

Etiologija urogenitalnih infekcija

Etiology of Urogenital Infections

Arjana Tambić Andrašević

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

Zavod za kliničku mikrobiologiju

10000 Zagreb, Mirogojska 8

Sažetak Mikroorganizmi koji uzrokuju uroinfekcije ujedno su i mikroorganizmi koji čine fiziološku mikrobiotu periuretralnog područja. Među njima razlikuju se primarni, sekundarni i dvojbni patogeni te uzročnici koji pretežno čine fiziološku mikrobiotu i vrlo rijetko uzrokuju infekcije. U primarne patogene ubrajaju se *Escherichia coli* i *Staphylococcus saprophyticus*. Sekundarni patogeni obično uzrokuju infekciju samo kad u domaćina postoji neki od predisponirajućih čimbenika i u njih se ubrajaju druge enterobakterije, enterokoki te *Pseudomonas aeruginosa*. Među ovim uzročnicima sve su češće multiplo rezistentne bakterije. O bakterijskoj vrsti ovisi granična vrijednost koncentracije bakterija u urinu koja zavrjeđuje daljnju laboratorijsku obradu, no konačna interpretacija koncentracije bakterija u urinu ovisi o kliničkoj slici. Simptomi infekcija mokraćnog sustava katkad se preklapaju sa simptomima vaginitisa i bakterijske vaginoze. Vaginitis je najčešće uzrokovan kandidom ili trihomonasom; bakterijska je vaginoza poremećaj fiziološke mikrobiote rodnice u kojoj nestaju laktobacili, a dominiraju *Gardnerella vaginalis*, razne anaerobne bakterije, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* i *Mobiluncus* spp.

Ključne riječi: uropatogeni, fiziološka mikrobiota, vaginitis, bakterijska vaginoza

Summary Microorganisms that cause uroinfections are the same ones that constitute the natural periurethral microbiota. These bacteria are classified as primary, secondary and doubtful pathogens, and as natural microbiota that rarely causes infections. *Escherichia coli* and *Staphylococcus saprophyticus* are primary pathogens. Secondary pathogens usually cause infections only in the presence of predisposing factors. They include other enterobacteriaceae, enterococci and *Pseudomonas aeruginosa*, and they are showing increasing resistance to antibiotics. Identification of bacterial species determines the breakpoint concentration of bacteria in urine that deserves further investigations. However, the final interpretation of the bacterial count in urine depends on clinical presentation. Sometimes symptoms of urinary tract infections may overlap with those of vaginitis and bacterial vaginosis. The most frequent causative agents of vaginitis are *Candida* and *Trichomonas*. Bacterial vaginosis is a misbalance of natural vaginal microbiota characterized by disappearance of lactobacilli and overgrowth of *Gardnerella vaginalis*, diverse anaerobic bacteria, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Mobiluncus* spp.

Key words: uropathogens, normal microbiota, vaginitis, bacterial vaginosis

Urogenitalne infekcije najčešće su bakterijske infekcije odrasle dobi. Procjenjuje se da više od milijardu žena na godinu diljem svijeta oboli od nekog oblika urogenitalne infekcije koja se ne prenosi spolnim putem: infekcija mokraćnog sustava, bakterijskih vaginoza ili gljivičnog vaginitisa (1). Prostatitis uzrokovan bakterijama čini manji dio prostatitisa, no i u eri antimikrobne terapije znan je klinički problem u muškaraca (2). Spolno prenosive infekcije važan su oblik urogenitalnih infekcija u oba spola, no neće biti obuhvaćene ovim pregledom. S izuzetkom spolno prenosivih uzročnika, uzročnici urogenitalnih infekcija pripadnici su fiziološke mikrobiote čovjeka. Ta činjenica često komplicira interpretaciju bakterioloških nalaza jer je katkad teško razlučiti je li izolirani mikroorganizam pravi patogen ili se radi o kontaminaciji fiziološkom mikrobiotom.

Infekcije mokraćnog sustava

Mokraćni je sustav sterilan prostor s izuzetkom distalne uretre koja je kolonizirana saprofitnom mikrobiotom susjednih regija te se uzorak urina dobiven mokrenjem ne smatra primarno sterilnim uzorkom. Kad je u mokraćnom mjehuru prisutna infekcija, bakterije se lako razmnožavaju i dosežu visoke koncentracije u urinu koji podupire njihov rast. Davnih 1950-ih godina Kass je pokazao da nalaz bakterija u srednjem mlazu urina veći od 10^5 CFU/mL dobro korelira s nalazom bakterija u urinu dobivenom kateterizacijom mjehura, dok je manji broj bakterija u urinu najčešće kontaminacija i pojam "signifikantne bakteriurije" postao je osnova dijagnostike infekcija mokraćnog sustava (3, 4). Kontaminanti u urin dospjevaju prilikom mokrenja,

no oni se nalaze u znatno manjem broju negoli uzročnici namnoženi u inficiranome mokraćnom mjehuru. Stoga kontaminanti obično ne postižu koncentracije u urinu više od 10^3 CFU/mL. Vjerodostojan nalaz broja bakterija u urinu znatno ovisi o načinu uzimanja i transporta uzorka i podrazumijeva toaletu vanjskog spolovila prije uzimanja uzorka, uzimanje srednjeg mlaza urina te brzo dostavljanje uzorka u mikrobiološki laboratorij ili u slučaju duljeg transporta pohranjivanje uzorka na $+4$ °C ne dulje od 24 h. Razlikovanje između kontaminacije i prave bakteriurije na osnovi broja bakterija u urinu mora uvijek biti popraćeno kliničkim prosuđivanjem, jer je broj bakterija u urinu, kao što je već i sam Kass naglašavao, samo stanoviti stupanj vjerojatnosti da određeni broj bakterija znači bakteriuriju, a ne kontaminaciju (5).

Iako gotovo svaka bakterija može uzrokovati uroinfekciju i premda isti mikroorganizmi koji uzrokuju infekcije mokraćnog sustava ujedno i nastanjuju periuretralno područje kao fiziološka mikrobiota, među uzročnicima infekcija ipak razlikujemo primarne, sekundarne i dvojbene patogene te uzročnike koji pretežno čine fiziološku mikrobiotu i vrlo rijetko uzrokuju infekcije (tablica 1).

Primarni su patogeni oboružani čimbenicima virulencije dovoljno jakim da infekciju mokraćnog sustava mogu uzrokovati i kod anatomske i funkcionalno normalnog urotakta. U primarne patogene ubrajaju se *Escherichia coli* i *Staphylococcus saprophyticus* (6, 7). Sveukupno je *E. coli* najčešći uzročnik i kompliciranih i nekompliciranih uroin-

fekcija, no kao dominantan patogen javlja se ponajprije kod nekompliranih infekcija mokraćnog sustava mladih žena gdje čini najmanje 80% uzročnika (8, 9).

Sojevi *E. coli* koji lako izazivaju infekcije mokraćnog sustava pripadaju ograničenom broju O-serogrupa (O1, O2, O4, O6, O7, O16, O18 i O75). Zastupljenost ovih serogrupa u fiziološkoj mikrobioti crijeva iznosi 28%, dok je njihova zastupljenost među uzročnicima pijelonefritisa oko 80%, a cistitisa oko 60% (10). Čimbenici virulencije koji *E. coli* čine primarnim patogenom i omogućuju joj da iz fekalnog rezervoara invadira u mokraćni mjehur pa i bubrege dobro su proučeni i uključuju adhezine kojima se *E. coli* pričvršćuje na epitelne stanice urotakta te proizvodnju α -hemolizina (Hly) i citotoksičnoga nekrotizirajućeg faktora tipa 1 (CNF1) (11). Najvažniji čimbenici virulencije *E. coli* jesu adhezini koji se nalaze na vrhu fimbrija (pili) ili na površini bakterijske stanice (nefimbrijski adhezini). Većina adhezina su lektini koji se vežu na oligosaharidne receptore na površini epitelne stanice urotakta. Fimbrije na čijem se vrhu nalazi PAP-adhezin nazivaju se P-fimbrijama zato što su receptori na uroepitelnim stanicama na koje se PAP-adhezini vežu ujedno i determinante krvne grupe P (12). S tim u vezi je i genetska predispozicija nekih žena za razvijanje učestalih uroinfekcija. Žene koje su nesekretori antigena krvnih grupa imaju receptore koji snažnije vežu PAP-adhezine *E. coli* i posljedično su sklonije uroinfekcijama (13). Doprinos fimbrija tipa 1 virulenciji soja manje je jasan s obzirom na to da ove fimbrije posjeduje većina sojeva *E. coli*, a *in vitro*

Tablica 1. Patogeni potencijal bakterija izoliranih iz urina i interpretacija koncentracije bakterija u urinu u simptomatskih pacijenata

UZORAK	BAKTERIJE	Stupanj patogenosti				
		Primarni patogeni	Sekundarni patogeni		Dvojbene patogene vrste	Urogenitalna mikrobiota
	<i>E. coli</i> <i>S. saprophyticus</i>	druge enterobakterije, enterokoki, <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>			Streptokok grupe B, kvasci, KNS ^a <i>Acinetobacter</i> spp., <i>S. maltophilia</i> , <i>Pseudomonas</i> spp.	Viridans streptokoki, laktobacili, <i>G. vaginalis</i>
	Rijetko: salmonele, (leptospire, mikobakterije)	Rijetko: <i>C. urealyticum</i> , <i>Haemophilus</i> spp. (u djece) pneumokoki			Rijetko: Razne vrste su opisane kao rijetki uzročnici uroinfekcija	Rijetko: <i>Bifidobacterium</i> spp., difteroidi
Srednji mlaz urina	Broj vrsta	1-2	1	2	1	-
	CFU/mL	10^3	10^4 ž / 10^3 m	Svaka vrsta 10^5	10^5	
Suprapubična punkcija	Broj vrsta	1-2	1-2		1-2	1-2
	CFU/mL	10^1	10^1		10^1	10^1
Jednokratna kateterizacija ili urin dobiven cistoskopijom	Broj vrsta	1-2	1-2		1-2	-
	CFU/mL	10^2	10^2		10^2	
Urin iz trajnog urinarnog katetera	Broj vrsta	1-3	1-3		1-3	
	CFU/mL	10^4	10^4		10^4	

studije pokazuju kontradiktorne rezultate (14). Za izražavanje virulencije preko fimbrija tipa 1 bitni su *fim*-geni koji određuju ekspresiju ovih fimbrija, a FimH-komponenta pokazala se ključnom u uspostavljanju biofilma uropatogene *E. coli* i podupiranju rekurirajućih infekcija mokraćnog sustava (15). Antitijela protiv FimH-adhezina moguće su cjepivo protiv rekurirajućih uroinfekcija (16).

S. saprophyticus ističe se među ostalim stafilokokima kao uropatogen zbog svoje sposobnosti brzog rasta u urotaktu i uspješne adherencije na uroepitelne stanice (17). *S. saprophyticus* proizvodi ureazu u većim količinama negoli drugi stafilokoki, što dovodi do stvaranja amonijaka, koji *S. saprophyticus* iskorištava kao izvor dušika i koji dovodi do oštećenja sluznice i povišenja pH urina. Daljnji mehanizmi virulencije uključuju stvaranje biofilma posredstvom autolizina, adherenciju na uroepitelne stanice posredstvom Ssp (*S. saprophyticus surface-associated protein*) adhezina (17) te proizvodnju hemolizina i obilnijega glikokaliksa (18).

Sekundarni patogeni mogu uzrokovati infekciju obično kad u domaćina postoji još i neki od predisponirajućih čimbenika za razvoj infekcija mokraćnog sustava te rijetko izazivaju infekcije u osoba bez anatomskih ili fizioloških anomalija urotakta. U sekundarne uropatogene ubrajaju se druge enterobakterije osim *E. coli*, enterokoki te *Pseudomonas aeruginosa* (7). Među najjasnije primjere povezanosti između čimbenika vezanih uz domaćina i pojedinih bakterijskih vrsta kao uzročnika uroinfekcija ubrajaju se infekcije koje uzrokuje *Proteus* spp. u prisutnosti kamena u mokraćnom sustavu te infekcije koje uzrokuje *P. aeruginosa* u prisutnosti urinarnog katetera (19).

Čimbenici virulencije *P. mirabilis* nisu toliko usmjereni na propagiranje ovog uzročnika iz fekalnog rezervoara do mokraćnog sustava, već više na stvaranje struvitnih kamenaca. Jedan od glavnih čimbenika virulencije proteusa jest njegova snažna proizvodnja ureaze koja hidrolizira ureu do amonijaka i hidroksil iona (20), što dovodi do alkalizacije urina do pH-vrijednosti većih od 7,0. U alkalnom urinu lako dolazi do precipitacije fosfata, karbonata i magnezija i stvaranja struvitnih kamenaca. Patogenetski infekcije uzrokovane proteusom čine zatvoreni krug jer prisutnost *P. mirabilis* u kamencima stalan je izvor bakterija, a stalna prisutnost proteusa kontinuirani je poticaj za stvaranje novog kamena.

Glavni čimbenik koji podupire nastanak infekcija u prisutnosti urinarnog katetera jest stvaranje biofilma. Mnoge bakterije imaju sposobnost stvaranja biofilma, a uloga biofilma osobito je važna u prisutnosti stranog tijela ili kamena (21). Prirodna otpornost na mnoge antibiotike te sposobnost stvaranja biofilma na umjetnim materijalima čine *P. aeruginosa* vrlo uspješnim nozokomijalnim patogenom.

Enterokoki su normalni stanovnici crijeva i često koloniziraju periuretralno područje, ali katkad mogu i uzrokovati uroinfekcije, osobito su brojni u tijeku ili nakon terapije cefalosporinima, s obzirom na to da ovi antibiotici ne djeluju na enterokoke. Na enterokoke ne djeluju ni kinoloni ni kotrimoksazol, antibiotici koji se često upotrebljavaju u te-

rapiji infekcija mokraćnog sustava pa se enterokoki često izoliraju u urinu nakon provedenog liječenja uroinfekcije. Znači li takav nalaz infekciju ili samo obilniju kolonizaciju enterokokima treba procijeniti u sklopu kliničke slike (19).

Betahemolitički streptokok grupe B, kvasci i koagulaza-negativni stafilokoki (osim *S. saprophyticus*) najčešće su dvojbni patogeni, a viridans streptokoki, *Gardnerella vaginalis* i laktobacili gotovo se uvijek smatraju fiziološkom mikrobiotom (tablica 1) (7).

Ovakva klasifikacija bakterijskih vrsta koje se mogu izolirati iz urina utječe na granične vrijednosti koncentracija bakterija u urinu koje zavrjeđuju daljnju laboratorijsku obradu (tablica 1). Osim vrste patogena pri interpretaciji graničnih vrijednosti koncentracija bakterija u urinu utječu i vrsta uzorka, klinička slika, spol pacijenta te broj izoliranih bakterijskih vrsta (7, 22). Veći broj bakterijskih vrsta u pravilu znači kontaminaciju urina i obrađuje se samo u uzorku urina pacijenta koji ima kateter. Do dvije vrste bakterija obrađuju se u uzorcima dobivenim suprapubičnom aspiracijom ili "in and out" kateterizacijom te u uzorku srednjeg mlaza urina za vrste koje pripadaju kategorijama primarnih ili sekundarnih patogena, a svaka od tih vrsta prisutna je u koncentraciji $\geq 10^3$ CFU/mL za primarne i $\geq 10^5$ CFU/mL za sekundarne patogene. U uzorku srednjeg mlaza urina dvojbni se uzročnici obrađuju samo ako su prisutni kao jedini izolat u broju $\geq 10^5$ CFU/mL (7). Interpretacija navedena u tablici 1. odnosi se na analizu urina samo kod pacijenata sa simptomima infekcije mokraćnog sustava. Kod pacijenata bez simptoma izolira se samo jedna vrsta uzročnika koji pripadaju kategorijama primarnih, sekundarnih ili dvojbnih patogena, a prisutni su u koncentraciji od 10^5 CFU/mL u dva uzastopna uzorka (u razmaku od nekoliko dana). Indikacije za uzimanje uzoraka u asimptomatskih pacijenata i za liječenje asimptomatske bakteriurije sužene su samo na usku populaciju pacijenata (23).

Konačna interpretacija koncentracije bakterija u urinu ovisi o kliničkoj slici i definirana je nacionalnim i internacionalnim smjernicama o dijagnostici i liječenju infekcija mokraćnog sustava (23-25).

Rezistentni mikroorganizmi čine sve veći udio među uzročnicima infekcija mokraćnog sustava, poglavito među bolničkim patogenima. Komplikirane uroinfekcije češće su uzrokovane rezistentnim uzročnicima već samim time što ih češće uzrokuju uzročnici koji nisu *E. coli*. Enterobakterije iz grupe *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. te *Citrobacter freundii* prirodno su otporne na ampicilin/amoksicilin s inhibitorima beta-laktamaza ili bez njih te cefalosporine 1. generacije, a u tijeku terapije cefalosporinima 3. generacije često dolazi do probira rezistentnih mutanta pa se ni cefalosporini 3. generacije ne preporučuju u terapiji infekcija uzrokovanih čak i divljim tipovima ovih vrsta bakterija (19). *E. coli* i *Klebsiella pneumoniae* prirodno su dobro osjetljive na cefalosporine, no rezistencija na 3. generaciju cefalosporina razvija se u ovih bakterija posredstvom stečenih beta-laktamaza proširenog spektra (engl. "extended spectrum beta-lactamases", ESBL) čiju proizvodnju kodiraju geni na plazmidima koji se lako šire među sojevima iste, ali i različitih vrsta. U Europi se udio ESBL *K. pneumoniae*

izolata kreće od < 5% (Nizozemska, Skandinavija) pa do > 50% (Poljska, Grčka) (26). U Hrvatskoj udio ESBL klesijela iznosi 56% među invazivnim izolatima te 34% među ukupnim kliničkim izolatima uz velike varijacije među bolnicama (27). Za gram-negativne bakterije otporne na 3. generaciju cefalosporina karbapenemi su najčešće zadnja linija djelotvornih antibiotika. Rezistencija na karbapeneme u enterobakterija za sada je pretežno uzrokovana posredstvom cefalosporinaza i smanjene propusnosti stijenke, što dovodi do rezistencije nižeg stupnja koja nije od tako velikoga kliničkog ni epidemiološkog značenja. Puno više zabrinjava rezistencija na karbapeneme posredovana karbapenemazama, osobito KPC-enzimima, koja je uzela maha prvo u SAD-u, Izraelu i Grčkoj, a sada već i u mnogim zemljama Europe (26, 28). U Hrvatskoj je 2009. god. zabilježen prvi izolat *K. pneumoniae* s NDM-1-karbapenemazom (29) i od tada se ovakvi izolati u Hrvatskoj javljaju, ali za sada rijetko i sporadično. U 2011. god. izoliran je u Hrvatskoj i prvi izolat *K. pneumoniae* s KPC-karbapenemazom (usmeno priopćenje). Multiplorezistentne enterobakterije nisu uzročnici infekcija mokraćnog sustava samo u bolničkoj sredini. CTX-M beta-laktamaza enzim je koji se ubraja u ESBL, ali potječe od prirodne beta-laktamaze jedne okolišne bakterijske vrste *Kluyvera* spp. (30). Danas je ovaj enzim široko rasprostranjen među *E. coli* i nalazi se u sojeva koji izazivaju i bolničke i izvanbolničke infekcije (31). Dok se rezistencija na karbapeneme u enterobakterija u Hrvatskoj za sada javlja sporadično, rezistencija je na karbapeneme kod nefermentativnih bakterija *P. aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*, nažalost, već široko rasprostranjena. Rezistencija na karbapeneme u *P. aeruginosa* već dugo iznosi oko 10%, no u *A. baumannii* rezistencija se naglo počela penjati od 2009. god. i u 2010. god. iznosila je 34% (27). Nalaz multiplorezistentnih bakterija u urinu, osobito uz prisutnost urinarnog katetera, ne znači uvijek infekciju te kod takvih bolesnika treba primijeniti mjere kontaktne izolacije, no ne nužno i antimikrobnu terapiju. Za liječenje uroinfekcija uzrokovanih gram-negativnim bakterijama rezistentnim na karbapeneme najčešće preostaje još jedino terapija kolistinom, antibiotikom koji je bio napušten zbog svoje toksičnosti, no danas je ponovno u upotrebi zbog širokog spektra djelovanja i ne tako visoke toksičnosti kako se prije smatralo (32).

Simptomi infekcija mokraćnog sustava katkad se mogu preklapati sa simptomima drugih infekcija urogenitalnog područja poput vaginitisa i bakterijske vaginoze. Za razliku od infekcija mokraćnog sustava, vaginitis i bakterijska vaginoza rijetko zahtijevaju sistemsku primjenu antibiotika.

Bakterijska vaginoza

Daleko najčešći uzrok vaginalnog iscjedka u žena reproduktivne dobi jest poremećaj fiziološke mikrobiote rodnice koji se naziva bakterijska vaginoza (33). Poremećaj se očituje kao sniženje koncentracije laktobacila koji inače dominiraju među mikrobiotom rodnice te istodobno porast koncentracije drugih, u prvom redu anaerobnih, gram-negativnih bakterija (34). U fiziološkim uvjetima laktobacili

koji proizvode vodikov peroksid sprječavaju prekomjeran rast anaerobnih bakterija. Kad se anaerobni mikroorganizmi razrastu, proizvode velike količine proteolitičkih enzima koji razgrađuju peptide u rodnici i to dovodi do deskvamacije epitelnih stanica, transudacije i iscjedka karakterističnog mirisa. Mikroorganizmi koji dominiraju u patološkoj mikrobioti rodnice uključuju *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* i *Mobiluncus* spp. Ovi mikroorganizmi mogu se u manjim količinama naći i u fiziološkoj mikrobioti rodnice. Molekularne metode detekcije DNK otkrile su puno više bakterijskih vrsta u mikrobioti žena s bakterijskom vaginozom negoli u žena bez poremećaja mikrobiote. Ti se mikroorganizmi u pravilu teško kultiviraju, a neki od novijih uključuju "BV associated bacterium (BVAB) 1, 2 i 3" (35). Najvažniji mikroorganizam u poremećenoj mikrobioti je *G. vaginalis* koja čini 90% mikroorganizama u biofilmu što oblaže epitel sluznice rodnice u žena s bakterijskom vaginozom, ali ne i u zdravih žena (36). Povećani pH pospješuje adherenciju *Gardnerelle vaginalis* na odljuštene epitelne stanice, što je karakterističan mikroskopski nalaz. U Americi se procjenjuje da oko 30% žena u dobi od 14 do 49 godina ima poremećaj vaginalne mikrobiote (37). Točan mehanizam kojim do poremećaja dolazi nije još sasvim jasan, no spolni odnosi vjerojatno igraju bitnu ulogu (38).

Bakterijska vaginoza često nema većih kliničkih simptoma, u 50% do 70% slučajeva prisutna je asimptomatski, a od simptoma najčešće se javlja iscjedak katkad praćen vaginalnim žarenjem ili svrbežom. Tipični znakovi uključuju rijetki homogeni iscjedak, pH iscjedka >4,5; miris iscjedka "po ribi" nakon dodatka 10% KOH te mikroskopski nalaz epitelnih stanica prekrivenih polimorfnim kokobacilima, tzv. "clue cells" (39, 40). Laboratorijska dijagnostika bakterijske vaginoze zasniva se na dokazu "clue cells" koje bi kod pacijentica s bakterijskom vaginozom trebale činiti barem 20% epitelnih stanica u preparatu.

Vaginitis

Dok odgovor domaćina na bakterijsku vaginozu ima minimalnu upalnu komponentu uz obilan iscjedak, kod vaginitisa iscjedak može biti oskudan, ali je izražen upalni odgovor, što je često popraćeno izraženim kliničkim simptomima: svrbežom, žarenjem, eritemom i lokalnim erozijama. Vaginitis je najčešće uzrokovan kandidom ili trihomonomom, a ako je upalom zahvaćen cerviks, najčešći su uzročnici *Neisseria gonorrhoeae* i *Chlamydia trachomatis*. Dok je izvor kandidate najčešće endogena mikrobiota, *Trichomonas vaginalis*, *N. gonorrhoeae* i *C. trachomatis* ubrajaju se u spolno prenosive uzročnike.

Mycoplasma hominis, *Ureaplasma urealyticum* i streptokok grupe B često koloniziraju genitalni trakt, no njihova je uloga u razvoju infekcije upitna (41, 42).

Rijetki uzroci vaginitisa uključuju atrofični vaginitis, iritaciju stranim tijelom, kemijskim sredstvima ili alergenim proizvodima.

Dijagnostika genitalnih infekcija

Fiziološka mikrobiota rodnice odrasle žene sadržava 10^9 bakterija po gramu sekreta. Sastav fiziološke mikrobiote mijenja se tijekom života, ovisno o razini cirkulirajućeg estrogena. Tijekom djetinjstva bakterijska je mikrobiota vagine oskudna i čine ju komenzali kože i gornjih dišnih putova. U razdoblju nakon puberteta vaginalna flora postaje obilnija s dominacijom anaerobnih bakterija, ponajprije anaerobnih i fakultativno anaerobnih laktobacila. Od aerobnih bakterija najčešći su difteroidi i koagulaza-negativni stafilokoki, a kao prolazna mikrobiota često se mogu naći i bakterije koje koloniziraju perineum (enterobakterije, enterokoki). U postmenstrualnom razdoblju u vaginalnoj mikrobioti prevladavaju bakterije koje koloniziraju kožu i perineum. Zbog prolazne prisutnosti različitih bakterijskih vrsta od kojih neke mogu biti prepoznatljivi patogeni u drugim nišama, obrisci vagine i cerviksa mogu zavarati kliničare (43) i propagirati nepotrebnu uporabu antibiotika. Detaljnija interpretacija nalaza pojedinih vrsta bakterija u genitalnom traktu prikazana je u tablici 2. Prepoznatljivi patogeni čiji se nalaz u obrisku vagine ili cerviksa jasno povezuje s infekcijom uglavnom su spolno prenosivi uzročnici (*T. vaginalis*, *N. gonorrhoeae* i *C. trachomatis*). Nalaz ostalih bakterija koje često koloniziraju urogenitalno područje može se interpretirati samo uz kliničke podatke (44), inače ovakvi nalazi dovode do neracionalne potrošnje antibiotika. Među bakterijama koje često koloniziraju urogenitalno područje nalaz betahemolitičkog streptokoka grupe B ima jasno značenje u trudnica (45) te se u ovoj populaciji pacijentica preporučuje uzimanje obriska vagine ciljano samo na prisutnost ovog uzročnika kako bi se pri porođaju mogla primijeniti adekvatna profilaksa.

Kod žena s vaginalnim iscjetkom treba uzeti obrisak rodnice samo da bi se isključili kandida i trihomonas, a kod purulentnog iscjetka i znakova cervicitisa uz anamnestičke podatke o promjeni partnera pretragu treba proširiti i na *N. gonorrhoeae* i *C. trachomatis*. U slučaju trihomonasa mikroskopski preparat može biti već indikativan, ali je manje osjetljivosti negoli kultivacija ili dokaz antigena i specifične DNK (43, 46). U slučaju *C. trachomatis* metode detekcije DNK su već u rutini potisnule sporije i zahtjevnije metode kultivacije. Molekularna dijagnostika primjenljivija je i za detekciju gonokoka s obzirom na osjetljivost ovog mikroorganizma na atmosferske uvjete i teškoće u transportu i kultivaciji, no kultivacija je još poželjna s obzirom na to da daje bolji uvid u osjetljivost gonokoka na antibiotike.

Zaključak

Fiziološka flora rodnice ima ključnu ulogu u obrani od infekcije patogenim bakterijama. U dijagnostičkom smislu obilna vaginalna mikrobiota često kontaminira uzorke uzete za dijagnostiku urogenitalnih infekcija pa je interpretacija bakterioloških nalaza u odsutnosti jasnih kliničkih simptoma izazov za mikrobiologe i kliničare. U području infekcija mokraćnog sustava velik su problem multiplorezi-

Tablica 2. Kliničko značenje mikroorganizama izoliranih iz obriska vagine/cerviksa

Kategorija	Mikroorganizmi i njihovo značenje
1.	Mikroorganizmi koji se ne nalaze normalno u genitalnom traktu i čija je izolacija obično povezana s bolešću <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Treponema pallidum</i> (ne izolira se u kulturi) te gljivice <i>Candida</i> spp. i parazit <i>Trichomonas vaginalis</i>
2.	Mikroorganizmi koji se u genitalnom traktu mogu naći kao dio fiziološke ili kolonizirajuće mikrobiote, ali kad se nađu kao dominantan izolat, mogu biti povezani s određenim simptomima <i>Staphylococcus aureus</i> : rijetko patogen, povezan s komplikacijama ginekoloških zahvata ili porođaja te rijetkom kliničkom slikom toksičnog šok-sindroma Betahemolitički streptokok grupe A (BHS-A): uzrokuje puerperalnu sepsu, kirurške komplikacije BHS-B: uzrokuje puerperalnu i neonatalnu sepsu (kod kliconoštva u trudnoći nužna antibiotska profilaksa pri porođaju), atrofični vaginitis kod starijih žena <i>Listeria monocytogenes</i> : uzrokuje puerperalnu i neonatalnu sepsu <i>Clostridium perfringens</i> : obično patogen, povezan s komplikacijama kirurških zahvata i porođaja <i>Actinomyces</i> spp.: povezan s infekcijama vezanim za intrauterine spirale <i>Gardnerella vaginalis</i> : dio normalne mikrobiote, ali u povećanoj koncentraciji i kombinaciji s anaerobnim štapićima može uzrokovati bakterijsku vaginozu <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> : mogu biti povezani s razvojem pelvične upalne bolesti, postpartalne sepse, ali često se nalaze i u asimptomatskih osoba <i>Escherichia coli</i> i druge enterobakterije: najčešće znače kolonizaciju, koja je osobito česta nakon primjene antibiotika. Kolonizacija vagine i periretralnog područja enterobakterijama (osobito <i>E. coli</i>) češća je u žena s rekurirajućim infekcijama mokraćnog sustava Respiratorni patogeni (pneumokok, hemofilus): mogu biti izolirani u djece iz obriska vagine

stentni uzročnici, što još više naglašava potrebu pravilnog tumačenja bakterioloških nalaza i racionalizacije uporabe antibiotika. Nalaz bakterija u urinu sam po sebi ne znači nužno infekciju, a ni podjela mikroorganizama prema stupnju uropatogenosti ne zasniva se na oštrim granicama među kategorijama uzročnika. Samo interpretacija laboratorijskog nalaza u sklopu kliničkih podataka omogućuje ispravno liječenje pacijenta.

Literatura

1. REID G, BRUCE AW. Urogenital infections in women: can probiotics help? *Postgrad Med J* 2003;79:428-32.
2. WEIDNER W, LUDWIG M. Common organisms in urogenital infections with special impact on prostatitis. *European Urology Supplements* 2003;2:15-8.
3. KASS EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract; with observations on the use of methionine as a urinary antiseptic. *AMA Arch Intern Med* 1957;100:709-14.
4. KASS EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians* 1956;69:56-64.
5. HINMAN F. The meaning of "significant bacteriuria". *JAMA* 1963;184:727-8.
6. FINER G, LANDAU D. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy. *Lancet Infect Dis* 2004;4:631-5.
7. ASPEVAL O, HALLANDER H, GANT V, KOURI T. European guidelines for urinalysis: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. *CMI* 2001;7:173-8.
8. KAHLMETER G. The ECO.SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract infections – interim report. *J Antimicrobial Chemother* 2000;46 Suppl 1:15-22.
9. NABER KG, SCHITO G, BOTTO H, PALOU J, MAZZEI T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008;54:1164-75.
10. JOHNSON JR, ROBERTS PL, STAMM WE. P fimbriae and other virulence factors in *Escherichia coli* urosepsis: association with patients' characteristics. *J Infect Dis* 1987;156:225.
11. BLANCO M, BLANCO JE, ALONSO MP, BLANCO J. Virulence factors and O groups of *Escherichia coli* isolates from patients with acute pyelonephritis, cystitis and asymptomatic bacteriuria. *Eur J Epidemiol* 1996;12:191-8.
12. LANE MC, MOBLEY HL. Role of P-fimbrial-mediated adherence in pyelonephritis and persistence of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) in the mammalian kidney. *Kidney Int* 2007;72:19.
13. STAPLETON A, NUDELMAN E, CLAUSEN H, HAKOMORI S, STAMM WE. Binding of uropathogenic *Escherichia coli* R45 to glycolipids extracted from vaginal epithelial cells is dependent on histo-blood group secretor status. *J Clin Invest* 1992;90:965.
14. STRUVE C, KROGFELT KA. In vivo detection of *Escherichia coli* type 1 fimbrial expression and phase variation during experimental urinary tract infection. *Microbiology* 1999;145:2683-90.
15. VRANEŠ J, LESKOVAR V. Značenje nastanka mikrobnog biofilma u patogenezi i liječenju kroničnih infekcija. *Med Glas* 2009;6:147-64.
16. LANGERMANN S, PALASZYNSKI S, BARNHART M i sur. Prevention of mucosal *Escherichia coli* infection by FimH-adhesin-based systemic vaccination. *Science* 1997;276:607.
17. QUECK SY, OTTO M. *Staphylococcus epidermidis* and other coagulase-negative staphylococci. U: Lindsay JA, ed. *Staphylococcus: molecular genetics*. Norfolk: Caister Academic Press, 2008:226-54.
18. RAZ R, COLODNER R, KUNIN CM. Who are you-Staphylococcus saprophyticus? *CID* 2005;40:896-8.
19. SUNDQUIST M, KAHLMETER G. Complicated and healthcare associated urinary tract infections: aetiology and antimicrobial resistance. U: Naber KG, Schaeffer AJ, Heyns CF, Matsumoto T, Shoskes DA, Bjerklund Johansen TE. Eds. *Urogenital Infections*. 1st ed. European Association of Urology 2010:82-91.
20. MIANO R, GERMANI S, VESPASIANI G. Stones and urinary tract infections. *Urol Int* 2007, Suppl 1:32-6.
21. TENKE P, KOVES B, UEHARA S, KUMON H, HULTGREN SJ, HUNG C. The role of biofilm infection in urogenital infection. U: Naber KG, Schaeffer AJ, Heyns CF, Matsumoto T, Shoskes DA, Bjerklund Johansen TE. ur. *Urogenital Infections*. 1st ed. European Association of Urology 2010:57-68.
22. SUNDQUIST M, KAHLMETER G. Uncomplicated and community acquired urinary tract infections: aetiology and resistance. U: Naber KG, Schaeffer AJ, Heyns CF, Matsumoto T, Shoskes DA, Bjerklund Johansen TE. ur. *Urogenital Infections*. 1st ed. European Association of Urology 2010:72-81.
23. ŠKERK V, TAMIĆ ANDRAŠEVIĆ A, ANDRAŠEVIĆ S i sur. ISKRA guidelines on antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections – Croatian national guideline. *Liječ Vjesn* 2009;131:105-18.
24. RUBIN RH, SHAPIRO ED, ANDRIOLE VT, DAVIS RJ, STAMM WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration*. *Clin Infect Dis* 1992;15(suppl 1):S216-27.
25. RUBIN RH, SHAPIRO ED, ANDRIOLE VT, DAVIS RJ, STAMM WE with modifications by a European Working Party (Norrby SR). General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Taufkirchen, Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1993; 294-310.
26. <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>
27. TAMIĆ ANDRAŠEVIĆ A, TAMIĆ T. Rezistencija bakterijskih izolata u 2010. godini. U: Tambić Andrašević A, Tambić T, ur. *Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2010. g.* Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2011:9-102.
28. GRUNDMANN H, LIVERMORE DM, GISKE CG i sur. Carba-penem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Eurosurveillance* 2010;15:22-35.
29. TAMIĆ ANDRAŠEVIĆ A, TAMIĆ T. Rezistencija bakterijskih izolata u 2009. godini. U: Tambić Andrašević A, Tambić T, ur. *Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2009. g.* Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2010:9-100.
30. POIREL L, KAMPFER P, NORDMANN P. Chromosome-encoded Ambler class A beta-lactamase of *Kluyvera georgiana*, a probable progenitor of a subgroup of CTX-M extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:4038-40.

31. CANTON R, COQUE TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:466-75.
32. MICHALOPOULOS A, FALAGAS ME. Colistin and polymyxin B in critical care. *Critical Care Clinics* 2008;24: 377-91.
33. MORRIS M, NICOLL A, SIMMS I i sur. Bacterial vaginosis: a public health review. *BJOG* 2001;108-439.
34. LING Z, KONG J, LIU F i sur. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genomics* 2010;11:488.
35. FREDRICKS DN, FIEDLER TL, THOMAS KK i sur. Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 2007;45:3270.
36. SWIDSINSKI A, MENDLING W, LOENING-BAUCKE V i sur. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005;106:1013.
37. ALLSWORTH JE, PEIPERT JF. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001 – 2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol* 2007;109:114.
38. FETHERS KA, FAIRLEY CK, MORTON A i sur. Early sexual experiences and risk factors for bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2009;200:1662.
39. AMSEL R, TOTTEN PA, SPIEGEL CA, CHEN KC, ESCHENBACH D, HOLMES KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983;74:14.
40. SCHWEBKE JR, HILLIER SL, SOBEL JD i sur. Validity of the vaginal gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1996;88:573-6.
41. MARRAZZO J. Acute cervicitis. Dostupno: <http://www.uptodate.com> 2011.
42. LECLAIR CM, HART AE, GOETSCH MF, CARPENTIER H, JENSEN JT. Group B streptococcus: prevalence in a non-obstetric population. *Low Genit Tract Dis* 2010;14:162.
43. SOBEL JD. Evaluation of women with symptoms of vaginitis. <http://www.uptodate.com> 2011.
44. ISON CA, DAVIES AJ, HAWKEY PM. Bacteriology of the genital tract. U: Hawkey P, Lewis D, ur. *Medical Bacteriology. A Practical Approach*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2004:93-120.
45. GIRALDO PC, ARAÚJO ED, JUNIOR JE, GOMES do AMARAL RL, PASSOS MRL, GONÇALVES AK. The Prevalence of Urogenital Infections in Pregnant Women Experiencing Preterm and Full-Term Labor. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 2012; Article ID 878241
46. LANDERS DV, WIESENFELD HC, HEINE RP, KROHN MA, HILLIER SL. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:1004.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, dr. med.
 Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
 Zavod za kliničku mikrobiologiju
 10000 Zagreb, Mirogojska 8
 e-mail: arjana.tambic@bfm.hr

Primljeno/Received:

15. 2. 2012.
 February 15, 2012

Prihvaćeno/Accepted:

27. 2. 2012.
 February 27, 2012