

# Upala prostate/infekcije urotrakta

## *Prostate inflammation/ Infections of the Urinary Tract*

**JOSIP ŠPANJOL, MARIN TROŠELJ**

Klinika za urologiju, KBC Rijeka,  
51000 Rijeka, T. Stričića 3

**SAŽETAK** Infekcije urotrakta najčešće su bolničke infekcije, a druge su po učestalosti u izvanbolničkoj sredini. Radi boljeg pristupa liječenju i evaluaciji djelotvornosti antimikrobnih lijekova infekcije urotrakta dijele se u pet skupina: akutne nekomplikirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava u žena koje nisu trudnice, akutni nekomplikirani pijelonefritis, komplicirane infekcije urotrakta uključujući i sve infekcije urotrakta u muškaraca, asimptomatska bakteriurija te rekurentne infekcije urotrakta. Infekcije mokraćnog sustava mogu uzrokovati bakterije, virusi, gljive ili paraziti. Najčešći put ulaska je kroz vanjsko ušće mokraćne cijevi. Najčešći uzročnik je *E. coli*, a u patogenezi je važno formiranje biofilma. Ponavljane uroinfekcije u žena i uroinfekti u muškaraca zahtijevaju kliničku, urološku obradu. Najbolje je ciljano liječenje antibiotikom prema antibiogramu u dovoljnoj dozi i dovoljno dugo.

**KLJUČNE RIJEČI:** bakteriurija, biofilm, uroinfekcije, urološka obrada

**SUMMARY** Urinary tract infections are the most common nosocomial infections, immediately after respiratory infections. In order to achieve better treatment and evaluation of antimicrobial agents, urinary tract infections are divided into five groups. Urinary tract infections can be caused by bacteria, viruses, fungi or parasites. The most common route of entry is through the external meatus of the urethra. The most common agent is *E. coli*. The biofilm formation is important in the pathogenesis of urinary tract infections. Both repeated urinary tract infections in women and first infections in men require urological examination and evaluation. The best treatment option are targeted antibiotics in sufficient doses and over a sufficiently long period of time.

**KEY WORDS:** bacteriuria, biofilms, urinary tract infections, urologic examination



Infekcije mokraćnog sustava važan su javnozdravstveni problem zbog svoje učestalosti. Naime, radi se o najčešćim bolničkim infekcijama, dok se u izvanbolničkoj sredini samo infekcije gornjega dišnog sustava javljaju češće (1).

Prema lokalizaciji dijele se na one koje zahvaćaju donji (mokraćna cijev i mjehur), odnosno gornji dio mokraćnog sustava (mokraćovodi i bubrezi). S obzirom na prisutnost ili izostanak specifičnih simptoma (otežano bolno mokrenje, učestalo mokrenje malih količina mokraće, urgencija, inkontinencija, suprapubična osjetljivost, pojava guste, tamne, često krvave mokraće neugodna mirisa) mogu biti simptomatske i asimptomatske. Prema tendenciji ponavljanja postoje povremene i povratne (recidivirajuće, rekurentne), dok se ovisno o kliničkom tijeku govori o kompliciranim i nekomplikiranim infekcijama urotrakta (1 – 3).

Radi boljeg pristupa liječenju i evaluaciji djelotvornosti antimikrobnih lijekova u terapiji infekcija urotrakta, Američko infektološko društvo (IDS – od engl. *Infections Disease Society of America*) i Europsko udruženje kliničke mikrobiologije i infektologije (ESCMID – od engl. *European Society of Clinical Microbiology and Infections Disease*) predložili su

podjelu infekcija urotrakta u pet skupina:

1. akutne nekomplikirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava u žena koje nisu trudnice,
2. akutni nekomplikirani pijelonefritis,
3. komplicirane infekcije urotrakta uključujući i sve infekcije urotrakta u muškaraca,
4. asimptomatska bakteriurija te
5. rekurentne infekcije urotrakta (nekomplikirane, bez predisponirajućih čimbenika) (1 – 3).

Iako se ovoj podjeli zamjera što akutni i kronični bakterijski prostatitis nisu izdvojeni u zasebnu skupinu, podjela vrijedi i danas, a prihvaćena je i u Hrvatskoj te čini okosnicu hrvatskih nacionalnih smjernica za liječenje i prevenciju infekcija mokraćnog sustava – ISKRA (3).

### Uzročnici infekcija urotrakta

Infekcije mokraćnog sustava mogu uzrokovati bakterije, virusi, gljive ili paraziti koji ulaze u mokraćni sustav na dva načina. Najčešći put ulaska je kroz vanjsko ušće mokraćne cijevi, na kojem se mikroorganizmi zadržavaju, počinju se razmnožavati s tendencijom uzlaznog (ascendentnog) širenja prema mjehuru, mokraćovodima i bubrežima. Zbog

anatomski kratke uretre te blizine vanjskog ušća uretre u stidnici i analnog otvora ascendentne su infekcije učestalije u žena nego u muškaraca. Drugi je put znatno rjeđi, a podrazumijeva hematogeno ili limfogeno širenje izravno u bubrege (1 – 3).

**Bakterije.** Većinu infekcija urotrakta uzrokuju bakterije, najčešće gram-negativni bacili koji čine normalnu crijevnu mikrobnu floru čovjeka te ulaze u mokraćni sustav ascendentnim putem. U više od 80% slučajeva nekomplikiranih i više od 50% slučajeva kompliciranih infekcija urotrakta uzročnik je *Escherichia coli*. Slijede ostali pripadnici porodice *Enterobacteriaceae*, ponajprije vrste iz rodova *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* i *Serratia*. U bolničkoj sredini ovim se gram-negativnim bakterijama pridružuju nefermentori iz roda *Pseudomonas* i *Acinetobacter*. Gram-pozitivne bakterije rjeđe uzrokuju infekcije urotrakta. Najčešće se radi o enterokokima (*Enterococcus* spp. češće se nalazi kod kompliciranih infekcija) i o koagulaza-negativnim stafilokokima (*S. saprophyticus* često uzrokuje infekcije u mladih žena; *S. epidermidis* obično uzrokuje infekcije vezane uz urinarni kateter iako najčešće čini kontaminaciju s kože). *Staphylococcus aureus* najčešće se širi hematogenim putem izravno u bubrege i može biti uzročnikom intrarenalnih i perinefritičkih apscesa.

U uvjetno patogene uzročnike spadaju i beta-hemolitički streptokoki grupe B (*S. agalactiae*), koji često naseljavaju područje genitourinarne regije i mogu se naći u urinu, ali rijetko uzrokuju infekciju. Od gram-pozitivnih štapića infekciju urotrakta mogu izazvati difteroidi, od kojih se *Corynebacterium urealyticum* češće spominje u transplantiranih bubrenih bolesnika.

Sojevi *E. coli* koji najčešće uzrokuju infekcije mokraćnog sustava nazivaju se uropatogena *E. coli* (UPEC), a pripadaju ograničenom broju O-serogrupa od kojih se, svugdje u svijetu, kao i u Hrvatskoj, najčešće javljaju O1, O2, O4, O6, O7, O18, O75 i O150. Osim pripadnosti određenoj O-serograpi UPEC je naoružana brojnim dodatnim čimbenicima virulencije. Posebno su važni fimbrije ili pili, vlasaste površinske organele odgovorne za bakterijsku adherenciju na uroepitel i za adherenciju *E. coli* na urinarni kateter (5, 6).

Najčešće ureaza-pozitivne bakterije koje se povezuju s nastankom infektivnih kamenaca jesu *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Klebsiella* i *Pseudomonas*, ali i *Staphylococcus* te *Ureaplasma*. U kateteriziranih bolesnika s infekcijom mokraćnog sustava izazvanom ovim bakterijama treba pamišljati i na moguću opstrukciju katetera struvitnim i apatitnim naslagama. Mogući uzročnici infekcija urotrakta, posebno bakterijskog prostatitisa i uretritisa, jesu *Haemophilus influenzae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* i neke druge. Nekad najčešći uzročnik uretritisa *N. gonorrhoeae*

*cae* danas se javlja izuzetno rijetko, a vodeću ulogu, u više od 50% negonokoknih uretritisa, preuzela je *C. trachomatis*. U oba slučaja, kao i u slučaju urogenitalnih mikoplazma, uzročnici se najčešće prenose spolnim putem (1 – 3).

**Virusi.** Virusi mogu biti uzročnici infekcija mokraćnog sustava. Adenovirusi se spominju kao uzročnici hemoragičnog cistitisa, najčešće u djece nakon transplantacije koštane srži. Virusi su, osobito *Herpes simplex* i *Cytomegalovirus*, češće uzročnici uretritisa, kada su specifične promjene na vanjskom spolovilu praćene bolnim mokrenjem i pečenjem. Uglavnom se radi o spolno prenosivim infekcijama (1).

**Gljive.** Ako se radi o gljivičnoj uroinfekciji, najčešći su uzročnici kvasci iz roda *Candida*. Gotovo se uvijek radi o endogenoj infekciji gljivama iz probavnog sustava, koje se u nekom trenutku, iz određenih razloga (dijabetes, uporaba oralne kontracepcije, u trudnoći, dugotrajna antibiotska terapija, uporaba baktericidnih sapuna i detergenata za intimnu higijenu itd.) počnu intenzivno razmnožavati (1).

**Paraziti.** Među jednostaničnim i višestaničnim parazitima također se mogu pronaći uzročnici infekcija urotrakta. S obzirom na to da *Plasmodium* spp., *Schistosoma* ili filarije, koji mogu zahvatiti bubrege, mokraćovode ili mokraćni mjehur, ne postoje na našem području kao autohtoni uzročnici (iako mogu biti importirani iz endemskih područja), najčešće se spominje *Trichomonas vaginalis*. Flagelat *T. vaginalis* uglavnom je spolno prenosivi uzročnik koji može, iako vrlo rijetko, zahvatiti mokraćnu cijev i mokraćni mjehur (1).

## Bolničke infekcije urotrakta

Infekcije urotrakta čine čak 40 do 50% svih bolničkih infekcija. Klinička slika kreće se od asimptomatske bakteriurije bez znatnih posljedica za bolesnika sve do teške bolničke sepsa i mogućega smrtnog ishoda. Više od dvije trećine bolničkih infekcija mokraćnog sustava (BIMS) izravno se povezuje s kateterizacijom mokraćnog mjehura, a učestalost korelira s duljinom primjene trajnog katetera.

I u slučajevima BIMS-a najčešći je uzročnik *E. coli*. Međutim, važna je prisutnost uobičajenih bolničkih patogena, posebno u jedinicama intenzivnog liječenja, gdje češće prevladavaju višestruko rezistentne bakterije kao što su *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* te ESBL-pozitivne gram-negativne bakterije (ESBL od engl. *Extended Spectrum Beta Lactamases*), osobito *Klebsiella pneumoniae*, a češće se javlja i kandidurija (1).

## Bakterijski biofilm u infekcijama mokraćnog sustava

Ukorišteno mišljenje o bakterijama kao jednostaničnim organizmima danas se drastično mijenja. Novim mikro-

skopskim i molekularnim tehnikama ustanovljeno je da većina mikroorganizama živi prihvaćena za podlogu u okviru kompleksne zajednice koja se naziva biofilm. Bakterijski biofilm stvara se na mnogim prirodnim (biotičkim) i gotovo svim umjetnim (abiotičkim) površinama koje su u kontaktu s tekućinom.

U biofilmu bakterije su zaštićene od brojnih štetnih čimbenika okoline, uključujući i djelovanje dezinficijensa i antibiotika. Međutim, nikako se ne radi samo o naslagama bakterija na različitim podlogama, već je biofilm visokoorganizirani biološki sustav u kojem bakterije funkcioniraju koordinirano. Bez obzira na to je li takva zajednica sastavljena od pripadnika iste ili više bakterijskih vrsta, biofilmovi se razvijaju i funkcioniraju prema obrascu ponašanja višestaničnih organizama, što omogućavaju specifični bakterijski sustavi komunikacije koji se nazivaju detekcija kvoruma (*quorum sensing*). Bakterije međusobno komuniciraju sustavom izvanstaničnih signalnih molekula, autoinduktora, kojima se kontrolira stanična gustoća u biofilmu, genska ekspresija čimbenika virulencije, kao i još neki specijalizirani procesi. Smatra se da je biofilm odgovoran za više od 80% infekcija, uključujući brojne kronične infekcije, prostatitis, cistitis itd. Upravo je biofilm razlog bakterijske perzistencije i rekurentnih infekcija urotrakta. Proces kristalizacije i stvaranja infektivnih kamenaca zapravo je proces nastanka i sazrijevanja bakterijskog biofilma. Također, biofilm uzrokuje infekcije biomaterijala koji se rabe u medicini, među kojima važno mjesto zauzimaju i urinarni kateteri. Dokazano je da se osam sati od postavljanja katetera biofilm može naći na njegovoj površini, kao i u vrećici za urin i na sluznici. Ovaj biofilm sadržava Tamm-Horsfallov protein, struvitne i apatitne kristale, bakterijske polisaharide i glikokaliks te žive bakterije (5, 6).

Potencijalna terapija infekcija uzrokovanih biofilmom osim odgovarajućeg antibiotika uključuje i enzimsku razgradnju ili oštećenje izvanstaničnog matriksa biofilma, što bi za posljedicu imalo disperziju biofilma, a time i smanjenje njegove rezistencije na djelovanje imunskog sustava domaćina i antimikrobnih lijekova (14). Dokazani su tako baktericidna aktivnost oksidoreduktaza i učinak primjene enzima što hidroliziraju polisaharide na uništenje bakterijskog biofilma koji tvore bakterije *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Pseudomonas fluorescens* s abiotičkih supstrata (15). Već smo napomenuli da se biofilm stvara na stranim tijelima, npr. na trajnom urinarnom kateteru, inficiranim kamencima, ožiljnom i nekrotičnom tkivu bubrega, najčešće u bolesnika s kroničnom opstruktivnom uropatijom i kroničnim bakterijskim prostatitisom. U liječenju biofilma djelotvornima su se pokazali ovi antibiotici: ciprofloksacin, klaritromicin, eritromicin, rifampicin i linezolid. No prevencija je i dalje najučinkovitija te uključuje kirurško uklanjanje patološkog supstrata (adenom prostate s retencijom urina, kamenci, stenoze, strikture itd.) (1 – 3).

## Mikrobiološka dijagnostika infekcija urotrakta

Potpuna mikrobiološka obrada urina uključuje makroskopsku evaluaciju, mikroskopsku analizu i urinokulturu. Cjelokupna obrada ovisi o kvaliteti uzorkovanja, načinu pohrane i transportu uzorka, kao i o laboratorijskim postupcima.

Uzorak mokraće za mikrobiološku analizu uzima se najčešće metodom čistoga srednjeg mlaza, znatno rjeđe urinarnim kateterom ili suprapubičnom punkcijom. Preporučuje se uzeti prvi jutarnji urin izmokren nakon cjelonoćnog spavanja ili urin koji je barem 4 sata zadržan u mokraćnome mjehuru (1 – 3).

Uzorak treba u što kraćem vremenu dostaviti u laboratorij. Na sobnoj temperaturi uzorak smije ostati najduže 2 sata, a do 24 sata može se pohraniti u hladnjak na temperaturu od +4 °C.

Nakon primitka uzorka u laboratorij uzorak se procjenjuje makroskopski – boja, zamućenost, prisutnost taloga, vidljivi tragovi krvi, neugodan miris. Zamućenost urina najčešće nastaje zbog prisutnosti leukocita (leukociturija, piurija), eritrocita (hematurija) ili bakterija (bakteriurija).

**Semikvantitativni test** provodi se uporabom komercijalnih testnih pločica (Uricult, Uriline itd.) na kojima se nalaze različita bakteriološka hranilišta. Pločica s hranilištima prelije se ili umoči u urin te inkubira na temperaturi od 37 °C 16 do 24 sata, kada se s pomoću priloženih uputa može odrediti broj bakterijskih kolonija. Testna pločica može se poslati i u laboratorij na daljnju obradu (identifikacija bakterije i antibiogram).

**Urinokultura** je postupak kojim se može, s pomoću kalibriranih bakterioloških ušica (eza), točno odrediti broj bakterija u ml urina, identificirati bakterijska vrsta i antibiogramom odrediti njezina osjetljivost/rezistencija prema antibioticima. Signifikantna bakteriurija od 10<sup>5</sup> ili više CFU (od engl. *Colony forming units*) u 1 ml mokraće klasični je kriterij za postojanje infekcije mokraćnog sustava. Međutim, ne podcjenjuje se ni manji broj bakterija, osobito u pojedinih kliničkih dijagnoza te ovisno o načinu uzorkovanja mokraće. U 95% uzoraka izolira se samo jedna vrsta bakterija, a u 5% izoliraju se dvije ili više vrsta bakterija najčešće u kompliciranih infekcija. Signifikantna bakteriurija dogovoren je broj bakterija po 1 ml mokraće kojim se želi razgraničiti značajna, patološka bakteriurija kao znak infekcije mokraćnog sustava od kontaminacije mokraće. Ovisno o spolu bolesnika i tipu infekcije razlikujemo različite vrijednosti signifikantne bakteriurije, što je pregledno prikazano u tablici 1. (1, 3, 4).

Lažno pozitivne urinokulture mogu nastati zbog kontaminacije pri uzorkovanju te neadekvatnog transporta, odnosno pohrane uzorka do obrade zbog čega su se razmnožile bakterije u urinu. Urinokulture mogu biti lažno negativne ako je pH urina < 5, ako se ne radi o prvome jutarnjem urinu

TABLICA 1. Signifikantna bakteriurija ovisno o tipu infekcije i spolu bolesnika

TIP INFEKCIJE MOKRAČNOG SUSTAVA	VRIJEDNOST SIGNIFIKANTNE BAKTERIURIJE
<b>Akutni nekomplicirani simptomatski cistitis u žene</b>	
Infekcija uzrokovana gram-negativnim bakterijama	$\geq 10^3$ bakterija/ml mokraće
Infekcija uzrokovana stafilokokima	$\geq 10^2$ bakterija/ml mokraće
Infekcija uzrokovana koliformnim bakterijama	$\geq 10^2$ bakterija/ml mokraće
Infekcija uzrokovana ostalim bakterijama	$\geq 10^5$ bakterija/ml mokraće
<b>Akutni nekomplicirani simptomatski pijelonefritis u žene</b>	
Infekcija uzrokovana gram-negativnim bakterijama	$\geq 10^4$ bakterija/ml mokraće
Infekcija uzrokovana stafilokokima	$\geq 10^3$ bakterija/ml mokraće
<b>Komplicirane simptomatske infekcije</b>	
$\geq 10^4$ bakterija/ml mokraće	
<b>Simptomatske infekcije u muškarca</b>	
$\geq 10^3$ bakterija/ml mokraće	
<b>Bolesnici s asimptomatskom bakteriurijom</b>	
Žene	$\geq 10^5$ bakterija/ml mokraće u dva uzastopna uzorka
Muškarci	$\geq 10^4$ bakterija/ml mokraće

te je broj bakterija razrijeđen, ako su upotrijebljeni bakterio-statski detergentski za intimnu higijenu, ako je u tijeku ili je netom završila antibiotska terapija, ako je uzročnik spororasta bakterija itd.

Urinokultura se može iskoristiti i za kontrolu uspješnosti antibiotske terapije, tako da se uzorak bakteriološki obradi 48 sati nakon početka terapije, 48 – 72 sata nakon završetka terapije, 5 – 9 dana nakon završetka terapije i 4 – 6 tjedana nakon završetka terapije. Ako se u urinu uzetom dva do tri dana nakon započete terapije dokaže bakteriurija, radi se o perzistenciji. Ako je bakteriurija signifikantna, vjerojatno je riječ o neodgovarajućoj terapiji, preniskoj koncentraciji lijeka zbog neredovitog uzimanja, preniske doze ili nekoga drugog razloga ili se radi o rezistenciji uzročnika na upotrijebljeni antibiotik. Ako je bakteriurija u nižem broju od početne urinokulture, može se raditi o mikrobnjoj flori iz uretre ili vagine ili o perzistenciji bakterija u mokraćnom sustavu, što se može potvrditi prekidom terapije i praćenjem bakteriurije koja će u tom slučaju vrlo brzo postati signifikantna. Kontrolna urinokultura dva do tri dana nakon završetka antimikrobne terapije vrlo je često lažno negativna te je izgubila na značenju. Kontrola 4 – 6 tjedana poslije liječenja provodi se uglavnom u bolesnika s kompliciranim infekcijama (1, 3, 4).

### Klinička obrada bolesnika s infekcijom urotakta

U normalnih zdravih ispitanika, bilo koje životne dobi, urinarni je sustav bez prisutnosti bakterija, virusa, parazita i drugih uzročnika bolesti. Svaka pojavnost bakterija, parazita, leuko-

cita i/ili eritrocita upućuje na mogućnost infekcije urinarnih putova. Infekcija može biti primarna, dakle, samostalni klinički entitet, ili se pojavljuje udružena s nekim drugim bolestima (nefrolitijaza, tuberkuloza, tumori, kongenitalne anomalije itd.), kao konkomitantna bolest. Dakle, uroinfekcija u sklopu s drugim bolestima dijagnosticira se i liječi različito od uroinfekta u anatomski normalnom urogenitalnom sustavu. Prva infekcija uropoetskog puta u ženskoj adultnoj dobi može se liječiti, nakon fizikalnog pregleda i uz standardne laboratorijske nalaze, prema pozitivnom antibiogramu bez kompletne urološke obrade. Jasno je da se pri prvoj obradi moraju uzeti točna anamneza i status bolesnice.

No, recidiv infekta u toj skupini zahtijeva kompletnu obradu urotakta, koja podrazumijeva:

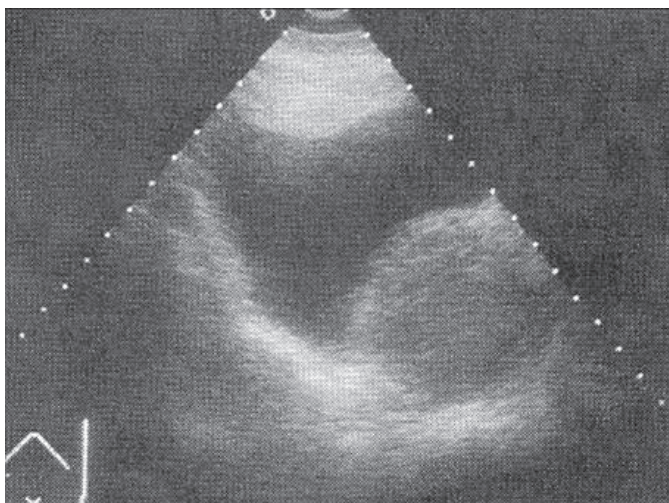
- nativnu snimku abdomena i intravensku urografiju,
- konvencionalni ultrazvučni pregled urogenitalnog sustava,
- laboratorijske analize (sedimentacija, kompletna krvna slika, ureja, kreatinin, ac. uricum, urin, urinokultura) te
- ginekološki pregled.

Navedenim pretragama mogu se isključiti ili dijagnosticirati osnovni patološki čimbenici uroinfekcije (konkrementi, zastojna uropatija do nivoa vrata mjehura, tumor, tuberkuloza). Ako navedene pretrage ne daju jasan uvid o etiologiji uroinfekta (česta stenoza vanjskog meatusa uretre, postpartalna cistocela, uska uretra, rijetki vezikoureteralni refluks, manji tumori mokraćnog mjehura i sl.), tada se navedene pretrage upotpunjavaju:

- kalibražom meatusa uretre (normalni nalaz – više od 24 Ch),
- sonografskim mjerenjem rezidualnog urina,



**SLIKA 1.** Ultrasonografski prikaz akutnog prostatitisa – vidljiva je povećana prostata, bez drugih karakterističnih ultrasonografskih znakova



- c) mikcijskom cistografijom,
- d) uretrocistoskopijom uz uzimanje uzorka urina direktno iz mjehura te
- e) pokusom na stresnu inkontinenciju.

Daljnja, diferentnija dijagnostika rezervirana je za posebne urološke entitete, na koje se može posumnjati tijekom primarne obrade (retrogradna ili anterogradna pijelografija, ciljane biopsija pod vodstvom ultrazvuka, angiografija, CT, NMR, izotopne pretrage, ureterorenoskopija).

Međutim, *prva infekcija mokraćnih putova u muškaraca* zahtijeva kompletnu urološku obradu. U najvećeg broja muških bolesnika infekcija „izvana“ nije moguća zbog duge uretre i nemogućnosti ulaska bakterija iz perigenitalne regije, što je u žena vrlo često.

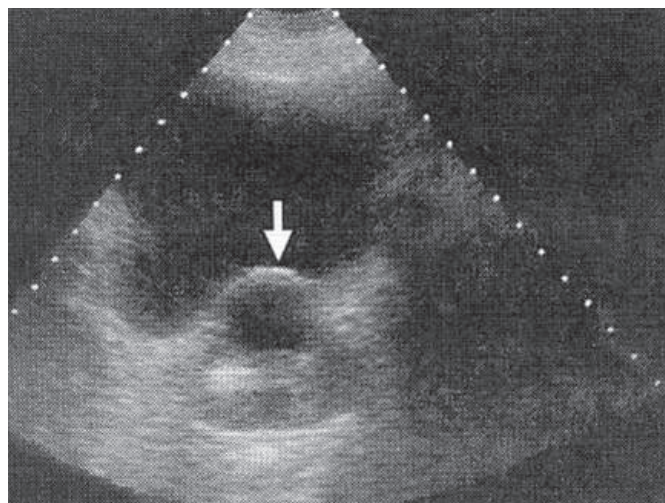
Inicijalni fizikalni pregled obvezno uključuje, osim općeg statusa, pregled genitala (fimoze, suženi vanjski otvor uretre, digitorektalni pregled bez obzira na godine života te palpacija skrotuma).

U diferencijalnoj dijagnozi takvih infekcija treba, najčešće, uzeti u obzir opstruktivne uropatije, upalne bolesti prostate, kongenitalne anomalije, tuberkulozu, ijtrogene ozljede, komplikacije udaljenih organa ili sistemskih bolesti te neke rijetke tropske bolesti (shistosomijaza, bilharcijaza).

U obradi takvih bolesnika mora se, primarno, učiniti ovo:

1. fizikalni pregled,
2. osnovne laboratorijske pretrage (sedimentacija, kompletna krvna slika, urin, urinokultura, ureja, kreatinin),
3. SAP, IVU (snimka abdomena „na prazno“, intravenska urografija),
4. konvencionalni ultrazvučni pregled bubrega, prostate (volumen i rezidualni urin) i mokraćnog mjehura,

**SLIKA 2.** Ultrasonografski prikaz apscesa prostate – vidljivo je jasno ograničeno anehožno područje koje odgovara apscesu prostate



5. pretragu ejakulata (bakteriološki, mikroskopski, TBC) i
6. TRUS (transrektalni ultrazvuk) radi isključenja fokalnih upalnih lezija (1).

## Upale prostate

Upalne bolesti prostate možemo klasificirati u četiri skupine:

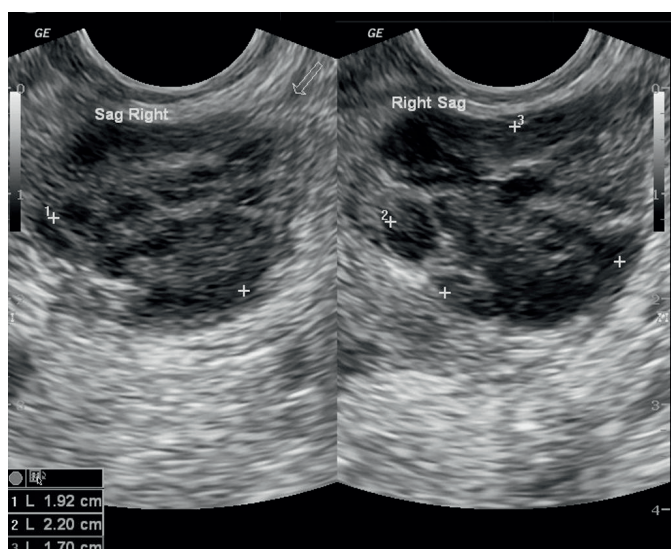
1. akutni bakterijski prostatitis,
2. kronični bakterijski prostatitis,
3. kronični abakterijski prostatitis/sindrom kronične pelvične boli – označava nelagodu ili bol u pelvičnoj regiji u trajanju od najmanje 3 mjeseca, s varijabilnim smetnjama mokrenja, bez jasno dokazane infekcije. Dijeli se u dvije kategorije:
  - a) inflamatorni sindrom kronične pelvične boli, gdje postoji dokaz leukocita u spermi i/ili prostatičnom eksprimatu i/ili srednjem mlazu mokraće,
  - b) neinflamatorni sindrom kronične pelvične boli, gdje navedeni dokazi ne postoje,
4. asimptomatski upalni prostatitis, kod kojeg postoje dokazi upale (biopsije prostate, analize sperme ili prostatičnog eksprimata), no bez izraženih simptoma.

U daljnjem tekstu bit će obrađena problematika akutnog i kroničnoga bakterijskog prostatitisa.

## Akutni bakterijski prostatitis

Akutna upala prostate tipično se prezentira kao akutni nastup povišene tjelesne temperature, zimica, tresavica, malaksalost, dizurične smetnje mokrenja te perinealna ili rektalna bol. Povećanje prostate prilikom akutne upale veoma često vodi i opstruktivnim smetnjama mokrenja, koje variraju od blažih sve do akutne, kompletne retencije urina. Akutni prostatitis nerijetko može biti komplikacija invazivnih uroloških postupaka, kao što su cistoskopija ili punkcijska biopsija prostate.

SLIKA 3. Ultrasonografski prikaz multiplih apscesa prostate



Najčešći uzročnici ove bolesti jesu gram-negativne bakterije: *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* i *Serratia* spp. Najčešća od njih, *E. coli*, povezuje se s povišenom sklonošću stvaranju biofilma. Većina prostatičnih infekcija uzrokovana je samo jednim bakterijskim sojem, dok se iznimno rijetko može raditi o njih dva do tri. Obligatno anaerobne bakterije te gram-pozitivne bakterije rijetko uzrokuju akutni bakterijski prostatitis. *S. aureus* javlja se kod prolongirane kateterizacije kao intrahospitalna bakterija. Rijetki uzročnici, koje ne treba zanemariti, jesu: *N. gonorrhoeae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella* specijes, *Clostridium* spp. te paraziti i gljive.

Osnova dijagnostike akutnog prostatitisa jest anamneza uz digitorektalni pregled. Prostata je tada pri pregledu veoma osjetljiva na palpaciju, koju treba učiniti oprezno (hematogena propagacija infekta zbog gruboga digitorektalnog pregleda). Najčešća komplikacija akutnog prostatitisa jest apsces prostate, na koji valja posumnjati ako dođe do pogoršanja kliničkog tijeka bolesti unatoč početnom poboljšanju ili pri palpaciji fluktuirajuće mase na samoj prostati.

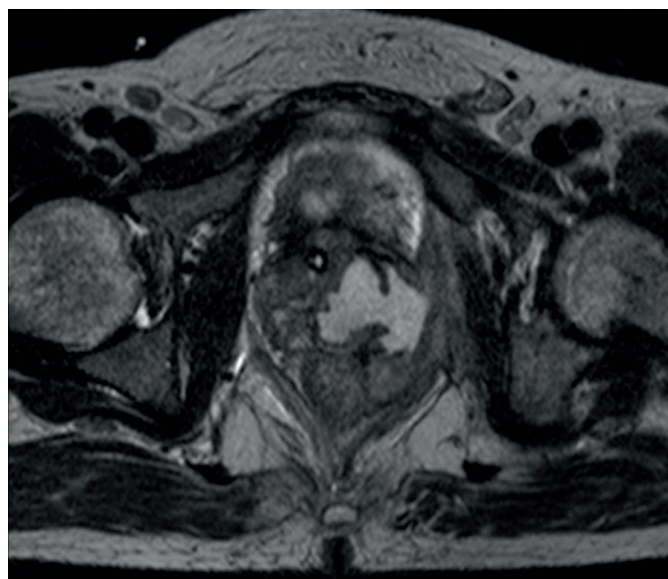
Masaža prostate radi uzimanja prostatičnog eksprimata u dijagnostičke svrhe u ovoj je prilici kontraindicirana zbog navedene mogućnosti propagacije upalnog sadržaja – bakterijemije.

Navedeni tipični simptomi, uz klinički pregled, te analiza srednjeg mlaza urina u većini su slučajeva dovoljni za postavljanje točne dijagnoze.

Do potvrde dijagnoze apscesa prostate najlakše se može doći primjenom transrektalnog ultrazvuka. Znatno rjeđe je za definitivnu dijagnozu potreban nativni CT ili MRI.

Vrijednosti PSA su gotovo uvijek povišene pri akutnom prostatitisu u odnosu prema bazalnoj vrijednosti, no taj se marker nipošto u ovom slučaju ne može upotrijebiti u dijagnozi same infekcije. Za ponovnu evaluaciju vrijednosti PSA

SLIKA 4. MR-prikaz opsežnog apscesa prostate



u svrhu detekcije zloćudne bolesti prostate, a nakon preoblijeleg akutnog prostatitisa, potrebno je pričekati najmanje 1 – 2 mjeseca.

Nakon postavljene dijagnoze slijedi adekvatna antibiotska terapija. Kateterizacija mokraćnog mjehura potrebna je pri reziduumu mokraće te ju valja zamijeniti suprapubičnom cistostomijom ako se ne može provesti bez teškoća i bez veće nelagode za pacijenta.

Prilikom liječenja prostatičnog apscesa upotrebljava se transrektalna punkcija/aspiracija kao najmanje invazivna metoda te transuretralna resekcija prostate u slučajevima refraktornim na ostale modalitete liječenja.

### Kronični bakterijski prostatitis

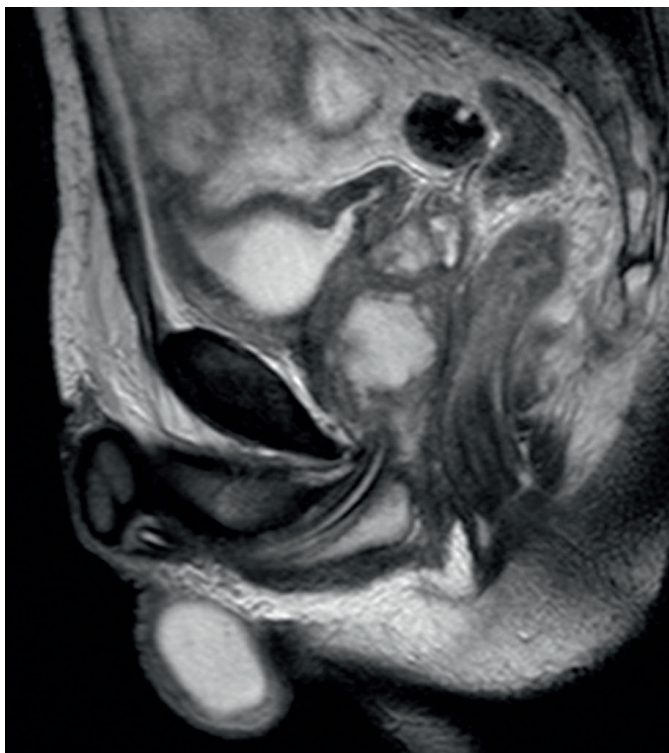
Pojam kronični bakterijski prostatitis označava kroničnu, rekurentnu upalu prostate uzrokovanu bakterijama. Ne treba ga zamijeniti s drugim, klinički sličnim entitetima, kao što su nebakterijski prostatitis, sindrom kronične pelvične boli te prostatodinija. Kronični bakterijski prostatitis karakteriziran je rastom bakterija u kulturi prostatičnog eksprimata, sjemena ili urina dobivenog nakon masaže prostate. Prostatični eksprimat bi tada trebao sadržavati više od 10 leukocita u vidnom polju mikroskopa.

Simptomi kroničnog prostatitisa veoma često nisu specifični, već čine heterogenu skupinu uroloških simptoma koji uključuju bol u perinealnoj regiji, vršku penisa, testisima, rektumu, donjem dijelu abdomena te leđima.

Rekurirajuće urinarne infekcije, između kojih postoje asimptomatski periodi, česte su u bolesnika s kroničnim bakterijskim prostatitisom. Prilikom njihove egzacerbacije pacijenti se najčešće žale na iritativne ili opstruktivne smetnje mokrenja, kao što su frekvencija, urgencija, dizurija,



SLIKA 5. UMR-prikaz opsežnog apscesa prostate



oslabljen mlaz mokraće, nokturija te „kapanje“ urina nakon mokrenja, često praćene povišenom tjelesnom temperaturom.

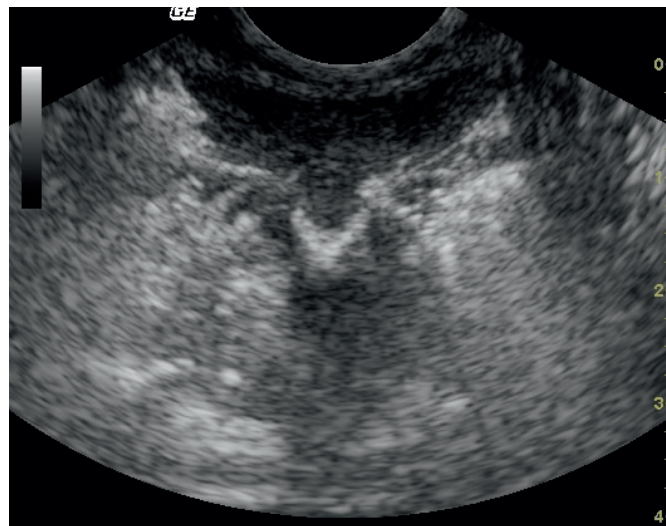
Drugi simptomi uključuju bistar ili zamućen iscjedak iz mokraćne cijevi, bol pri ejakulaciji, hematospermiju te seksualnu disfunkciju.

Postoji više prirodnih mehanizama obrane od upale prostate, koji uključuju ispiranje prostaticne uretre urinom prilikom pražnjenja mokraćnog mjehura, ejakulaciju te prisutnost antibakterijskog polipeptida bogatog cinkom, koji ima antibakterijsku aktivnost protiv gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija. Prostata je organ koji u sebi sadržava višu koncentraciju cinka nego bilo koji drugi organ u tijelu. Zdravi muškarci imaju visoke koncentracije cinka, dok muškarci koji boluju od kroničnoga bakterijskog prostatitisa imaju nisku koncentraciju cinka u prostati. Znakovito je da peroralna nadoknada cinka ne podiže intraprostaticnu koncentraciju cinka te time ne pomaže u prevenciji kroničnog prostatitisa.

Zbog svoje anatomije prostata često može postati rezervoar rekurentnih infekcija urotrakta. Periferna zona prostate građena je od sistema kanalića koji imaju slabu mogućnost drenaže. Pri povećanju prostate koje se događa zbog starenja dolazi do opstruktivnih smetnja pasaži urina te posljedičnog refleksa inficiranog urina u prostaticne duktuse. Drugi uzroci infravezikalne opstrukcije, kao što je striktura uretre, mogu također djelovati na isti način.

Refluks sterilnog urina može uzrokovati kemijsku iritaciju te posljedičnu tubularnu fibrozu uz stvaranje prostaticnih

SLIKA 6. Transrektalna ultrasonografija prostate – vidljivi su multipli kalcifikati unutar prostate, kao posljedica kroničnoga bakterijskog prostatitisa



kamenaca, što dovodi do smanjivanja intraduktalne sekrecije prostaticnih sekreta. Ako je zarobljen u duktusima, inficirani materijal postaje nidus za rekurentne infekcije.

Iz gore navedenoga može se zaključiti da postoje dva osnovna mehanizma nastanka kroničnog prostatitisa – ascendentna urinarna infekcija iz donjih dijelova urotrakta i/ili refluks inficiranog urina u prostaticne duktuse. Preostala dva manje učestala mehanizma jesu migracija rektalnih bakterija direktno u prostatu ili limfogenim putem te hematogena infekcija.

Uzročnici kroničnoga bakterijskog prostatitisa u prvom su redu koliformne bakterije, u oko 80% slučajeva to je *E. coli*. U preostalom postotku slučajeva radi se o ovim bakterijama: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* specijes, *Staphylococcus* specijes, *Enterococcus* specijes, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium hominis*.

## Liječenje infekcija urotrakta

Preporuke za empirijsko liječenje infekcija urotrakta ovise o vrsti infekcije i lokalnoj osjetljivosti najčešćih uzročnika. Empirijsku terapiju treba uskladiti s antibiogramom čim su nalazi urinokulture dostupni. Uvijek treba odabrati antimikrobni lijek koji ima najuži spektar i učinkovito djeluje na dokazanog uzročnika (2 – 4).

S obzirom na patogenezu, kliničku sliku i postojeću podjelu infekcija u pet skupina, i preporuke za liječenje navedene su na isti način:

**1. Akutne nekomplicirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava u žena koje nisu trudne**, kao što je nekomplicirani akutni bakterijski cistitis, liječi se antimikrobnim lijekovima uglavnom u trajanju od 3 dana. Lijek prvog izbora je

nitrofurantoin u dozi od 100 mg 2 – 3 puta na dan tijekom 7 dana. U sredinama gdje je rezistencija *E. coli* na sulfametoksazol s trimetoprimom manja od 15 do 20% on je lijek prvog izbora u dozi od 960 mg 2 puta na dan tijekom 3 dana. U drugoj liniji liječenja dolaze u obzir amoksicilin s klavulanskom kiselinom 2 x 1 g na dan tijekom 3 dana, cefaleksin 2 x 1 g na dan tijekom 3 dana ili norfloksacin 2 x 400 mg na dan tijekom 3 dana. Valja imati na umu da je prema novijim podacima rezistencija *E. coli* na sulfametoksazol s trimetoprimom (SMZ-TMP) u Republici Hrvatskoj veća od 20%. Terapija je u većini slučajeva empirijska, a urinokultura nije nužna (2 – 4).

**2. U akutnih nekomplikiranih pijelonefritisa** urinokultura je pozitivna u više od 90% slučajeva. Do nalaza antibiograma liječenje treba započeti empirijski. Lijek prvog izbora za ambulantno liječenje je amoksicilin s klavulanskom kiselinom (2 x 1 g tijekom 10 – 14 dana) ili cefalosporini II. (cefuroksim-aksetil 2 x 500 mg) ili III. generacije (ceftibuten 1 x 400 mg) tijekom 10 – 14 dana. Kinoloni su lijekovi drugog izbora (ciprofloksacin 2 x 500 mg tijekom 7 – 10 dana). Kod teže kliničke slike nužna je hospitalizacija uz parenteralnu primjenu amoksicilina s klavulanskom kiselinom (3 x 1,2 g iv.) ili cefuroksima (3 x 750 – 1500 mg iv.) ili ceftriaksona (1 x 1 – 2 g iv.), eventualno uz dodatak gentamicina (1 x 240 mg iv.). Lijek drugog izbora je kinolon, ciprofloksacin (2 x 400 mg iv.). Liječenje treba modificirati prema nalazu antibiograma, a čim se bolesnik stabilizira, treba prijeći na peroralnu terapiju (2 – 4).

**3. Komplikirane infekcije mokraćnog sustava** jesu infekcije u bolesnika sa strukturalnim ili funkcionalnim abnormalnostima koje ometaju normalan protok urina ili infekcije u imunokompromitiranih bolesnika. Valja ih razlikovati od nekomplikiranih jer su uzročnici kompliciranih infekcija vrlo često otporni prema standardnom antimikrobnom liječenju. Čak kad su uzrokovane osjetljivim uzročnicima, liječenje je često otežano, dugotrajno i s nezadovoljavajućim rezultatom. Nerijetko se ove infekcije mokraćnog sustava kompliciraju urosepsom ili čak bubrežnom insuficijencijom. U liječenju je često uz antimikrobno liječenje potreban i kirurški zahvat. Do nalaza antibiograma liječenje treba započeti empirijski, a lijekovi izbora su kao za akutni pijelonefritis. Liječenje traje 10 – 14 dana.

Infekcije mokraćnog sustava u muškaraca smatraju se kompliciranima. Broj bakterija u urinu  $> 10^4/\text{mm}^3$  patološki je nalaz. Od antimikrobnih lijekova prvi je izbor ciprofloksacin 2 x 500 mg po. Alternativno dolaze u obzir amoksicilin s klavulanskom kiselinom 2 x 1 g ili cefuroksim-aksetil 2 x 500 mg ili sulfametoksazol s trimetoprimom 2 x 960 mg (uzeti u obzir nalaz antibiograma!). Terapija ciprofloksacinom ili kotrimoksazolom treba trajati najmanje 2 tjedna, a u slučaju izraženih simptoma prostatitisa 4 tjedna (2 – 4).

**4. Asimptomatska bakteriurija** označava prisutnost bakterija u mokraći, ali bez kliničkih znakova infekcije. Dijagnoza se potvrđuje nalazom  $\geq 10$  leukocita/ $\text{mm}^3$  te  $\geq 10^5$  bakterija/ml urina istoga bakterijskog soja u dvije uzastopne urinokulture srednjeg mlaza urina uzete u razmaku  $\geq 24$  sata za žene i  $\geq 10^5$  bakterija/ml urina u jednoj kulturi srednjeg mlaza urina za muškarce.

Asimptomatsku bakteriuriju treba obavezno liječiti u trudnica i prije invazivnih uroloških i ginekoloških zahvata, u primatelja transplantiranog bubrega i žena s bakteriurijom koja traje 48 sati nakon odstranjenja trajnog katetera jer kod njih postoji povećan rizik od razvoja akutnog pijelonefritisa. Liječi se prema nalazu antibiograma tijekom 3 – 7 dana (2 – 4).

**5. Rekurentne infekcije mokraćnog sustava (nekomplikirane, bez predisponirajućih čimbenika)** jesu one koje se javljaju najmanje 3 puta u 12 mjeseci ili 2 puta u 6 mjeseci, a dokazane su urinokulturama. Broj leukocita u urinu je  $> 10$  leukocita/ $\text{mm}^3$ , uz prisutnost bakterija  $> 10^3/\text{mm}^3$ .

Liječe se jednako kao i sporadične epizode, a prema nalazu antibiograma. Kontinuirana profilaksa smanjuje rizik od ponovne pojave infekcije za 95%. Provodi se jednom dozom antimikrobnog lijeka na dan tijekom 6 – 12 mjeseci kad se procjenjuje potreba za nastavkom profilakse. Antimikrobni lijekovi koji se rabe u profilaksi jesu sulfametoksazol s trimetoprimom (460 mg uvečer), nitrofurantoin (50 – 100 mg uvečer) ili cefaleksin (250 – 500 mg uvečer). Bolesnici valja savjetovati pojačane higijenske mjere i potpuno ispražnjavanje mokraćnog mjehura (2 – 4).

#### 6. Akutni bakterijski prostatitis

- empirijska terapija florokinoloni (ciprofloksacin 2 x 500 mg), SMZ-TMP 30 dana radi prevencije rekurirajuće infekcije  
- apsces – klindamicin 600 – 900 mg iv. svakih 8 h.

#### 7. Kronični bakterijski prostatitis

Infekcija često perzistira unatoč antibiotskoj terapiji jer antibiotici relativno teško prodiru u prostatu zato što ne postoje aktivni transportni mehanizmi kojima bi antibiotici došli do prostatičnih duktusa. S obzirom na to, učinkovitost antibiotika, tj. njihova prisutnost na mjestu infekcije, ovisi većinom o pasivnoj difuziji kako bi prošli kroz epitel žljezdanih acinusa prostate. Epitelne stanice ne dopuštaju slobodni prolaz antibiotika ako ne zadovoljavaju određene kriterije (neionizirane molekule, topljivost u lipidima, slabija vezanost za proteine plazme). Još jedan ograničavajući faktor jest niža pH-vrijednost prostatične tekućine (pH 6,4) u odnosu prema onoj u plazmi (pH 7,4). Takva razlika dodatno inhibira difuziju antibiotika s nižom pH-vrijednosti u prostatičnu tekućinu. Stoga su najprikladniji antibiotici



za liječenje prostatitisa oni koji imaju svojstva baza te nisu jako vezani za proteine plazme. Takva svojstva omogućuju im postizanje i do šesterostruko više koncentracije u prostaticnoj tekućini u odnosu prema plazmatskim vrijednostima. Osnova liječenja kroničnoga bakterijskog prostatitisa jest oralna uporaba adekvatnih antimikrobnih lijekova dovoljno dugo vrijeme. Najefektivnijim se pokazala kombinacija fluorokinolona i sulfometoksazola i trimetoprima u trajanju od 4 do 12 tjedana (ciprofloksacin 500 mg 2 x na dan, TMP-SMZ 80 – 400 mg 2 x na dan). Ostali oralni antimikrobni lijekovi većinom ne mogu uspješno eradicirati patogenu bakteriju.

## LITERATURA

1. Fučkar Ž, Španjol J i sur. Urologija I – Infekcije mokraćnog sustava, Medicinski fakultet u Rijeci, 2013.
2. EAU Guidelines on Urological Infections, 2014. Dostupno na: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>. Datum pristupa: 10. 4. 2015.
3. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – hrvatske nacionalne smjernice. Dostupno na: <http://iskra.bfm.hr/hrv/guidelinesarticle.aspx?id=62>. Datum pristupa: 2. 6. 2015.
4. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:319–26.
5. Hancock V, Ferrières L, Klemm P. The ferric yersiniabactin uptake receptor FyuA is required for efficient biofilm formation by urinary tract infectious *Escherichia coli* in human urine. *Microbiology*. 2008;154:167–75.
6. Ferrières L, Hancock V, Klemm P. Biofilm exclusion of uropathogenic bacteria by selected asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strains. *Microbiology* 2007;153:1711–9.
7. Kramer G, Klingler HC, Steiner GE. Role of bacteria in the development of kidney stones. *Curr Opin Urol* 2002;10:35–8.
8. Baršić B. Bolničke infekcije mokraćnog sustava i urosepsa. *Medicus* 2006;15:269–73.
9. Morgan SD, Rigby D, Stickler DJ. A study of the structure of the crystalline bacterial biofilms that can encrust and block silver Foley catheters. *Urol Res* 2009;37:89–93.
10. Vagrati MA. Siderophore production by uropathogenic *Escherichia coli*. *Indian J Pathol Microbiol* 2009;52:126–7.
11. Vraneš J, Leskovar V. Značenje nastanka mikrobnog biofilma u patogenezi i liječenju kroničnih infekcija. *Med Glas* 2009;6:147–65.

## ZAKLJUČAK

Infekcije mokraćnog sustava mogu uzrokovati bakterije, virusi, gljive ili paraziti. Najčešći su uzročnici bakterije, a među njima posebice *E. coli*. U patogenezi infekcija urotrakta, a posebice ponavljanih, važno je formiranje biofilma. Ponavljane uroinfekcije u žena, kao i uroinfekti u muškaraca zahtijevaju urološku obradu. Najbolje je ciljano liječenje antibiotikom prema antibiogramu u dovoljnoj dozi i dovoljno dugo.



### ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:

Doc. dr. sc. Josip Španjol, dr. med.  
Klinika za urologiju, KBC Rijeka  
T. Strižića 3, 51000 Rijeka  
e-mail: [jspanjol@vip.hr](mailto:jspanjol@vip.hr)  
Telefon: +385 51 218 943

### PRIMLJENO/RECEIVED:

19. 2. 2015. / February 19, 2015

### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

10. 4. 2015. / April 10, 2015

