμάκου συμπεριλαμβάνεται και το χαμηλό επίπεδο αντίστασης στους παθογόνους μικροοργανισμούς.

Ο Sahm και οι συνεργάτες του το 2001 αναλύοντας τα αποτελέσματα των ερευνών τους διαπίστωσαν ρυθμό αντίστασης 1% [58]. Παρόλα αυτά όμως σοβαρό μειονέκτημα της χορήγησης της νιτροφουραντοΐνης αποτελεί το περιορισμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Τα θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου περιορίζονται στην ουροδόχο κύστη και εκτιμάται ότι δεν μπορούν να επιτύχουν το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα στην περίπτωση εκδήλωσης ανιούσας λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος και πυελονεφρίτιδας. Επίσης, η χορήγηση νιτροφουραντοΐνης σε ασθενείς με ασυμπτωματική βακτηριουρία στην οποία απομονώθηκε Πρωτέας έχει μειωμένη θεραπευτική δράση ενώ επίσης εκτιμάται ότι μπορεί να προκαλέσει αιμολυτική αναιμία σε ασθενείς με έλλειψη του ενζύμου glucose - 6 - phosphate Dehydrogenase (G - 6 - PD).

Η πραγματική χρονική διάρκεια της θεραπείας της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατά την εγκυμοσύνη δεν έχει απόλυτα διευκρινιστεί. Πολλοί εκτιμούν ότι η διάρκεια της αντιβιοτικής θεραπείας πρέπει να είναι 7 - 10 ημέρες. Σε ότι αφορά τη χορήγηση θεραπείας με χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης δεν υπάρχουν επαρκή στατιστικά στοιχεία που να υποδεικνύουν υστέρηση θεραπευτικού αποτελέσματος σε σχέση με τα μακροχρόνια σχήματα.

Ο Villar και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα μετά-ανάλυσης που περιελάμβανε 10 μελέτες με περισσότερες από 568 γυναίκες και συγκρίνοντας της μιας δόσης θεραπεία με τη θεραπεία διάρκειας 4 - 7 ημερών για την αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Η θεραπεία μιας δόσης πλεονεκτεί στο ότι ελαχιστοποιεί τις παρενέργειες από το φάρμακο, μειώνει τον κίνδυνο δημιουργίας ανθεκτικών στελεχών μικροβίων και μειώνει επίσης το κόστος της θεραπείας. Σοβαρό μειονέκτημα του θεραπευτικού αυτού σχήματος αποτελούν τα υψηλά ποσοστά υποτροπής της ασυμπτωματική βακτηριουρίας κατά το πρώτο μετά τη θεραπεία εξάμηνο. Ανεξάρτητα από το θεραπευτικό πρωτόκολλο που θα επιλεγεί για την αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας των εγκύων γυναικών, μία εβδομάδα μετά το τέλος της θεραπείας πρέπει να γίνεται νέα εξέταση των ούρων με καλλιέργεια. Αν το αποτέλεσμα της καλλιέργειας είναι αρνητικό τότε συστήνεται επανάληψη του ελέγχου κάθε μήνα μέχρι το τέλος της εγκυμοσύνης.

Στην περίπτωση που το αποτέλεσμα της εξέτασης είναι θετικό επιβάλλεται η επανάληψη της αντιβιοτικής θεραπείας για διάστημα 10 - 14 ημέρες και η εκτέλεση νέας καλλιέργειας μία εβδομάδα μετά το τέλος της δεύτερης θεραπείας. Στις περιπτώσεις που η βακτηριουρία επιμένει παρά την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής συστήνεται έλεγχος της αρτιότητας του ουροποιητικού συστήματος με τη βοήθεια των υπερήχων και της ενδοφλέβιας πυελογραφίας σας. Η εκτέλεση ενδοφλέβια πυελογραφίας πρέπει να αναβάλλεται για την περίοδο μετά το τοκετό.

Πρόγνωση – Επιπλοκές

Αν και οι περισσότεροι από τους ερευνητές που έχουν ασχοληθεί ιδιαίτερα με το θέμα αποδέχονται τον επιβαρυντικό ρόλο της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας στην ομαλή εξέλιξη της εγκυμοσύνης, ωστόσο όμως δεν έχει αποδειχθεί μέχρι σήμερα με σαφήνεια και πέρα από κάθε αμφιβολία ότι η ασυμπτωματική βακτηριουρία θα μπορούσε να είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση επιπλοκών στην εγκυμοσύνη που αφορούν τόσο την έγκυο όσο και στο έμβρυο και στο νεογνό (πίνακας 9) [59].

Πίνακας 9: Επιπλοκές της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατά την κύηση [59].

<ul style="list-style-type: none">• ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΟ<ul style="list-style-type: none">✓ Οξεία πυελονεφρίτιδα✓ Νεφροπαρεγχυματικές βλάβες✓ Υπέρταση νεφρικής αιτιολογίας✓ Προεκλαμψία✓ Αναιμία✓ Επιμένουσα βακτηριουρία✓ Βακτηριουρία σε μελλοντική κύηση
<ul style="list-style-type: none">• ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ<ul style="list-style-type: none">✓ Πρόωρος τοκετός✓ Χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά✓ Καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου✓ Αυξημένα ποσοστά αυτόματων αποβολών

Η πρόγνωση για την έγκυο μετά από την εφαρμογή της ενδεικνυόμενης σύγχρονης αντιβιοτικής θεραπείας συνήθως είναι καλή. Παθολογικές καταστάσεις όπως είναι η οξεία πυελονεφρίτιδα, η υπερτασική νόσος της κύησης, η προεκλαμψία και η αναιμία οι οποίες είναι δυνατόν να επιπλέξουν την εγκυμοσύνη συνήθως αφορούν σε έγκυες με ασυμπτωματική βακτηριουρία η οποία δεν έχει διαγνωσθεί και δεν έχει αντιμετωπισθεί έγκαιρα και αποτελεσματικά.

Η πυελονεφρίτιδα αποτελεί την πιο κοινή αιτία σηπτικού σοκ στην εγκυμοσύνη [60]. Οι έγκυες με συμπτώματα συπτικής καταπληξίας έχουν ανάγκη άμεσης και εντατικής θεραπείας με άμεση έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής και χορήγηση ντοπαμίνης για κάθε περίπτωση που συνοδεύεται από υπόταση και ολιγουρία. Η νεφρική λειτουργία επηρεάζεται από το διάμεσο οίδημα και τη διόγκωση των νεφρών που δημιουργούνται από την οξεία φλεγμονή. Έτσι, στις περισσότερες έγκυες με οξεία πυελονεφρίτιδα η κάθαρση της ενδογενούς κρεατινίνης είναι μικρότερη των 70 ml/min, η οποία όμως επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα 3 - 8 εβδομάδες μετά από την επιτυχή αντιμετώπιση της νόσου.

Η διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας που αναπτύσσεται δευτεροπαθώς μετά από την προσβολή της εγκύου από οξεία πυελονεφρίτιδα είναι μία σπάνια επιπλοκή η οποία συνήθως εκδηλώνεται με ήπια και παροδικά συμπτώματα ενώ σε ελάχιστες περιπτώσεις μπορεί να καταλήξει στο σύνδρομο της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, το οποίο χαρακτηρίζεται από συμπτώματα της λειτουργίας και άλλων ζωτικών οργάνων.

Επιπλέον, η οξεία πυελονεφρίτιδα μπορεί να προκαλέσει αιματολογικές διαταραχές οι κυριότερες από τις οποίες είναι η αναιμία, η ακοκκιοκυταραιμία, η θρομβοπενία και η αύξηση των προϊόντων αποδομής του ινώδους που μπορεί να οδηγήσει σε διαχυτη ενδαγγειακή πήξη. Σε μία ανασκόπηση για τη χρησιμότητα της αντιβιοτικής αγωγής σε γυναίκες με ασυμπτωματική βακτηριουρία οι οποία περιελάμβανε τη μετα-ανάλυση 13 μελετών οι οποίες σύγκριναν τα αποτελέσματα από την εφαρμογή και τη μη εφαρμογή αντιβιοτικής θεραπείας σε εγκύες με διαγνωσμένη ασυμπτωματική βακτηριουρία έδειξε ότι η χορήγηση αντιβιοτικών μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης πυελονεφρίτιδας.

Συστηματική ανασκόπηση 14 μελετών σύγκρινε την αντιβιοτική θεραπεία με τη θεραπεία placebo. Βάσει των δεδομένων διαπιστώθηκε ότι η αντιβιοτική θεραπεία μείωσε τη βακτηριουρία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μείωσε τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού ή χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών και μείωσε επίσης τον κίνδυνο ανάπτυξης πυελονεφρίτιδας. Συστηματική ανασκόπηση η οποία σύγκρινε μιας δόσης αντιβιοτική θεραπεία με την αντιβιοτική θεραπεία διάρκειας 4 - 7 ημερών για την αντιμετώπιση της ασυμπτωματική βακτηριουρίας στην εγκυμοσύνη έδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού ή στην εμφάνιση πυελονεφρίτιδας.

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός που οδηγεί στις εμβρυϊκές επιπλοκές όπως είναι η απώλεια του εμβρύου, η προωρότητα, η καθυστέρηση της ενδομήτριας εμβρυϊκής ανάπτυξης και τα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά δεν έχει ακόμα απόλυτα διευκρινιστεί [61]. Η επικρατέστερη θεωρία είναι αυτή της υποκλινικής χοριοαμνιονίτιδας σύμφωνα με την οποία βακτήρια και λευκοκύτταρα απελευθερώνουν αντίστοιχα φωσφολιπάση α και προσταγλανδίνες οι οποίες είναι δυνατόν να προκαλέσουν συσπάσεις στη μήτρα και έναρξη πρόωρου τοκετού.

Παρόλο που η σχέση ασυμπτωματικής βακτηριουρίας και πρόωρου τοκετού κατά τους περισσότερους θεωρείται υπαρκτή, κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται στην ευρέως αποδεκτή σχέση μεταξύ της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας και της πυελονεφρίτιδας. Αντίθετα, ο Meis και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα παλαιότερης μελέτης τους που περιελάμβανε 25.844 γεννήσεις κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ασυμπτωματική βακτηριουρία προσαρμοσμένη στους δημογραφικούς και κοινωνικούς παράγοντες δεν σχετίζεται με πρόωρο τοκετό.

Πρόσφατα σε μία ανασκόπηση για το ρόλο της χορήγησης αντιβιοτικών στην αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατά την εγκυμοσύνη που περιλάμβανε 9 τυχαιοποιημένες μελέτες δημοσιεύτηκε ότι η αντιβιοτική θεραπεία σχετίζεται με μείωση στην εμφάνιση χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών χωρίς όμως στη συγκεκριμένη μελέτη να αναφέρονται δεδομένα για αντίστοιχη μείωση του πρόωρου τοκετού.

Οξεία πυελονεφρίτιδα στην κύηση ως επιπλοκή

Αξίζει να αναφερθούμε συνοπτικά στην πιο συχνή επιπλοκή της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας στην κύηση που είναι η οξεία πυελονεφρίτιδα. Η πυελονεφρίτιδα είναι παθολογική κατάσταση, το κύριο χαρακτηριστικό γνώρισμα της οποίας είναι η οξεία μικροβιακή φλεγμονή του παρεγχύματος του νεφρού [62].

Σαφής διαχωρισμός χρειάζεται να γίνει μεταξύ της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας, της κυστίτιδας και της πυελονεφρίτιδας. Η ασυμπτωματική βακτηριουρία είναι πιο συχνή, εκτιμάται ότι αφορά στο 2% – 10% του συνόλου των κυήσεων και χαρακτηρίζεται από την παρουσία του μικροβιακού παράγοντα στα ούρα χωρίς συμπτωματολογία από το ανώτερο ή το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα. Η κυστίτιδα η οποία αφορά στο 1% – 4% του συνόλου των κυήσεων ορίζεται ως σημαντική βακτηριουρία που σχετίζεται με μόλυνση του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης χωρίς τη συμμετοχή των νεφρών. Η πυελονεφρίτιδα ορίζεται ως σημαντική βακτηριουρία που σχετίζεται με μικροβιακή μόλυνση του νεφρικού παρεγχύματος, του πυελοκαλυκτικού συστήματος και της πυέλου.

Η πυελονεφρίτιδα είναι συχνή στην εγκυμοσύνη [63]. Πιο συχνή είναι στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης (67%). Η συχνότητα εμφάνισης της πυελονεφρίτιδας στο πρώτο και στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης είναι πιο σπάνια και υπολογίζεται ότι αφορά στο 4% και 27%, αντίστοιχα. Γενικά, η οξεία πυελονεφρίτιδα εκτιμάται ότι

αφορά στο 1% – 2% του συνόλου των κνήσεων και αποτελεί μία από τις πιο συχνές αιτίες μη μαιευτικής προέλευσης που απαιτεί την εισαγωγή των εγκύων στο νοσοκομείο. Επιδημιολογικά δεδομένα έδειξαν ότι η επίπτωση της οξείας πυελονεφρίτιδας έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια. Η οξεία πυελονεφρίτιδα σχετίζεται με σοβαρές μαιευτικές επιπλοκές και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τον πρόωρο τοκετό.

Το ουροποιητικό σύστημα συνήθως είναι στείρο μικροοργανισμών. Οι μολύνσεις του ουροποιητικού συστήματος συνήθως είναι ανιούσες από την περιοχή του περινέου μέσω της ουρήθρας, και σπανιότερα μπορεί να είναι κατιούσες μέσω της αιματογενούς ή της λεμφικής οδού. Από το σύνολο των μικροβίων που έχουν απομονωθεί σε ουροκαλλιέργειες εγκύων με πυελονεφρίτιδα, η *Escherichia coli* αποτελεί τον πιο συχνό παθογόνο μικροοργανισμό, ο οποίος εκτιμάται ότι αφορά στο 70% – 80% των περιπτώσεων [64]. Επιπλέον και άλλοι παθογόνοι μικροοργανισμοί, όπως είναι τα Gram αρνητικά βακτήρια, ο σταφυλόκοκκος, τα εντεροβακτηριοειδή, ο στρεπτόκοκκος της ομάδα Β, η κλεμπσιέλλα, ο πρωτέας, και η ψευδομονάδα, όπως φαίνονται και στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 10) είναι δυνατόν να απομονωθούν, λιγότερο όμως συχνά σε ουροκαλλιέργειες εγκύων με οξεία πυελονεφρίτιδα.

Πίνακας 10: Οι κυριότερες κλινικο-εργαστηριακές εκδηλώσεις της πυελονεφρίτιδας στην εγκυμοσύνη [64].

- Υψηλός πυρετός
- Ρίγος
- Άλγος νεφρικών χωρών
- Γενική κακουχία
- Ναυτία
- Έμετοι
- Συχνουρία
- Δυσουρία
- Υποκαλιαιμία
- Αύξηση της κρεατινίνης
- Αναιμία
- Θρομβοκυτταροπενία

Η διάγνωση της πυελονεφρίτιδας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνήθως δεν είναι εύκολη [65]. Οι ήπιες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου οι οποίες είναι δυνατόν να μιμούνται τις φυσιολογικές ενοχλήσεις της κύησης είναι δυνατόν να καθυστερήσουν την έγκαιρη και ορθή διάγνωση. Οι κλινικές εκδηλώσεις της πυελονεφρίτιδας στην εγκυμοσύνη δεν διαφέρουν ουσιωδώς από εκείνες που παρατηρούνται στις μη έγκυες ασθενείς.

Ο πόνος στις νεφρικές χώρες και ο υψηλός πυρετός αποτελούν τα κυρίαρχα συμπτώματα και αφορούν στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Συνήθως συνοδεύονται από γενική κακουχία, ναυτία, εμέτους και δυσουρικά ενοχλήματα. Σε λίγες περιπτώσεις τα συμπτώματα από το ουροποιητικό σύστημα είναι δυνατόν να απουσιάζουν και το μόνο κλινικό εύρημα να είναι ο πυρετός. Σε κάθε περίπτωση πυρετού αγνώστου αιτιολογίας στην εγκυμοσύνη πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο οξείας πυελονεφρίτιδας. Παρόμοια, στις περιπτώσεις που η νόσος εκδηλώνεται με διάχυτο κοιλιακό άλγος χωρίς πυρετό κρίνεται αναγκαία η άμεση διαγνωστική διερεύνηση και η διαφορική διάγνωση της οξείας πυελονεφρίτιδας από παθολογικές καταστάσεις γυναικολογικής – μαιευτικής ή άλλης προέλευσης οι οποίες μπορούν να συνυπάρχουν με την εγκυμοσύνη.

Γενικά, η διάγνωση της πυελονεφρίτιδας στηρίζεται στο ιστορικό με το οποίο μπορεί να αναδειχθεί η παρουσία παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας και κατά επέκταση της πυελονεφρίτιδας, στα χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα και στον εργαστηριακό έλεγχο ο οποίος πρέπει να περιλαμβάνει εξέταση των ούρων και εξέταση του αίματος [66]. Στη γενική εξέταση πρόσφατου δείγματος ούρων παρατηρούνται άφθονα πυοσφαίρια και συχνά κατά σωρούς ερυθρά αιμοσφαίρια και μικροοργανισμοί.

Παρόλα αυτά όμως, οι περισσότεροι συμφωνούν ότι για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της πυελονεφρίτιδας κρίνεται απαραίτητη η εκτέλεση καλλιέργειας ούρων. Στην καλλιέργεια των ούρων η ανίχνευση του παθογόνου μικροοργανισμού πρέπει να είναι τουλάχιστον σε συγκέντρωση 10^5 CFU/mL σε ένα μέσο δείγμα.

Με τον αιματολογικό έλεγχο είναι δυνατόν να διαπιστωθεί υποκαλαιμία, αύξηση της κρεατινίνης του ορού, αναιμία και θρομβοκυτταροπενία. Παρόλο που οι καλλιέργειες αίματος αποτελούν συχνή εξέταση των εγκύων με πυελονεφρίτιδα, η χρησιμότητά τους στη διαγνωστική προσέγγιση της νόσου είναι περιορισμένη. Τα παθογόνα

μικρόβια που απομονώνονται στην καλλιέργεια αίματος σπάνια διαφέρουν από εκείνα που βρίσκονται με την ουροκαλλιέργεια.

Οι απεικονιστικές εξετάσεις, αν και συμπεριλαμβάνονται στο πλάνο της σύγχρονης διαγνωστικής προσέγγισης της πυελονεφρίτιδας στην εγκυμοσύνη έχουν περιορισμένο ρόλο [67]. Το υπερηχογράφημα των νεφρών αποτελεί την ασφαλέστερη απεικονιστική διαγνωστική μέθοδο, αποτελεί την πρώτη επιλογή στην διαγνωστική απεικονιστική διερεύνηση των εγκύων με απόφραξη της αποχετευτικής μοίρας του νεφρού, αλλά στη διαγνωστική προσέγγιση των εγκύων με πυελονεφρίτιδα η χρησιμότητά του είναι περιορισμένη και θα πρέπει να εκτελείται μόνο όταν η νόσος δεν ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή.

Επίσης, στις έγκυες με επανειλημμένα επεισόδια οξείας πυελονεφρίτιδας επιβάλλεται 6 – 8 εβδομάδες μετά τον τοκετό η διενέργεια ενδοφλέβιας πυελογραφίας, με σκοπό την ανίχνευση ανατομικών ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος ή απόφραξης της ουρητηρικής οδού.

Η αντιμετώπιση των εγκύων με οξεία πυελονεφρίτιδα πρέπει να γίνεται στο νοσοκομείο. Στις βασικές αρχές αντιμετώπισης περιλαμβάνονται η κατάκλιση της ασθενούς, η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, η χορήγηση αντιεμετικών, αντιπυρετικών, αναλγητικών και αντιβιοτικών φαρμάκων. Οι έγκυες με πυελονεφρίτιδα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιβιοτικά βάσει του αντιβιογράμματος που λαμβάνεται από την ουροκαλλιέργεια. Εν αναμονή της λήψης του αντιβιογράμματος συστήνεται η άμεση έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής. Η αρχική αντιμικροβιακή θεραπεία στις έγκυες με οξεία πυελονεφρίτιδα πρέπει να είναι εμπειρική. Η ενδοφλέβια αντιμικροβιακή θεραπεία συμπεριλαμβάνει **Ampicillin**, **Gentamicin**, **Cefazolin** και **Ceftriaxone**. Η θεραπεία πρώτης γραμμής συχνά περιλαμβάνει μια πρώτης γενεάς **κεφαλοσπορίνη**.

Η πυελονεφρίτιδα συνοδεύεται από επιπλοκές που αφορούν τόσο στη μητέρα, όσο και στο έμβρυο και στο νεογνό. Στην οξεία πυελονεφρίτιδα, τα προϊόντα διάσπασης των μικροοργανισμών και οι ενδοτοξίνες μπορεί να εισέλθουν στη μητρική κυκλοφορία και να προκαλέσουν σοβαρές βλάβες, όπως είναι η σηπτική καταπληξία, η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, η διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας και οι αιματολογικές διαταραχές.

Η πυελονεφρίτιδα αποτελεί την πιο κοινή αιτία σηπτικού shock στην εγκυμοσύνη. Οι έγκυες με συμπτωματολογία σηπτικής καταπληξίας έχουν ανάγκη άμεσης και εντατικής θεραπείας με άμεση έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής και χορήγηση ντοπαμίνης για κάθε περίπτωση που συνοδεύεται από υπόταση.

Η διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας που αναπτύσσεται δευτεροπαθώς μετά από την προσβολή της εγκύου από οξεία πυελονεφρίτιδα, είναι μια σπάνια επιπλοκή η οποία συνήθως εκδηλώνεται με ήπια και παροδικά συμπτώματα, ενώ σε ελάχιστες περιπτώσεις μπορεί να καταλήξει στο σύνδρομο της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας το οποίο χαρακτηρίζεται από συμπτώματα δυσλειτουργίας και άλλων ζωτικών οργάνων.

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός που οδηγεί στις εμβρυϊκές επιπλοκές, όπως είναι η απώλεια του εμβρύου, η προωρότητα, η καθυστέρηση της ενδομήτριας εμβρυϊκής ανάπτυξης και τα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά δεν έχει ακόμη απόλυτα διευκρινισθεί. Παρόλο που οι πρόωρες συστολές της μήτρας αποτελούν συχνό παθολογικό εύρημα σε πάσχουσες από πυελονεφρίτιδα, οι αλλαγές που είναι δυνατόν να προκαλέσουν στον τράχηλο της μήτρας παραμένουν αδιευκρίνιστες.

Οφείλουμε να τονίζουμε κλείνοντας την παρούσα πτυχιακή εργασία ότι προφυλακτική χημειοπροφύλαξη πρέπει να χορηγείται σε όλες τις έγκυες γυναίκες που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε ουρολογικές επεμβάσεις όπως, μεταμόσχευση νεφρού, μετεμφύτευση ουρητήρων ή ειλεοκύστη.

Μετά το τέλος της κύησης εάν κάποια γυναίκα εμφάνιζε συνεχώς υποτροπιάζουσες βακτηριουρίες, πρέπει τρεις μήνες μετά τον τοκετό να διερευνηθεί για πιθανές ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού της συστήματος.

Τέλος, απαιτείται μεγάλη προσοχή κατά τη διάρκεια της κύησης στην επιλογή του αντιβιοτικού σκευάσματος, γιατί κάποια από αυτά παρόλο που είναι αρκετά αποτελεσματικά στην θεραπεία των ουρολοιμώξεων μπορούν να δράσουν βλαπτικά στο έμβρυο ή στην εγκυμονούσα [68].

- ο **Οι Τετρακυκλίνες** αντενδείκνυται σε όλη τη διάρκεια της κύησης γιατί μπορεί να προκαλέσουν ηπατικές βλάβες και ίκτερο στην μητέρα καθώς και διαμαρτίες της ανάπτυξης στο έμβρυο και απόπτωση των δοντιών στην παιδική ηλικία.

- **Οι Κινολόνες** πρέπει να αποφεύγονται γιατί μπορεί να προκαλέσουν διάβρωση των χόνδρων των οστών.
- **Η Ερυθρομικίνη** αντεδείκνυται γιατί μπορεί να προκαλέσει εμφάνιση χολοστατικού ίκτερου στις εγκύους.
- **Η Χλωραμφενικόλη** μπορεί να προκαλέσει απλαστική αναιμία ή θρομβοπενία στις εγκύους και εμφάνιση φαιού συνδρόμου στο νεογνό.
- **Οι Αμινογλυκοσίδες** μπορεί να προκαλέσουν ωτοτοξικότητα και νεφροτοξικότητα, τόσο στην έγκυο όσο και στο νεογνό.
- **Η Τριμεθοπρίμη / Σουλφαμεθοξαζόλη** πρέπει να αποφεύγεται στο πρώτο και στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Η Τριμεθοπρίμη ανταγωνίζεται την δράση του φυλλικού οξέος, ενώ οι Σουλφοναμίδες ανταγωνίζονται τη σύνδεση της χολερυθρίνης με τα λευκώματα και έτσι προκαλούν ίκτερο στο νεογνό. Η χρήση τους περιορίζεται για μικρό χρονικό διάστημα και μόνο στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.
- **Η Νιτροφουραντοΐνη** μπορεί να προκαλέσει αιμολυτική αναιμία στο έμβρυο όταν έχει έλλειψη ενζύμου G6PD. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως αντιβιοτικό δεύτερης γραμμής και η χρήση της να περιορίζεται για μικρό χρονικό διάστημα μόνο στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης.
- **Οι β - λακτάμες (δηλαδή οι Πενικιλίνες και οι Κεφαλοσπορίνες)** αποτελούν τους πλέον ασφαλείς αντιμικροβιακούς παράγοντες για την αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων και της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας των εγκύων και μπορούν να χορηγηθούν σε όλα τα τρίμηνα της κύησης.
- **Η Φωσφομυκίνη** θεωρείται γενικά ασφαλής και μπορεί να χορηγηθεί σε όλα τα τρίμηνα της κύησης. Δεν αποτελεί καλή επιλογή όταν εμφανίζεται ανιούσα λοίμωξη όπως πυελονεφρίτιδα, γιατί τότε θα πρέπει να χορηγηθούν, συνήθως ενδοφλεβίως, ισχυρότεροι αντιμικροβιακοί παράγοντες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ασυμπτωματική βακτηριουρία είναι συχνή στην εγκυμοσύνη. Το ιστορικό ουρολοιμώξεων και η ύπαρξη γνωστής ανατομικής ανωμαλίας του ουροποιητικού συστήματος αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου. Κύριο μέλημα πρέπει να αποτελεί η σωστή ενημέρωση σχετικά με τον τρόπο που η πάθηση μπορεί να επηρεάσει την εγκυμοσύνη αλλά και η διαγνωστική διερεύνηση και θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η διάγνωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας πρέπει να επιβεβαιώνεται με την εκτέλεση καλλιέργειας ούρων από την αρχή της εγκυμοσύνης. Τα πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα από τη χρήση των ειδικών dipsticks δεν τα καθιστά αξιόπιστη μέθοδο διερεύνησης της ασυμπτωματικής βακτηριουρία. Η χορήγηση αντιβιοτικών (πίνακας 9) βάση του αντιβιογραμματος αποτελεί τη βάση της θεραπείας η οποία κρίνεται απαραίτητη με σκοπό την αποφυγή των ανεπιθύμητων σοβαρών επιπλοκών οι οποίες αφορούν τόσο στη μητέρα όσο και στο νεογνό (πυελονεφρίτιδα, πρόωρος τοκετός κ.α).

Παρόλα αυτά όμως, η ασυμπτωματική βακτηριουρία που εμφανίζεται στην εγκυμοσύνη συνιστά τα τελευταία χρόνια αντικείμενο σοβαρών συζητήσεων, έντονης διχογνωμίας και συστηματικής επιστημονικής έρευνας. Το ενδιαφέρον εστιάζεται στη χρησιμότητα που μπορεί να έχει η έγκαιρη διάγνωση και η σωστή θεραπεία σε σχέση με το κόστος και το θεραπευτικό αποτέλεσμα που επιτυγχάνεται για τη μητέρα και το έμβryo, με δεδομένο ότι μέχρι σήμερα παρά το μεγάλο όγκο των μελετών δεν κατέστη δυνατό να αποδειχθεί με σαφήνεια και πέρα από κάθε αμφιβολία ότι η ασυμπτωματική βακτηριουρία είναι αποκλειστικά υπεύθυνη για τις επιπλοκές που προκύπτουν κατά την εγκυμοσύνη.

Τέλος, η βελτίωση των μεθόδων screening των ασυμπτωματικών με βακτηριουρία κατά την κύηση γυναικών, ο σωστός χρόνος επανελέγχου της βακτηριουρία μετά από την εφαρμογή της αντιβιοτικής θεραπείας ή το αρνητικό αποτέλεσμα της ουροκαλλιέργειας και η ακριβής διερεύνηση του παθογενετικού μηχανισμού των εμβρυϊκών επιπλοκών θα πρέπει να αποτελέσουν τη βάση της περαιτέρω επιστημονικής έρευνας σε πειραματικό και κλινικό επίπεδο προκειμένου να πεισθεί η επιστημονική κοινότητα για την αξία της ταχείας διάγνωσης και της έγκαιρης θεραπευτικής προσέγγισης της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή – Σκοπός: Η ασυμπτωματική βακτηριουρία είναι συχνή στην εγκυμοσύνη. Το ιστορικό ουρολοίμωξης αποτελεί τον κυριότερο προδιαθεσικό παράγοντα και η *Escherichia coli* τον πιο κοινό παθογόνο μικροοργανισμό. Η διάγνωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας στηρίζεται στο ιστορικό και επιβεβαιώνεται με την απομόνωση του υπεύθυνου μικροβίου στην καλλιέργεια των ούρων. Η απουσία κλινικών εκδηλώσεων επιβάλλει την εκτέλεση ουροκαλλιέργειας σε όλες τις έγκυες από την αρχή της εγκυμοσύνης για να υπάρξει πρόληψη τυχόν επιπλοκών όπως ο **πρόωρος τοκετός**.

Υλικό – Μέθοδος: Το υλικό της εργασίας εκμαιεύτηκε από τη Διεθνή, την Ελληνική βιβλιογραφία και αρθρογραφία αλλά και από το Διαδίκτυο κάνοντας χρήση επίσημα αναγνωρισμένων πηγών.

Συμπεράσματα: Η πρόωμη αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την ασυμπτωματική βακτηριουρία και η σωστή εφαρμογή της σύγχρονης εξελιγμένης τεχνολογίας επιτρέπουν σήμερα την έγκαιρη διάγνωση και την άμεση εφαρμογή αντιβιοτικής θεραπείας, προκειμένου να διασφαλισθεί κατά το μέγιστο δυνατό η καλύτερη υγεία για τη μητέρα και το καλύτερο προγεννητικό αποτέλεσμα. Στην παρούσα εργασία με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία των σύγχρονων βιβλιογραφικών αναφορών επιχειρείται μια σύντομη ανασκόπηση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατά την κύηση, αναφορικά κυρίως με την αιτιοπαθογένεια, τη διάγνωση, την πρόγνωση, καθώς και τις βασικές αρχές αντιμετώπισης των εγκύων αυτών.

Λέξεις κλειδιά: Βακτηριουρία, πυελονεφρίτιδα, επιπλοκές, κύηση, θεραπεία κ.α.

ABSTRACT

Introduction - Purpose: Asymptomatic bacteriuria is common in pregnancy. The history of urinary tract infection is the main predisposing factor and Escherichia coli is the most common pathogen. The diagnosis of asymptomatic bacteriuria is based on history and is confirmed by the isolation of the responsible microbe in urine culture. The absence of clinical manifestations necessitates the performance of urine culture in all pregnant women from the beginning of pregnancy.

Material - Method: The material of the work was extracted from International, Greek bibliography and articles but also from the Internet using officially recognized sources.

Conclusions: Early recognition of the risk factors associated with asymptomatic bacteriuria and the proper application of modern advanced technology today allow early diagnosis and immediate implementation of antibiotic therapy in order to ensure the best possible health for the mother and the mother prenatal result. In the present work, based on the systematic citation and processing of modern bibliographic reports, a brief review of asymptomatic bacteriuria during pregnancy is attempted, mainly regarding etiology, diagnosis, prognosis, as well as the basic principles of treatment of these pregnant women.

Keywords: Bacteriuria, pyelonephritis, complications, pregnancy, treatment, etc.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nicolle LE. A practical approach to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs Aging* 2001; 18:243-254.
2. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Scaeffler A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40:643-654.
3. Harding G, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002; 347:1576- 1583.
4. Rahav G, Pinco E, Bachrach G, Bercovier H. Molecular epidemiology of asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Age Aging* 2003; 32:670-673.
5. Rodhe N, Molstad S, Englund L, Svardsudd K. Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly residents living in a community setting: prevalence, characteristics and associated factors. *Fam Pract* 2006; 23:303-307.
6. Donnenberg MS. Enterobacteriaceae. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, Elsevier.
7. Russo TA, Johnson JR. Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. *J Infect Dis* 2000; 181:1753-1754.
8. Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4:80-128.
9. Jayalakshmi J, Jayaram VS. Evaluation of various screening tests to detect asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Indian J Pathol Microbiol* 2008; 51:379-81.
10. Car J. Urinary tract infections in women: diagnosis and management in primary care. *BMJ* 2006; 332:94-97.
11. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest* 2008; 38:50-57.
12. Dawkins JC, Fletcher HM, Rattray CA, Reid M, Gordon-Strachan G. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective descriptive hospital based – study. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012; 2012:519321.

13. Le J, Briggs GG, McKeown A, Bustillo G. Urinary tract infections during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2004; 38:1692-1701.
14. Pazos Otero N, Fuentes Ricoy L, Ferrández Pérez B, Martínez Vázquez C, Martínez Poch M, Osuna Díaz JL. Pyelonephritis and pregnancy. Our experience in a general hospital. *Anales de Medicina Interna* 2007; 24:585-587.
15. Wait RB. Urinary tract infection during pregnancy. Asymptomatic bacteriuria, acute cystitis, and acute pyelonephritis, *Postgrad Med* 1984; 75:153-157.
16. Farkash E, Weintraub AY, Sergienko R, Wiznitzer A, Zlotnik A, Sheiner E. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 162:24-27.
17. Girishbabu RJ, Srikrishna R, Ramesh ST. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Int J Biol Med Res* 2011; 2:740-742.
18. Fatima N, Ishrat S. Frequency and risk factors of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16:273-275.
19. Kovavisarach E, Vichairpruck M, Kanjarahareutai S. Risk factors related to asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *J Med Assoc Thai* 2009; 92:606-610.
20. Haider G, Zehra N, Munir AA, Haider A. Risk factors of urinary tract infection in pregnancy. *J Pak Med Assoc.* 2010; 60:213-216.
21. Wing DA. Pyelonephritis. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:515-526.
22. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 105:18-23.
23. Sharma P, Thapa L. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47:313-315.
24. Ovalle A, Levancini M. Urinary tract infections in pregnancy. *Curr Opin Urol* 2001; 11:55-59.
25. Mittal P, Wing DA. Urinary Tract Infections in Pregnancy. *Clin Perinatol* 2005; 32:749-64.
26. Θανασάς ΙΚ, Μπουρσιάνης Θ, Σταυροπούλου Β, Κεσκερίδης Π. Οξεία σκωληκοειδίτιδα και εγκυμοσύνη. *Αχ Ιατρ* 2009; 28:140-146.
27. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1999; 29:745-758.

28. Whalley PJ, Cunningham FG, Martin FG. Transient renal dysfunction associated with acute pyelonephritis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; 46:174-177.
29. Velasco M, Martínez JA, Moreno-Martínez A, et al. Blood cultures for women with uncomplicated acute pyelonephritis: are they necessary? *Clin Infect Dis* 2003; 37:1127-1130.
30. Plater W., Leonard H., Kaclew: *Εγχειρίδιο ανατομικής του ανθρώπου*, τόμος 2. 260-263,2005.
31. Klutke CG., Siegel CL.: Functional Female pelvic anatomy, *Urol. Clin. N. Amer.* Vol. 22: 3, pp. 487-498, 2011.
32. Καλινδέρης Αθ. - Ιωαννίδης Ε. Σύγχρονη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των ουρολογικών προβλημάτων στη Γυναίκα. Θεσσαλονίκη 1994.
33. William C. de Croat, (2013). Anatomy and Pysiology of the lower urinary. *Tract. Urol. Clin. N. Amer.* 20: 3, P. 383-402.
34. Sutherst J.R., Frazer M.I., Richwoud D.H., Hayley B.H. (2010). Introduction to clinical Gynaecological Urology, Butter Worth Heineman Ltd., London.
35. Dixon J.S., Gosting J.A.: Histology and fine structure of the muscularis. *Mucosae of the human urinary bladder. Journal of Anatomy*, 136: 265- 271,2013.
36. Δημητριάδης Γ. Υδροδυναμικές μεταβολές στο κατώτερο ουροποιητικό μετά από ενδοσκοπική ανάρτηση της οπίσθιας ουρήθρας. Δ. Διατριβή. Θεσσαλονίκη 1995-1996.
37. Milley P.S., Nichols D. The relationship between the puourethral ligaments and the urogenital diaphragm, in the human female. *Anat. Ree.* 179, 281, 2011.
38. Harks A.G., Porter N.H., Melzak J. Experimental study of the reflex mechanism controlling muscles of the pelvic floor. *Dis Colon Rectum.* 5: 407, 2012.
39. Nichols D.H., Randal C.K. Pelvic anatomy in the living, in vaginal surgery. Ed. 2. Baltimore Williams & Wikins, p. 21,2013.
40. Wall LL. The muscles of the pelvic floor. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2003 Dec; 36 (4) 910-25.
41. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2019; 68:e83.
42. Sobel JD and Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases, 7, Mandell GL, Bennett JE, and Dolin R (Eds), Elsevier, Philadelphia 2010. Vol 1, p.957.

43. Alvarez JR, Fechner AJ, Williams SF, et al. Asymptomatic bacteriuria in pregestational diabetic pregnancies and the role of group B streptococcus. *Am J Perinatol* 2010; 27:231.
44. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest* 2008; 38 Suppl 2:50.
45. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2019.
46. Moore A, Doull M, Grad R, et al. Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *CMAJ* 2018; 190:E823.
47. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:1324.
48. Gilstrap LC 3rd, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28:581.
49. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 105:18.
50. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210:219.e1.
51. Thurman AR, Steed LL, Hulsey T, Soper DE. Bacteriuria in pregnant women with sickle cell trait. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:1366.
52. Delzell JE Jr, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician* 2000; 61:713.
53. Millar LK, DeBuque L, Wing DA. Uterine contraction frequency during treatment of pyelonephritis in pregnancy and subsequent risk of preterm birth. *J Perinat Med* 2003; 31:41.
54. Nicolle LE. Management of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:1252.
55. Minassian C, Thomas SL, Williams DJ, et al. Acute maternal infection and risk of pre-eclampsia: a population-based case-control study. *PLoS One* 2013; 8:e73047.
56. Archabald KL, Friedman A, Raker CA, Anderson BL. Impact of trimester on morbidity of acute pyelonephritis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:406.e1.

57. Schito GC, Naber KG, Botto H, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34:407.
58. Ho PL, Yip KS, Chow KH, et al. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause acute uncomplicated cystitis in women in Hong Kong: a prospective multicenter study in 2006 to 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 66:87.
59. Pathak A, Chandran SP, Mahadik K, et al. Frequency and factors associated with carriage of multi-drug resistant commensal *Escherichia coli* among women attending antenatal clinics in central India. *BMC Infect Dis* 2013; 13:199.
60. US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, et al. Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2019; 322:1188.
61. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Asymptomatic Bacteriuria in Pregnancy. 2018 <https://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/asymptomatic-bacteriuria/> (Accessed on October 10, 2019).
62. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Guidelines for Perinatal Care, 8th, Kilpatrick SJ, Papile L (Eds), 2017.
63. Sekikubo M, Hedman K, Mirembe F, Brauner A. Antibiotic Overconsumption in Pregnant Women With Urinary Tract Symptoms in Uganda. *Clin Infect Dis* 2017; 65:544.
64. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med* 2013; 369:1883.
65. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e103.
66. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD002256.
67. Gomi H, Goto Y, Laopaiboon M, et al. Routine blood cultures in the management of pyelonephritis in pregnancy for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD009216.

68. Albright CM, Ali TN, Lopes V, et al. Lactic acid measurement to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. *Am J Perinatol* 2015; 32:481.