

Ασυμπτωματική βακτηριουρία και εγκυμοσύνη

Θανασάς Κ. Ιωάννης

Μαιευτική & Γυναικολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Τριπόλεως

Αλληλογραφία: Ιωάννης Κ. Θανασάς, Επιμελητής Α' Μαιευτικής & Γυναικολογίας
Συνοικισμός Αγίας Τριάδας 3, 42100 Τρίκαλα
Τηλ.: 2431029103/6944766469
E – Mail: thanasasg@hotmail.com

Περίληψη

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. Δεν προτιμάται η χρήση των dipsticks λόγω των πολλών ψευδών θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων. 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 περιγεννητικό αποτέλεσμα. Στο παρόν άρθρο με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία των σύγχρονων βιβλιογραφικών αναφορών επιχειρείται μια σύντομη ανασκόπηση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατά την εγκυμοσύνη, αναφορικά κυρίως με την αιτιοπαθογένεια, τη διάγνωση, την πρόγνωση, καθώς και τις βασικές αρχές αντιμετώπισης των εγκύων αυτών.

Λέξεις κλειδιά: ασυμπτωματική βακτηριουρία, εγκυμοσύνη

Εισαγωγή

Γενικότερα είναι γνωστό, 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 μια πλευρά στην εξασφάλιση σταθερού και ιδανικού περιβάλλοντος για την ανάπτυξη του κηρύματος και από την άλλη, στην αποτελεσματική προστασία του μητρικού οργανισμού. Η γνώση των φυσιολογικών μεταβολών κατά την εγκυμοσύνη είναι απαραίτητη για την κατανόηση των νοσηρών καταστάσεων που μπορεί να συμβούν σε αυτήν.

Στο παρόν άρθρο με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία των σύγχρονων βιβλιογραφικών αναφορών επιχειρείται μια σύντομη ανασκόπηση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατά 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 τη μητέρα και το καλύτερο περιγεννητικό αποτέλεσμα.

Ασυμπτωματική βακτηριουρία κατά την κύηση

Ως ασυμπτωματική βακτηριουρία ορίζεται η ανεύρεση παθογόνων μικροβίων σε συγκέντρωση μεγαλύτερη των 100000/ml σε καλλιέργεια ούρων εγκύων γυναικών οι οποίες δεν φέρουν συμπτώματα από το ανώτερο ή το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα.¹ Ο παραπάνω ορισμός είναι συμβατικός και αφορά αποκλειστικά στις ασυμπτωματικές έγκυες, δεδομένου ότι 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 στο 2% – 10% του συνόλου των εγκύων γυναικών.^{2,3} Οι περισσότεροι πιστεύουν ότι η εγκυμοσύνη αυξάνει ελάχιστα την βακτηριουρία στις γυναίκες. Η ανεπαρκής όμως αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτιμάται ότι αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εκδήλωσης πυελονεφρίτιδας και τον κίνδυνο έναρξης πρόωρου τοκετού.⁴ Πρόσφατα, η Perera και οι συνεργάτες της αναλύοντας τα αποτελέσματα των ερευνών τους έδειξαν ότι η ασυμπτωματική βακτηριουρία αφορά στο 3.6% του συνόλου των κύσεων.⁵ Τελευταία, ο Obirikorang και οι συνεργάτες του με πρόσφατη μελέτη

τους έδειξαν ότι η επίπτωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας επί του συνόλου των κύσεων είναι 9.5%.⁶ Η ασυμπτωματική βακτηριουρία είναι πιο συχνή στις διαβητικές έγκυες καθώς και σε εκείνες που είναι χαμηλού κοινωνικο – οικονομικού επιπέδου.⁷

Αιτιοπαθογένεια

Ο ακριβής αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας μέχρι σήμερα δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί. 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 τον κίνδυνο εμφάνισης της περίπου κατά δέκα φορές. Επιπλέον, η ύπαρξη γνωστής ανατομικής ανωμαλίας του ουροποιητικού συστήματος, η παθολογική καμπύλη σακχάρου και η σακχαρουρία, η πολυτοκία, η αυξημένη σεξουαλική δραστηριότητα, το χαμηλό κοινωνικο – οικονομικό επίπεδο, η μαύρη φυλή και η συνύπαρξη δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, όπως φαίνονται και στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 1) προδιαθέτουν στην εμφάνιση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.^{8,9,10} 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 περισταλιτισμού 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 του ούρων, η αύξηση του υπολείμματος των ούρων μετά την ούρηση, η δυσκινησία των ουρητήρων, η εκροή ούρων κατά σιβάδες και όχι στροβιλώδεις προκαλούν ταχεία ανάπτυξη του μικροβιακού πληθυσμού, εύκολη και σταθερή εγκατάσταση των μικροβίων στο ουροεπιθήλιο καθώς και αδυναμία έκπλυσης και απομάκρυνσης των μικροβίων κατά την ούρηση.^{11,12} Από το σύνολο των μικροβίων που έχουν απομονωθεί σε ουροκαλλιέργειες εγκύων με ασυμπτωματική βακτηριουρία, η *Escherichia coli* αποτελεί τον πιο συχνό παθογόνο μικροοργανισμό, ο οποίος εκτιμάται ότι αφορά στο 70% – 80% των περιπτώσεων.^{13,14} Μόνο σε μια παλαιότερη μελέτη βρέθηκε ότι η *Escherichia coli* ευθύνεται για ποσοστό μεγαλύτερο από το 90% των ασθενών με ασυμπτωματική βακτηριουρία κατά την κύηση.¹⁵ Επιπλέον και άλλοι παθογόνοι μικροοργανισμοί, όπως είναι τα Gram αρνητικά βακτήρια, ο σταφυλόκοκκος, τα εντεροβακτηριοειδή, ο στρεπτόκοκκος της ομάδα Β, η κλεμψιέλλα, ο πρωτέας, και η ψευδομονάδα είναι δυνατόν να απομονωθούν σε ουροκαλλιέργειες εγκύων με ασυμπτωματική βακτηριουρία, όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 2). Ωστόσο όμως, εκτιμάται ότι αυτοί οι παθογόνοι μικροοργανισμοί ευθύνονται λιγότερο συχνά για την πρόκληση μολύνσεων του ουροποιητικού συστήματος.¹⁶

Πίνακας 1. Οι κυριότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατά την κύηση

- ιστορικό ουρολοίμωξης
- ανατομική ανωμαλία του ουροποιητικού
- παθολογική καμπύλη σακχάρου
- σακχαρουρία
- πολυτοκία
- αυξημένη σεξουαλική δραστηριότητα
- χαμηλό κοινωνικο – οικονομικό επίπεδο
- μαύρη φυλή
- δρεπανοκυτταρική αναιμία

σμού, εύκολη και σταθερή εγκατάσταση των μικροβίων στο ουροεπιθήλιο καθώς και αδυναμία έκπλυσης και απομάκρυνσης των μικροβίων κατά την ούρηση.^{11,12} Από το σύνολο των μικροβίων που έχουν απομονωθεί σε ουροκαλλιέργειες εγκύων με ασυμπτωματική βακτηριουρία, η *Escherichia coli* αποτελεί τον πιο συχνό παθογόνο μικροοργανισμό, ο οποίος εκτιμάται ότι αφορά στο 70% – 80% των περιπτώσεων.^{13,14} Μόνο σε μια παλαιότερη μελέτη βρέθηκε ότι η *Escherichia coli* ευθύνεται για ποσοστό μεγαλύτερο από το 90% των ασθενών με ασυμπτωματική βακτηριουρία κατά την κύηση.¹⁵ Επιπλέον και άλλοι παθογόνοι μικροοργανισμοί, όπως είναι τα Gram αρνητικά βακτήρια, ο σταφυλόκοκκος, τα εντεροβακτηριοειδή, ο στρεπτόκοκκος της ομάδα Β, η κλεμψιέλλα, ο πρωτέας, και η ψευδομονάδα είναι δυνατόν να απομονωθούν σε ουροκαλλιέργειες εγκύων με ασυμπτωματική βακτηριουρία, όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 2). Ωστόσο όμως, εκτιμάται ότι αυτοί οι παθογόνοι μικροοργανισμοί ευθύνονται λιγότερο συχνά για την πρόκληση μολύνσεων του ουροποιητικού συστήματος.¹⁶

Διάγνωση

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 λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος. 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 4 – 6 εβδομάδες μέχρι το τέλος της κύησης.¹⁷ Η ασυμπτωματική βακτηριουρία γενικά εμφανίζεται σαν βακτηριουρία με απουσία συμπτωμάτων μόλυνσης από το ουροποιητικό σύστημα, αν και σε πολλές περιπτώσεις έχουν αναφερθεί παροδικά επεισόδια δυσουρίας.¹⁸ Το κλειδί της διάγνωσης της συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής λοίμωξης 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 105 cfu/mL σε δύο απολύτως καθαρά λαμβανόμενα δείγματα με πιθανό-

Πίνακας 2. Οι κυριότεροι παθογόνοι μικροοργανισμοί της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατά την κύηση

- *Escherichia coli*
- Σταφυλόκοκκος
- Εντερόκοκκοι
- Στρεπτόκοκκος ομάδας Β
- Κλεμψιέλλα
- Πρωτέας
- Ψευδομονάδα

τητα 95% η γυναίκα να έχει αληθινή βακτηριουρία. Η ανίχνευση του υπεύθυνου μικροβίου σε συγκέντρωση μεγαλύτερη του 105 cfu/mL σε ένα μόνο δείγμα ούρων είναι πιο πρακτική, αλλά η πιθανότητα η γυναίκα να έχει αληθινή βακτηριουρία κατέρχεται στο 80%.¹⁹

Η διάγνωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας 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 βακτηριουρίας μπορεί να γίνει μόνο με την ουροκαλλιέργεια.²⁰ Οι υπόλοιπες μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορες μελέτες αποδείχθηκαν ανεπαρκείς και καλύπτουν μόνο μερικώς τον ιατρό σε ότι αφορά τον προσδιορισμό της ακριβής συχνότητας της βακτηριουρίας. Τα dipsticks είναι μια εύκολη και φθηνή μέθοδος για τη διάγνωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας, αλλά με πολλά ψευδή αποτελέσματα. Η ευαισθησία των dipsticks για λευκοκύτταρα ή για νιτρώδη, προκειμένου να ανιχνεύσουμε τη βακτηριουρία είναι χαμηλή ακόμη και για τα δύο τεστ, παρόλο που η ειδικότητα γενικά είναι υψηλή.^{21,22} Μια πρόσφατη μετα – ανάλυση για την ακρίβεια των dipsticks σχετικά με τη μόλυνση του ουροποιητικού συστήματος που περιλάμβανε μελέτες εγκύων γυναικών έδειξε ότι η ευαισθησία ήταν 0.46 (95%CI 0.38, 0.56) και η ειδικότητα ήταν 0.98 (95%CI 0.79, 1.00). 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.²³ Τέλος, ο Garingalo – Molina σε μια συστηματική ανασκόπηση της χρησιμότητας των διαγνωστικών τεστ για την ταχεία ανίχνευση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας στην εγκυμοσύνη που περιλάμβανε 8 μελέτες στις οποίες είτε ένα, είτε συνδυασμός περισσότερων διαγνωστικών τεστ συγκρίθηκαν με την ουρο-

καλλιέργεια 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 βακτηριουρίας.²⁴

Η ουροκαλλιέργεια και η μικροσκοπική εξέταση των ούρων πρέπει να γίνεται σε όλες τις έγκυες μεταξύ της 12ης και της 16ης εβδομάδας της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να ελέγχονται δύο 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 επιμόλυνσης του δείγματος των ούρων. Σε κάθε τέτοια περίπτωση απαιτείται η επανάληψη της καλλιέργειας των ούρων με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας και την εφαρμογή της καταλληλότερης θεραπευτικής αντιμετώπισης.²⁵

Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Στις βασικές αρχές αντιμετώπισης της ασυμπτωματικής 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, όπως φαίνονται και στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 3). Οι έγκυες που παρουσιάζουν ασυμπτωματική βακτηριουρία πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιβιοτικά βάσει του αντιβιογράμματος που λαμβάνεται από την ουροκαλλιέργεια. Από τα αντιβιοτικά η αμπικιλίνη, ο συνδυασμός αμοξικιλίνης και κλαβουλανικού οξέος, οι κεφαλοσπορίνες και η νιτροφουραντοίνη αποτελούν τα φάρμακα εκλογής για την αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας.²⁶

Η αμπικιλίνη έχει το πλεονέκτημα ότι δεν έχει τερατογόνο δράση και μπορεί με ασφάλεια να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.²⁷ Στα μειονεκτήματα της χορήγησης του φαρμάκου συμπεριλαμβάνονται η υψηλή αντίσταση που είναι δυνατόν να παρουσιάζει στις 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%.²⁸ Στη Μαλαισία και στην Τανζανία η αντίσταση της E. Coli στο φάρμακο ήταν 48% και 17%, αντίστοιχα.^{29,30} Επιπλέον, στα μειονεκτήματα της χορήγησης του φαρμάκου συμπεριλαμβάνεται και το ότι οι φαρμακοκινητικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά την φυσιολογικά εξελισσόμενη εγκυμοσύνη μειώνουν τις συγκεντρώσεις της β – λακτάμης στο πλάσμα στο 50%.³¹

Παρόμοια, οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες είναι ασφαλείς στην κύηση.²⁷ Σημαντικό μειονέκτημα των φαρ-

Πίνακας 3. Αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατά την κύηση

- χορήγηση υγρών
- συχνή κένωση της ουροδόχου κύστης
- καθαριότητα της ευαίσθητης περιοχής
- χορήγηση αντιβιοτικών
 - αμπικιλίνη
 - αμοξικιλίνη και κλαβουλανικό οξύ
 - κεφαλοσπορίνες
 - νιτροφουραντοίνη
- υπερχορήγηση νεφρών
- ενδοφλέβια πυελογραφία

μάκων αποτελούν οι σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις που συχνά σχετίζονται με τη χορήγησή τους.³² Η χορήγηση της νιτροφουραντοίνης θεωρείται ασφαλής σε όλα τα τρίμηνα της εγκυμοσύνης. Παρόλο που ο αριθμός και η ποιότητα των μελετών μέχρι σήμερα είναι περιορισμένες, ο Ben David και οι συνεργάτες του σε μία παλαιότερη μετα – ανάλυση τεσσάρων μελετών δεν διαπίστωσαν εμβρυικές ανωμαλίες μετά από τη χορήγηση νιτροφουραντοίνης στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.³³ 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%.³⁴ Παρόλα αυτά όμως, σοβαρό μειονέκτημα της χορήγησης της νιτροφουραντοίνης 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 νιτροφουραντοίνης σε ασθενείς με ασυμπτωματική βακτηριουρία στην οποία απομονώθηκε πρωτεύας 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).³¹

Η πραγματική χρονική διάρκεια της θεραπείας της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατά την εγκυμοσύνη δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί. Πολλοί εκτιμούν ότι η διάρκεια της αντιβιοτικής θεραπείας πρέπει να είναι 7 – 10 ημέρες. Σε ότι αφορά τη θεραπεία 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 μετα – ανάλυσης που περιελάμβανε δέκα μελέτες με περισσότερες από 568 γυναίκες και συγκρίνοντας τη μιας δόσης θεραπεία με τη θεραπεία διάρκειας 4 – 7 ημερών για την αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η διαφορά δεν ήταν 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 ασυμπτωματικής 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 ουροκαλλιέργειας είναι αρνητικό, τότε συστήνεται επανάλληψη του

Πίνακας 4: Επιπλοκές της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατά την κύηση

• **ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΓΚΥΟ**

- οξεία πυελονεφρίτιδα
- νεφροπαρεγγυματικές βλάβες
- υπέρταση νεφρικής αιτιολογίας
- προεκλαμψία
- αναιμία
- επιμένουσα βακτηριουρία
- βακτηριουρία σε μελλοντική κύηση

• **ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΕΜΒΡΥΟ**

- έκλυση πρόωρου τοκετού
- χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά
- καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου
- αυξημένα ποσοστά αυτόματων αποβολών

ελέγχου κάθε μήνα μέχρι το τέλος της εγκυμοσύνης. Στην περίπτωση που το αποτέλεσμα της εξέτασης είναι θετικό επιβάλλεται η επανάλληψη της αντιβιοτικής θεραπείας για διάστημα 10 – 14 ημέρες και η εκτέλεση νέας ουροκαλλιέργειας 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. Η εκτέλεση ενδοφλέβιας πυελογραφίας πρέπει να αναβάλλεται για την περίοδο μετά τον τοκετό.³⁵

Πρόγνωση

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 στην έγκυο, όσο και στο έμβρυο και στο νεογνό, όπως φαίνονται και στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 4). 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 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 και oligουρία.³⁶ 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.³⁷ 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.³⁸ Επιπλέον, η οξεία πυελονεφρίτιδα μπορεί να προκαλέσει αιματολογικές διαταραχές, οι κυριότερες από τις οποίες είναι η αναιμία, η ακοκκιοκυτταραιμία, η θρομβοπενία και η αύξηση των προϊόντων αποδομής του ινώδους που μπορεί να οδηγήσει σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.³⁹ Ο Smaill σε μια ανασκόπηση της Cochrane Database για τη χρησιμότητα της αντιβιοτικής θεραπείας σε έγκυες με ασυμπτωματική βακτηριουρία η οποία περιελάμβανε την μετα – ανάλυση 13 μελετών οι οποίες συγκρίναν τα αποτελέσματα από την εφαρμογή και την μη εφαρμογή αντιβιοτικής θεραπείας σε έγκυες με διαγνωσμένη ασυμπτωματική βακτηριουρία έδειξε ότι η χορήγηση αντιβιοτικών μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης πυελονεφρίτιδας.⁴⁰ Συστηματική ανασκόπηση 14 μελετών συγκρίνει την αντιβιοτική θεραπεία με τη θεραπεία placebo. Βάσει των δεδομένων διαπιστώθηκε ότι η αντιβιοτική θεραπεία μείωσε τη βακτηριουρία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Peto OR 0.07, 95% CI 0.05 to 0.10), μείωσε τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού ή χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών (OR 0.60, 95% CI 0.45 to 0.80) και μείωσε επίσης τον κίνδυνο ανάπτυξης πυελονεφρίτιδας (OR 0.24, 95% CI 0.19 to 0.32). Συστηματική ανασκόπηση η οποία συγκρίνει τη μιας δόσης αντιβιοτική θεραπεία με την αντιβιοτική θεραπεία διάρκειας 4 – 7 ημερών για την αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας στην εγκυμοσύνη έδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού (RR 0.81, 95% CI 0.26 to 2.57) ή στην εμφάνιση πυελονεφρίτιδας (RR 3.09, 95% CI 0.54 to 17.55).⁴¹

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός που οδηγεί στις εμβρυικές επιπλοκές, όπως είναι η απώλεια του εμβρύου, η προωρότητα, η καθυστέρηση της ενδομήτριας εμβρυικής ανάπτυξης και τα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά δεν έχει ακόμη απόλυτα διευκρινισθεί.⁴² 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.^{43,44} Πα-

ρόλο 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 25844 γεννήσεις κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ασυμπτωματική βακτηριουρία προσαρμοσμένη στους δημογραφικούς και κοινωνικούς παράγοντες δεν σχετίζεται με πρόωρο τοκετό.⁴⁵

Πρόσφατα το 2007, ο Smaill και ο Vazquez σε μια ανασκόπηση της Cochrane Database για τον ρόλο της χορήγησης αντιβιοτικών στην αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κατά την εγκυμοσύνη που περιελάμβανε 9 τυχαιοποιημένες μελέτες δημοσίευσε 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.⁴⁶

Συμπεράσματα

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 του σύγχρονου μαιευτήρα – γυναικολόγου πρέπει να αποτελεί η σωστή ενημέρωσή του σχετικά με τον τρόπο που η πάθηση μπορεί να επηρεάσει την εγκυμοσύνη, αλλά και η ενεργός συμμετοχή του στη διαγνωστική διερεύνηση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η διάγνωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας πρέπει να επιβεβαιώνεται με την εκτέλεση καλλιέργειας ούρων από την αρχή της εγκυμοσύνης. Τα πολλά ψευδή αποτελέσματα από τη χρήση των ειδικών dipsticks δεν τα καθιστά αξιόπιστη μέθοδο διερεύνησης της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας. Η χορήγηση αντιβιοτικών βάσει του αντιβιογράμματος 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 έμβryo και στο νεογνό.^{47,48,49}

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 τον 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 ασυμπτω-

ματικών με βακτηριουρία κατά την κύηση γυναικών, ο σωστός χρόνος επανελέγχου της βακτηριουρίας μετά από την εφαρμογή της αντιβιοτικής θεραπείας ή το αρνητικό αποτέλεσμα της ουροκαλλιέργειας και η ακριβής διερεύνηση του παθογενετικού μηχανισμού των εμβρυικών 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.

Asymptomatic bacteriuria and pregnancy

Thanasas I.

Department of Obstetrics & Gynecology of General Hospital of Trikala

Correspondence: Thanasas I.,
3 Agias Triadas str., 42100 Trikala, Greece
Tel.: +30 2431029103, +30 6944766469
E-mail: thanasas@hotmail.com

Summary

Asymptomatic bacteriuria is common in pregnancy. 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 the history and is confirmed by the isolation of the causative bacteria in the culture of urine. The absence of clinical manifestations requires the implementation of Urine culture to all pregnant women from the beginning of pregnancy. The use of dipsticks is not preferred because of the many false positive and negative results. The early identification of risk factors associated with asymptomatic bacteriuria and the correct application of modern advanced technology, now permits the early diagnosis and immediate application of antibiotic treatment in order to ensure as far as possible the best health for the mother and the best perinatal outcome. This report, considering the systematic quoting and elaborating on current bibliographic reports, attempts a brief review of asymptomatic bacteriuria in pregnancy, particularly with respect to etiology, diagnosis, prognosis, and principles dealing with these pregnant women.

Key words: asymptomatic bacteriuria, pregnancy.

Βιβλιογραφία

- Gilbert DN, Moelleaving Jr. RC, Eliopoulos GN, Sande NA. Sanford guide to Antimicrobial therapy. 32nd ed Hyde Park, Vermont: Antimicrob. Therapy, Inc. 2005; 22 – 23.
- Kacmaz B, Cakir O, Aksoy A, Biri A. Evaluation of rapid urine screening tests to detect asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Jpn J Infect Dis.* 2006; 59(4): 261 – 263.
- Jayalakshmi J, Jayaram VS. Evaluation of various screening tests to detect asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Indian J Pathol Microbiol* 2008; 51(3): 379 – 381.
- Girishbabu RJ, Srikrishna R, Ramesh ST. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Int J Biol Med Res.* 2011; 2(3): 740 – 742.
- Perera J, Randeniya C, Perera P, Gamhewage N, Jayalatharachchi R. Asymptomatic Bacteriuria in Pregnancy: Prevalence, Risk factors and Causative Organisms. *Sri Lankan J Infect Dis* 2012; 1(2): 42 – 46.
- Obirikorang C, Quaye L, Bio FY, Amidu N, Acheampong I, Addo K. Asymptomatic Bacteriuria among Pregnant Women Attending Antenatal Clinic at the University Hospital, Kumasi, Ghana. *Journal of Medical and Biomedical Sciences* 2012; 1(1): 38 – 44.
- MacLean AB. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. In: MacLean AB, Regan L, Carrington D (Eds) *Infection and pregnancy*. RCOG Press, London, 2001.
- Fatima N, Ishrat S. Frequency and risk factors of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2006; 16(4): 273 – 275.
- Kovavisarach E, Vichairpruck M, Kanjarahareutai S. Risk factors related to asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *J Med Assoc Thai.* 2009; 92(5): 606 – 610.
- Haider G, Zehra N, Munir AA, Haider A. Risk factors of urinary tract infection in pregnancy. *J Pak Med Assoc.* 2010; 60(3): 213 – 216.
- Dafnis E, Sabatini S. The effect of pregnancy on renal function: physiology and pathophysiology. *Am J Med Sci* 1992; 303(3): 184 – 205.
- Sheffield JS, Cunningham FG. Urinary tract infection in women. *Obstet Gynecol* 2005; 106(5 Pt 1): 1085 – 1092.
- Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 105(1): 18 – 23.
- Sharma P, Thapa L. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47(4): 313 – 315.
- Dixon HG, Brant HA. The significance of bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 1967; 1(7480): 19 – 20.
- Cheesbrough M. Examination of urine. In: *District laboratory practice in tropical countries. Part 2.* Cambridge University Press, Cambridge 2000; 105 – 114.
- Tugrul S, Oral O, Kumru P, Köse D, Alkan A, Yildirim G. Evaluation and importance of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005; 32(4): 237 – 240.
- Whalley P. Bacteriuria of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 97(5): 723 – 738.
- Kass EH. The role of asymptomatic bacteriuria in the pathogenesis of pyelonephritis. In Quinn EL & Kass EH (Eds). *Biology of pyelonephritis.* Boston: Little, Brown and Co., 1960, pp. 399 – 412.
- Awonuga DO, Fawole AO, Dada – Adegbola HO, Olola FA, Awonuga OM. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: evaluation of reagent strips in comparison to microbiological culture. *Afr J Med Med Sci.* 2011; 40(4): 377 – 383.
- Robertson AW, Duff P. The nitrite and leukocyte esterase tests for the evaluation of asymptomatic bacteriuria in obstetric patients. *Obstet Gynecol* 1988; 71(6 Pt 1): 878 – 881.
- Tincello DG, Richmond DH. Evaluation of reagent strips in detecting asymptomatic bacteriuria in early pregnancy: prospective case series. *BMJ* 1998; 316(7129): 435 – 437.
- Devillé WL, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol* 2004; 4: 4.
- Garingalo – Molina FD. Asymptomatic bacteriuria among pregnant women; Overview of diagnostic approaches. *Phil J Microbiol Infect Dis* 2000; 29: 177 – 186.
- Thakre SS, Dhakne SS, Thakre SB, Thakre AD, Ughade SM, Kale P. Can the Griess Nitrite Test and a Urinary Pus Cell Count of ≥ 5 Cells Per Micro Litre of Urine in Pregnant Women be Used for the Screening or the Early Detection of Urinary Tract Infections in Rural India? *J Clin Diagn Res.* 2012; 6(9): 1518 – 1522.
- Schnarr J, Smail F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest* 2008; 38 (2): 50 – 57.
- Dashe JS, Gilstrap LC 3rd. Antibiotic use in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24(3): 617 – 629.
- Kahlmeter G; ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(1): 69 – 76.
- Mohammad M, Mahdy ZA, Omar J, Maan N, Jamil MA. Laboratory aspects of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002; 33(3): 575 – 580.

30. Blomberg B, Olsen BE, Hinderaker SG, Langeland N, Gasheka P, Jureen R et al. Antimicrobial resistance in urinary bacterial isolates from pregnant women in rural Tanzania: implications for public health. *Scand J Infect Dis* 2005; 37(4): 262 – 268.
31. Christensen B. Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (1): 29 – 34.
32. Einarson A, Shuhaiber S, Koren G. Effects of antibacterials on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing. *Pediatric Drugs* 2001; 3(11): 803 – 816.
33. Ben David S, Einarson T, Ben David Y, Nulman I, Pastuszak A, Koren G. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 1995; 9(5): 503 – 507.
34. Sahn DF, Thornsberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlowsky JA. Multidrug – resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli*: prevalence and patient demographics in the United States in 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(5): 1402 – 1406.
35. Villar J, Lydon – Rochelle MT, Gulmezoglu AM, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2): CD000491. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (12): CD000491.
36. Mabie WC, Barton JR, Sibai B. Septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90(4 Pt 1): 553 – 561.
37. Hankins GD, Whalley PJ. Acute urinary tract infections in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 28(2): 266.
38. Graves CR. Acute pulmonary complications during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45(2): 369 – 376.
39. Gilstrap LC, Cunningham FG, Whalley PJ. Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study. *Obstet Gynecol* 1981a; 57: 408.
40. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (2): CD000490. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (2): CD000490.
41. National Institute for Health and Clinical Excellence. The Guidelines Manual 2008. London: NICE, 2008.
42. Macejko AM, Schaeffer AJ. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Urol Clin North Am.* 2007; 34(1): 35 – 42.
43. Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(1): 135 – 176.
44. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342(20): 1500 – 1507.
45. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(2): 590 – 596.
46. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (2): CD000490. Review.
47. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(5): 643 – 654.
48. Lin K, Fajardo K. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008; 149: W20 – W24.
49. Kazemier BM, Schneeberger C, De Miranda E, Van Wassenaer A, Bossuyt PM, Vogelvang TE, et al. Costs and effects of screening and treating low risk women with a singleton pregnancy for asymptomatic bacteriuria, the ASB study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012; 12: 52.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 20/05/2013 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 11/06/2013