



Infezioni delle vie Urinarie

Corso di Malattie Infettive e Tropicali

Le IVU sono:

- le infezioni più frequenti dopo quelle dell'apparato respiratorio.
- le più frequenti infezioni nosocomiali.
- le cause più comuni di ricorso a chemioterapia.
- quantitativamente, il principale impegno diagnostico ed eziologico di un laboratorio di batteriologia

- Le Urine sono abitualmente sterili
- In condizioni di normale urodinamica, la permanenza di germi nella via escrettrice è così breve da essere eliminati con il flusso di urina.

Definizioni:

Batteruria : Presenza di microrganismi nelle urine, in genere asintomatica

- Significativa se >100 000 CFU
- Da trattare solo in gravidanza, immunodepressione, manovre invasive urologiche

Infezione: Presenza di un processo infiammatorio, sostenuto da un agente infettivo a carico del parenchima renale e/o della via escrettrice, in genere sintomatica

(Contaminazione)

Classificazione:

1. Sede Anatomicamente
2. Fattori di rischio dell'Ospite
3. Grado di severità
4. Evidenze microbiologiche

1. Sede anatomica



Segni/sintomi clinici differenti

- Uretra: uretrite (UR)
- Vesica: cistite (CY)
- Rene: pielonefrite (PN)
- sangue: (uro)sepsi (US)

2. Fattori di Rischio

Rischi: Categoria di rischio	Esempi di fattori di rischio
0 Assenza di Rischio di Rischio	Dieta e comportamento in salute
I Fattori di Rischio per IVU ricorrenti	• Comportamento sessuale (spermicidi, vaginali) • Oculi anormali in postmenopausa • Diabete mellito non controllato
II Fattori di alto Rischio per IVU ricorrenti	• Obesità • Diabete mellito • Diabete mellito non controllato • Contaminazione sessuale • Cateteri urinari • Anestesi perinatale, neonati
III Anestesi, con rischio di progressione	• Anestesi perinatale, neonati • Anestesi perinatale, neonati • Anestesi perinatale, neonati
IV Fattori di alto Rischio per IVU ricorrenti	• Anestesi perinatale, neonati • Anestesi perinatale, neonati • Anestesi perinatale, neonati
V Fattori di alto Rischio per IVU ricorrenti	• Anestesi perinatale, neonati • Anestesi perinatale, neonati • Anestesi perinatale, neonati
C Cateteri urinari a lungo termine	• Cateteri urinari a lungo termine • Cateteri urinari a lungo termine • Cateteri urinari a lungo termine

Infectious Disease Society of America/ European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (IDSA/ESCMID)

1. Non "complicata" Assenza di FR per lo sviluppo di una IVU.
2. IVU "complicata" presenza di uno (o più) FR predisponenti: legato ad
 - Alterazione del tratto urinario (ostruzione ecc...)
 - Patologie renali
 - Comorbidità sistemiche. La (Gravidanza ed pediatrica)

3. Grado di Severità

- La severità delle infezioni delle vie urinarie viene declinata in gradi progressivi, che sono relativi al rischio di eventi fatali
- E' clinicamente importante sottolineare come in termini di severità delle IVU, una PN sia sempre considerata più grave di una CY e una US più grave di entrambe.
- Inoltre, la PN può essere distinta distinguersi in lieve-moderata (ovvero, gestibile ambulatorialmente) oppure grave, con sintomi di carattere sistemico (e tali da necessitare una ospedalizzazione).

4. Evidenze microbiologiche

- La uroincoltura permette usualmente di identificare l'uropatogeno responsabile ($\geq 10^4$ UFC/mL) e la suscettibilità alla terapia antibiotica.
- Tanto il patogeno quanto la sensibilità del medesimo all'antibiototerapia [definito da grado (a, sensibile) a grado (c, resistente)] possono essere inserite nella classificazione finale dello stadio clinico della infezione.

...stratificare il paziente

Presentazione clinica	Grado di severità	DIAGNOSI	Patogeni
UR: uretriti	1 basso, CT	Q: nessun fattore	
CT: cistiti	2 moderato	R: IVU ricorrenti	
PN: proctoretiti	3 severo, PN	E: extra-genitali	Saponi
UR: cistopielite	4 SIRS, UR	R: retrospite	Rischi di sensibilità
MA: ginecologia genitai maschili	5 diabete, d'organo, UR	U: fattori urologici	Sensibilità
	6 nefropatia d'organo, UR	CT: fattori legati al catetere	Risposta sensibilità Multi-resistenza

Tabella 2. Parametri adottati di classificazione delle IVU, secondo criterio di severità, elaborato da E.U.C. European Section of Infectious Urology (ESIU).

IVU non complicate

Con il termine infezione delle vie urinarie (IVU) non complicate identifichiamo le infezioni del basso ed alto apparato urinario maschile e femminile, in soggetti altrimenti sani e sostenute da germi non MDR

1. Cistite acuta non complicata nelle donne in età fertile
2. Pielonefrite acuta non complicata nelle donne in età fertile
3. IVU nelle donne in postmenopausa
4. IVU non complicate nel maschio
5. Batteriuria asintomatica

Agenti eziologici

- E. coli nel (70-95%)
- Klebsiella sp.
- Proteus mirabilis
- Altri enterobatteri
- Staphylococcus saprophyticus

Recenti studi hanno posto in evidenza un aumento della prevalenza delle IVU del basso apparato urinario causate da *Enterococcus faecalis*

Aspetti microbiologici e modalità di campionamento

- La presenza di $>10^3$ cfu/mL di uropatogeni in una donna con sintomi patogenomici per IVU deve essere considerata clinicamente significativa
- Fondamentale una corretta modalità di raccolta dei campioni microbiologici (rischio di falsi positivi per contaminazione/falsi negativi per scorretta conservazione del campione)

1. Procurarsi in farmacia un barattolo sterile ad imboccatura larga "per urinocoltura" (evitare provette piccole)
2. Lavare accuratamente mani e genitali esterni con acqua e sapone
3. Utilizzare le urine della prima minzione del mattino scartando il primo getto, raccogliendo una minima quantità di urina
4. Non toccare con le mani o i genitali i bordi o l'interno del contenitore e richiudere accuratamente il contenitore
5. Consegnare il contenitore al laboratorio in tempo breve (se non è possibile consegnarlo subito, esso deve essere conservato a temperatura di circa 4°C in frigo massimo per 2 ore).

Cistite acuta non complicata nella donna in età fertile

Favorita da anatomia dell'uretra femminile, fattori di virulenza dei GRAM-, rapporti sessuali ecc.

La diagnosi può essere fatta sulla base della raccolta anamnestica e basandosi su alcuni segni clinici che possono essere patogenomici:

- disuria
- frequenza
- urgenza
- pollachiuria
- Urine maleodoranti

Generalmente, queste donne non hanno fattori di rischio per le IVU complicate.

In tali donne non sono presenti perdite vaginali o segni clinici di uretrite, né dispareunia.

Esami di laboratorio

Sebbene l'urinocoltura solitamente non è necessaria, perché gli organismi patogeni ed il loro profilo di suscettibilità agli anticorpi sono prevedibili, è, comunque, consigliato eseguire un dipstick sulle urine/ esame chimico fisico al fine di confermare la presenza di micromaturità, piuria e presenza di nitrati.

L'urinocoltura è, però, raccomandata nelle seguenti situazioni:

- sospetto di pielonefrite
- sintomi che persistono per 2 settimane
- sintomi atipici ed inusuali.

Terapia

La terapia antibiotica, seppur empirica e non basata sui dati microbiologici dell'urinocoltura, deve essere ragionata e basata su dati epidemiologici e clinici.

- Fosfomicina trometamolo 3 g in singola dosi
- Nitrofurantoina 50-100 mg 4 volte al dì per 5 gg (da considerare 100 mg se peso >80 kg)
- Co-trimoxazolo (160/800 mg due volte al giorno per 3 giorni)
- Levofloxacina 500 mg 1 volta al dì per 3 giorni
- Ciprofloxacina 500 mg 2 volte al dì oppure 1000 mg RM 1 volta al dì per 3 giorni Inoltre

L'utilizzo in generale dei fluorochinoloni dovrebbe essere limitato e considerato con molta attenzione visti i recenti incrementi di tassi di resistenza dei E. coli a tale antibiotici!!!!!!!

Follow-up

- Nel caso di efficacia clinica della terapia con risoluzione totale della sintomatologia e conseguente aumento della qualità di vita, non è indicata l'esecuzione successiva di urinocoltura o esami urine.
- Nel caso di persistenza della sintomatologia oppure una nuova recidiva entro 2 settimane, si rende necessaria l'esecuzione di una nuova urinocoltura e l'impostazione di un trattamento in base ai risultati microbiologici.
- In caso di persistenza del patogeno con una concentrazione significativa è indicato un trattamento antibiotico della durata di una settimana con un principio attivo diverso da quello precedentemente utilizzato

Pielonefrite acuta non complicata in donne in età fertile non gravide

Diagnosi

Anamnesi ed esame obiettivo (imprescindibili): la diagnosi è suggerita da

- Dolore al fianco
- Nausea e vomito
- Febbre (>38°C)
- Fastidio all'angolo costo-vertebrale

...può presentarsi con o senza sintomi riferibili a UTI del basso apparato urinario.

La presentazione di una pielonefrite acuta non complicata solitamente varia da un mafore lieve a moderato.

Esami di laboratorio e strumentali

- Dipstick urinario in prima istanza, seguito da esame urine completo ed urocoltura
- Emocromo e valutazione indici di flogosi (in previsione di monitoraggio del quadro clinico)
- Emocoltura durante gli episodi febbrili.
- Valutazione ultrasonografica delle alte vie urinarie per escludere la presenza di ostruzione.
- TC/uroTC se non regressione dei sintomi dopo 72h

Considerazioni microbiologiche

Di norma le Pielonefriti sono infezioni ascendenti del tratto urinario, pertanto i patogeni sono gli stessi implicati nelle infezioni delle basse vie.

Più raramente l'infezione è ematogena e l'etiologia non è da attribuire a germi intestinali

Terapia

Si consiglia di impostare la terapia empirica sulla base dei dati di prevalenza e resistenza delle infezioni del basso apparato urinario per quella comunità

La terapia deve essere impostata in base al quadro clinico ed al grado della pielonefrite. In considerazione di questo, dobbiamo considerare una terapia diversa per:

- Quadro clinico lieve o moderato
- Quadro clinico grave

Nel quadro clinico **lieve e moderato** si devono preferire antibiotici somministrati per via orale, preferendo un fluorochinolone per 7-10 giorni se nella comunità in questione è riportata una frequenza bassa di resistenza dei E.coli.

In casi di resistenza più alta, una valida alternativa possono essere le **cefalosporine di terza generazione o l'amoxicillina/acido clavulanico**.

Nel quadro clinico **grave** si devono preferire antibiotici per via endovenosa

- Nel caso di **basse frequenze di resistenza dei E.coli ai fluorochinoloni**, deve essere usata questa classe di antibiotici, altrimenti una **cefalosporina** di terza generazione oppure **betalattamine con inibitori delle betalattamasi (piperacillina/tazobactam, ampicillina/sulbactam, amoxicillina/acido clavulanico)**.
- Nel caso di comunità con elevati tassi di resistenza di E.coli ai fluorochinoloni ed extended-spectrum beta-lactamase (ESBL), si suggerisce l'utilizzo di terapia empirica con carbapenemi e/o aminoglicosidi fino all'arrivo dei risultati delle colture.

Nel caso di miglioramento dei sintomi e delle condizioni cliniche del paziente, si può passare alla terapia orale e se efficace deve essere continuata per almeno 2 settimane.

Nel caso di mancata remissione alla terapia, quest'ultima deve essere rivista alla luce di una nuova valutazione microbiologica o considerando uno switch verso altre classi di antibiotici

Follow-up

Nel caso di efficacia clinica della terapia con risoluzione totale della sintomatologia non è indicata l'esecuzione successiva di urocoltura o esami urine.

In donne in cui i sintomi di pielonefrite non migliorano entro 3 giorni, oppure si risolvono e recidivano entro 2 settimane, bisogna ripetere un'urocoltura con antibiogramma ed eseguire esami appropriati come un'ecografia renale.

Nel paziente privo di anomalie urologiche, bisogna dedurre che il microorganismo non è sensibile all'antibiotico usato inizialmente e va considerato un secondo trattamento di due settimane con un altro farmaco.

Quadro clinico lieve/moderato

- LEVOPROLOXACINA 500 mg 1 cp ad 8 ore per 14 giorni
- CEFPROLOXAZINA 400 mg in forma orale 1 cp ogni 12 ore per 14 gg
- In caso di alta prevalenza di resistenza di E.coli al

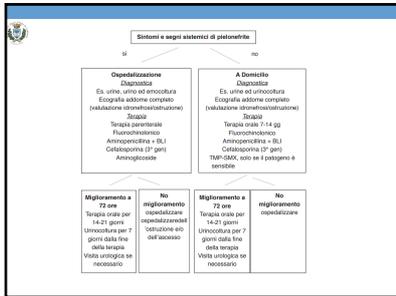
Resistenza di 1° livello

- Ceftriaxone 2 gr x 1 in monoterapia o associazione
- Cefotaxime 2 gr x 3 in monoterapia o associazione
- AMORICILLINA/BACTEM 4 gr ogni 8 ore per 14 gg (in seguito passare a terapia per via con farmaco analogo)

Quadro clinico grave

- LEVOPROLOXACINA 500 mg x 1 1 ogni ogni 12 ore oppure
- CEFPROLOXAZINA 400 mg x 1 1 ogni 8 ore (terapia da continuare fino alla risoluzione del quadro acuto e passare alla terapia per via per un totale di 14 giorni)
- In caso di alta prevalenza di resistenza di E.coli al
- Ceftriaxone 2 gr x 1 in monoterapia o associazione
- Cefotaxime 2 gr x 3 in monoterapia o associazione
- AMORICILLINA/BACTEM 4 gr ogni 8 ore per 14 gg (in seguito passare a terapia per via con farmaco analogo)
- AMORICILLINA/BACTEM 4 gr ogni 8 ore per 7 gg (in seguito passare a terapia per via con farmaco analogo)
- MEROPENEM 1 gr ogni 8 ore per 7 gg
- MEROPENEM 1 gr ogni 8 ore per 7 gg
- MEROPENEM 1 gr ogni 8 ore per 7 gg
- MEROPENEM 1 gr ogni 8 ore per 7 gg

Tabella 8. Raccomandazioni terapeutiche per il trattamento della pielonefrite acuta non complicata in funzione del quadro clinico.



Cistite ricorrente non complicata in donne in età fertile

In caso di 2 o più episodi di IVU non complicate del basso apparato urinario negli ultimi 6 mesi o 3 o più episodi nel corso degli ultimi 12 mesi, si può parlare di cistite cronica ricorrente

- considerevole prevalenza (il 20-30% delle donne che hanno avuto un singolo episodio di IVU del basso apparato urinario possono sviluppare una IVU cronica)
- alto impatto sui costi
- scarsa efficacia della terapia
- rischio di utilizzo inadeguato e spregiudicato della terapia antibiotica
- emergenza di ceppi multi-resistenti

Terapia

In queste pazienti diviene assolutamente necessario ridurre l'utilizzo di antibiotici a favore di altre strategie profilattiche e comportamentali

Prima di iniziare qualsiasi strategia di profilassi, è necessario ottenere un negativizzazione completa dell'urinocoltura

- strategia profilattica comportamentale (igiene, riduzione sost. spermicide)
- antibiotico-profilassi (per almeno 3-6 mesi... poco efficace)
 - Fosfomicina trometamolo 3 g ogni 10 giorni
 - Co-trimoxazolo 40/200 mg/die o 3 volte/sett
 - Nitrofurantoina 50 mg/die
- profilassi non-antibiotica (fermenti lattici, mirtillo rosso...)

IVU non complicate nel maschio

E' convenzionale considerare tutte le IVU nell'uomo come complicate perché la maggior parte di esse si verificano in concomitanza con anomalie urologiche, ostruzione al vuotamento vescicale o manovre strumentali.

Hanno una prevalenza estremamente bassa

I sintomi di IVU non complicate negli uomini sono simili a quelli delle donne.

L'urite deve essere esclusa con esami microbiologici eseguiti sul primo getto da minzione spontanea per la ricerca di germi comuni, atipici e miceti (vedi MST).

L'urinocoltura resta l'esame di riferimento per la diagnostica e per la pianificazione della strategia terapeutica.

Chiaramente, tale entità clinica deve essere messa in diagnosi differenziale con le IVU complicate, molto più frequenti nel maschio. Nel caso di febbre deve essere assolutamente sospettato il coinvolgimento della prostata o del parenchima renale.

Dal momento che nella maggior parte degli uomini con IVU febbrile bisogna anche considerare il coinvolgimento prostatico, l'obiettivo del trattamento non è solo sterilizzare le urine ma anche curare l'infezione prostatica.

Pertanto sono preferibili gli antibiotici con buona penetrazione del tessuto e del secreto prostatico, ad esempio i **chinolonici**.

Infezioni delle vie urinarie complicate

Una IVU complicata è un'infezione associata a una condizione - come per esempio un'anomalia strutturale o funzionale del tratto genitourinario - o alla presenza di una malattia sottostante che interferisca con i meccanismi di difesa dell'ospite o che possa aumentare il rischio di contrarre l'infezione o di far fallire la terapia nei confronti della stessa.

Una IVU complicata può essere causata da un'ampia gamma di patogeni; in questo caso il loro spettro è molto più vasto che in una IVU semplice e i patogeni hanno inoltre una più elevata probabilità di essere resistenti agli antimicrobici, soprattutto in casi di poli-trattamento

Le Enterobacteriaceae sono i patogeni predominanti, tra le quali E. coli è certamente il più comune. Tuttavia, i batteri anaerobi (es. Pseudomonas aeruginosa) e i cocci Gram-positivi (es. Stafilococchi ed Enterococchi) possono avere un ruolo clinicamente rilevante, in funzione delle condizioni sottostanti.

Infezioni urinarie nel paziente cateterizzato

Epidemiologia

Le infezioni urinarie catetere-associate (CA-IVU) rappresentano una delle principali cause di infezione nosocomiale, di cui, secondo alcune casistiche statunitensi, costituirebbero il 40%-45%

Il principale fattore di rischio legato all'insorgenza di una CA-IVU è la durata della cateterizzazione: si stima che il rischio di infezione sia del 3%-10% per ogni giorno di mantenimento in sede del device

Patogenesi

La presenza del catetere vescicale favorisce la penetrazione dei batteri all'interno delle vie escretrici e altera i meccanismi di difesa abitualmente attivi a questo livello.

La penetrazione batterica in vescica si può avere fin dal momento del posizionamento del device,

I batteri che colonizzano la porzione più distale del tubo possono risalire lungo la sua superficie raggiungendo e colonizzando la mucosa vescicale in un secondo momento

Biofilm....

I microrganismi presenti nel biofilm pongono problemi terapeutici perché risultano più resistenti sia nei confronti delle difese immunitarie dell'ospite che delle molecole antibiotiche.

Quest'ultimo fenomeno è legato sia alla più rapida selezione di antibiotico-resistenza, che alla funzione di scudo esercitata dalla matrice, per cui un trattamento antibiotico efficace in vitro può rivelarsi inefficace in vivo

Diagnosi

- Comparsa di segni/sintomi
- Urinocoltura (dopo rimozione di catetere)
- Esame chimico/fisico

Terapia

Rimozione del catetere (se possibile)!!!!!!

Terapia empirica (epidemiologia ospedaliera)

Uroepsi

- Una accurata valutazione dell'apparato urinario è sempre indicata nei pazienti con sepsi.
- Valutare la presenza di dolore al fianco, dolore durante la minzione, ritenzione urinaria
- L'esame obiettivo deve sempre escludere la presenza di una prostatite acuta mediante l'esplorazione rettale.
- Gli esami **culturali devono sempre riguardare il sangue e le urine.**

L'ecografia rappresenta l'indagine strumentale di primo impiego

Valutare se presenti: dilatazione delle vie urinarie, una calcolosi renale od ureterale, la presenza di una ritenzione cronica di urine o di un ascesso prostatico.

In presenza di alterazione evidenti può essere utile completare il percorso diagnostico mediante una con o senza mezzo di contrasto

Infezione documentata o sospetta a alcuni dei seguenti parametri

Parametri generali

- Febbre > 38.3 °C
- Tachipnea > 35 C°
- Frequenza cardiaca > 90 bpm o > 2 SD sul range per età
- Tachipnea > 30 bpm
- Ritenzione dell'urina
- Esame significativo o ritenzione urinaria (> 50 ml/g nelle 24 ore)
- Emoglobinuria (gittata > 100 mg/dl in assenza di diabete)
- Leucocitosi (> 10.000)

Parametri ematologici

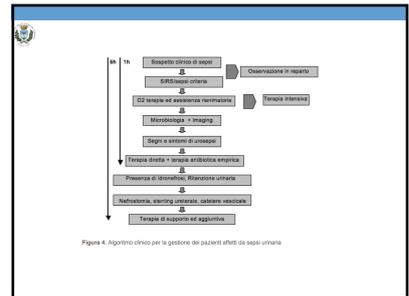
- Leucopenia < 4000 /µl
- Conta leucocitaria normale con un 10% di forme immature
- PCT > 0.50 (dopo il valore normale)
- PCT > 0.50 (dopo il valore normale)
- Icterenone (gittata bilirubinica > 50 mg/dl, pressione arteriosa media < 70 mmHg, riduzione della pressione sistolica di almeno 40 mmHg o < 90 mmHg il valore normale per l'età)
- Saturazione di ossigeno media > 70%
- Indice cardaco > 3.5 Litri/m²
- Dilatazione d'organo

Parametri emodinamici

- Bassa (PACOP/CO) < 200
- Capiret (gittata < 0.5 ml/kg/1' o 45 ml per almeno 2 ore)
- Aumento del tasso di coagulazione (aPTT > 45 s o APIT > 40 s)
- Assunzione anticoagulante (INR > 1.5 o APIT > 40 s)
- Bassi procoagulanti
- Trombocitopenia < 100.000/µl
- Glicemia (gittata > 4 mg/dl o 70 mmol/L)
- Spigolatura > 3 mmol/L

Parametri di perfusione tissutale

- Riduzione del riempimento o rete capillare



Il Problema MDR... ESBL

ELLENDORE PERA
SIS (Società Italiana di Sepsis)

Capo 1 Zoonoziosi

Capo 1	Zoonoziosi	Capo 1	Zoonoziosi
1	10	11	19
2	11	12	20
3	12	13	21
4	13	14	22
5	14	15	23
6	15	16	24
7	16	17	25
8	17	18	26
9	18	19	27
10	19	20	28
11	20	21	29
12	21	22	30
13	22	23	31
14	23	24	32
15	24	25	33
16	25	26	34
17	26	27	35
18	27	28	36
19	28	29	37
20	29	30	38
21	30	31	39
22	31	32	40
23	32	33	41
24	33	34	42
25	34	35	43
26	35	36	44
27	36	37	45
28	37	38	46
29	38	39	47
30	39	40	48
31	40	41	49
32	41	42	50
33	42	43	51
34	43	44	52
35	44	45	53
36	45	46	54
37	46	47	55
38	47	48	56
39	48	49	57
40	49	50	58
41	50	51	59
42	51	52	60
43	52	53	61
44	53	54	62
45	54	55	63
46	55	56	64
47	56	57	65
48	57	58	66
49	58	59	67
50	59	60	68
51	60	61	69
52	61	62	70
53	62	63	71
54	63	64	72
55	64	65	73
56	65	66	74
57	66	67	75
58	67	68	76
59	68	69	77
60	69	70	78
61	70	71	79
62	71	72	80
63	72	73	81
64	73	74	82
65	74	75	83
66	75	76	84
67	76	77	85
68	77	78	86
69	78	79	87
70	79	80	88
71	80	81	89
72	81	82	90
73	82	83	91
74	83	84	92
75	84	85	93
76	85	86	94
77	86	87	95
78	87	88	96
79	88	89	97
80	89	90	98
81	90	91	99
82	91	92	100
83	92	93	101
84	93	94	102
85	94	95	103
86	95	96	104
87	96	97	105
88	97	98	106
89	98	99	107
90	99	100	108
91	100	101	109
92	101	102	110
93	102	103	111
94	103	104	112
95	104	105	113
96	105	106	114
97	106	107	115
98	107	108	116
99	108	109	117
100	109	110	118
101	110	111	119
102	111	112	120
103	112	113	121
104	113	114	122
105	114	115	123
106	115	116	124
107	116	117	125
108	117	118	126
109	118	119	127
110	119	120	128
111	120	121	129
112	121	122	130
113	122	123	131
114	123	124	132
115	124	125	133
116	125	126	134
117	126	127	135
118	127	128	136
119	128	129	137
120	129	130	138
121	130	131	139
122	131	132	140
123	132	133	141
124	133	134	142
125	134	135	143
126	135	136	144
127	136	137	145
128	137	138	146
129	138	139	147
130	139	140	148
131	140	141	149
132	141	142	150
133	142	143	151
134	143	144	152
135	144	145	153
136	145	146	154
137	146	147	155
138	147	148	156
139	148	149	157
140	149	150	158
141	150	151	159
142	151	152	160
143	152	153	161
144	153	154	162
145	154	155	163
146	155	156	164
147	156	157	165
148	157	158	166
149	158	159	167
150	159	160	168
151	160	161	169
152	161	162	170
153	162	163	171
154	163	164	172
155	164	165	173
156	165	166	174
157	166	167	175
158	167	168	176
159	168	169	177
160	169	170	178
161	170	171	179
162	171	172	180
163	172	173	181
164	173	174	182
165	174	175	183
166	175	176	184
167	176	177	185
168	177	178	186
169	178	179	187
170	179	180	188
171	180	181	189
172	181	182	190
173	182	183	191
174	183	184	192
175	184	185	193
176	185	186	194
177	186	187	195
178	187	188	196
179	188	189	197
180	189	190	198
181	190	191	199
182	191	192	200
183	192	193	201
184	193	194	202
185	194	195	203
186	195	196	204
187	196	197	205
188	197	198	206
189	198	199	207
190	199	200	208
191	200	201	209
192	201	202	210
193	202	203	211
194	203	204	212
195	204	205	213
196	205	206	214
197	206	207	215
198	207	208	216
199	208	209	217
200	209	210	218
201	210	211	219
202	211	212	220
203	212	213	221
204	213	214	222
205	214	215	223
206	215	216	224
207	216	217	225
208	217	218	226
209	218	219	227
210	219	220	228
211	220	221	229
212	221	222	230
213	222	223	231
214	223	224	232
215	224	225	233
216	225	226	234
217	226	227	235
218	227	228	236
219	228	229	237
220	229	230	238
221	230	231	239
222	231	232	240
223	232	233	241
224	233	234	242
225	234	235	243
226	235	236	244
227	236	237	245
228	237	238	246
229	238	239	247
230	239	240	248
231	240	241	249
232	241	242	250
233	242	243	251
234	243	244	252
235	244	245	253
236	245	246	254
237	246	247	255
238	247	248	256
239	248	249	257
240	249	250	258
241	250	251	259
242	251	252	260
243	252	253	261
244	253	254	262
245	254	255	263
246	255	256	264
247	256	257	265
248	257	258	266
249	258	259	267
250	259	260	268
251	260	261	269
252	261	262	270
253	262	263	271
254	263	264	272
255	264	265	273
256	265	266	274
257	266	267	